

X'e Bağlı Adrenolökodistrofide Hastalığın İlerlemesinin Manyetik Rezonans Görüntüleme İle Değerlendirilmesi

The Evaluation of the Progression of X Linked Adrenoleukodystrophy with MRI

Melda Apaydın* Makbule Varer* Ayşegül Sarsılmaz*
Nedret Uran ** Engin Uluç*

* Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Servisi, İzmir

** Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

ÖZET

X'e bağlı adrenolökodistrofi (ALD), santral sinir sistemi beyaz cevherini, aksonları, adrenal korteksi ve testisleri etkileyen genetik bir hastalıktır. Progresif psikomotor gerileme, görsel ve /veya işitsel fonksiyonlarda kayıp ve adrenal yetmezlik tipik klinik bulgularıdır. Değişik klinik ve tedavi yaklaşımı gerektiren varyant tipleri vardır. Erken tanı ve tedavi hastalığın prognozu açısından çok önemlidir. Kemik iliği transplantasyonunun erken beyin tutulumu olan olgularda; diyet (Lorenzo'nun yağı) tedavisinin ise genetik ya da biyokimyasal olarak tanı konmuş olgularda fayda sağladığı bildirilmiştir. Biokimyasal testlerle tanı konabilir ancak hastalığın ilerlemesi değerlendirilemez. Bu olgu sunumunda hastalığın ilerlemesi Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) bulguları ışığında değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Adrenolökodistrofi, MRG

SUMMARY

X linked adrenoleukodystrophy (ALD) is a genetically determined disorder that involves the nervous system white matter, axons, adrenal cortex and testes. The typical clinical manifestations are progressive psychomotor regression, vision and/or auditory impairment and adrenal insufficiency. It has variants with widely different outcomes, hampering clinical counseling and evaluation of therapies. Early diagnosis and treatment is essential for a better prognosis. While bone marrow transplantation is beneficial in patients with early cerebral involvement, diet ("Lorenzo's oil") therapy has been found preventive in genetically or biochemically proven subclinic cases. Biochemical findings prove the disease, but the progression can not be estimated. Here, a case in which the progression of the disease has been shown by MRI is presented.

Key Words: Adrenoleukodystrophy, MRI

Başvuru tarihi: 03.11.2004

İzmir Tepecik Hast Derg 2005;15(1):67-71

Adrenolökodistrofi (ALD), asetil Co-A sentetaz adındaki enziminin fonksiyonel eksikliğine bağlı olarak, çok uzun zincirli yağ asitlerinin peroksidasyonundaki azalma nedeniyle gelişir. X'e bağlı resesif geçişli bir hastalık olup erkek çocuklarda görülme insidansı 1/25.000 dir. Genetik defekt X kromozomu uzun kolunun son segmentindedir (Xq28). Çok uzun zincirli yağ asitleri başta beyin beyaz cevheri olmak üzere çeşitli dokularda birikerek beyinde demiyelinizasyon, yangısal reaksiyon, glioz ve nekroza neden olur (1-4).

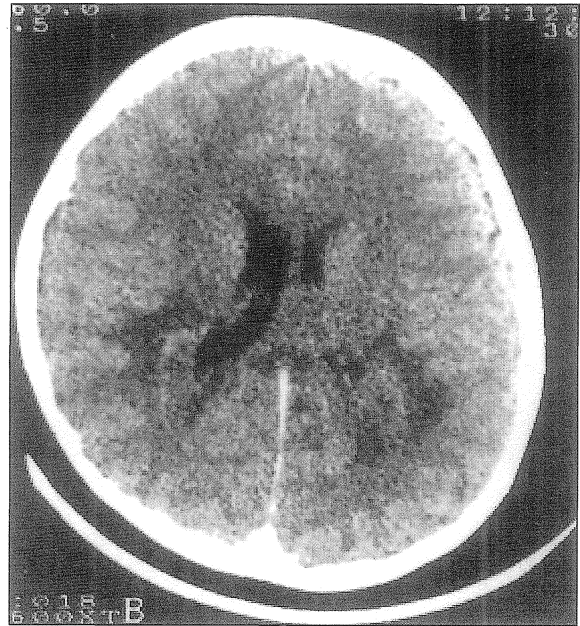
Adrenolökodistrofi ilk kez 1923'de Siemerling ve Creutzfeldt tarafından 4 yaşındaki bir olguda tanımlanmıştır (5). Tüm populasyonda insidansı 1.3/100 000'dir. Erkeklerde sık görülen üç formu sırasıyla serebral, tek başına Addison hastalığı ve adrenomyelonöropati'dir (AMN). Heterozigot kadınlarda %20 oranında adrenomyelonöropati veya nadiren adrenal yetmezlik şeklinde seyreder. Bunların dışında çeşitli ara tipler de vardır (5,6). Çocukluk çağında izlenen serebral form ALD ortalama 4-8 yaşlarında başlar. Bilişsel fonksiyonlarda ilerleyici yıkım, lisan bozukluğu, işitme kaybı, görme yitimi, koordinasyon bozukluğu, motor fonksiyonlarda bozulma ile karakterize olup hastalar iki yılda yatağa bağımlı hale gelirler (3-5).

Kesin tanı plazma, eritrosit, lökosit ya da fibroblast kültüründe çok uzun zincirli yağ asitlerinin varlığı ile konur (C26<:1.30, C26/C22<:0.023) (5). Ancak yağ asitleri düzeyi ile klinik seyir arasında direkt ilişki olmadığından hastalığın ilerlemesinin gösterilmesinde radyolojik incelemeler önem taşır (1,6,7). Burada klinik seyirdeki ilerlemenin MRG ile gösterilebildiği bir ALD olgusu sunulmuştur.

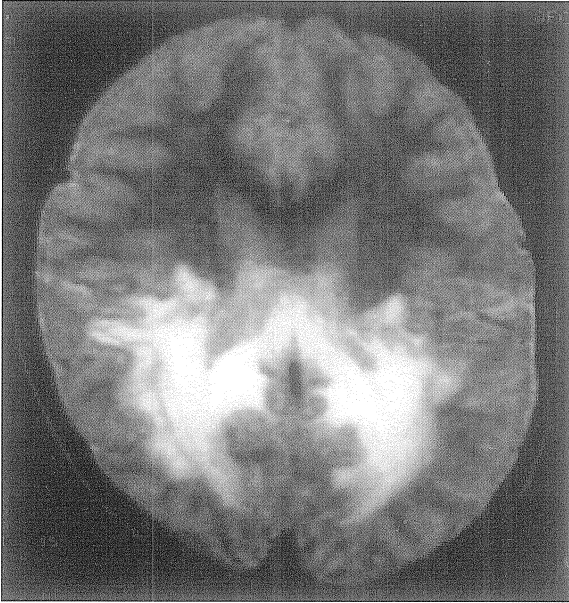
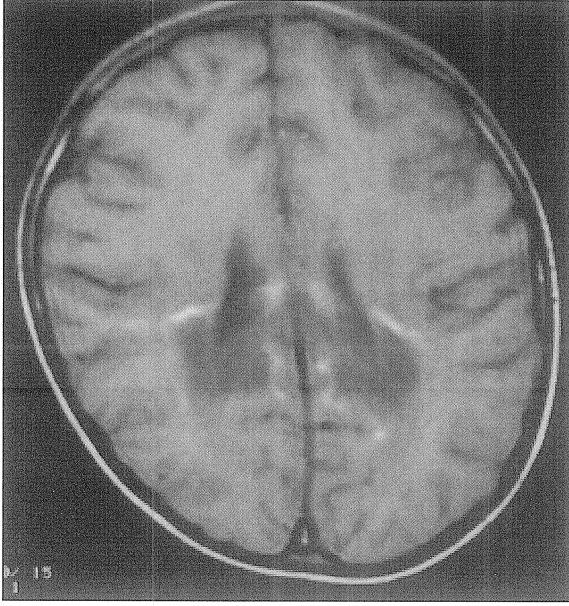
OLGU

Sekiz yaşındaki erkek olgu (R.A.) görme, duyma, kişilik, konuşma bozukluğu ve konvüzyonlar nedeniyle başvurdu. Yapılan fizik muayenede boy ve ağırlık persantilleri normaldi. Nörolojik muayenede bulguları Babinski pozitifliği ve derin tendon reflekslerinde artış dışında normal olup, BOS hücre ve biokimyası olağan bulundu. Hikayesinde son bir yıldır giderek artan görme ve

işitme bozukluğu, dikkatinde azalma, okul başarisında gerileme olduğu öğrenildi. Soygeçmişinde özellik saptanmadı. VEP ön görsel yollarda bilateral ılımlı ileti uzaması mevcuttu. AEP de bilateral bulbo-pontin mezensefalik ileti yavaşlaması izlendi. Laboratuvar incelemelerde hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kortizol değerleri normaldi. Mental değerlendirmede dikkat eksikliği tespit edildi. Radyolojik tanı amacıyla önce pre ve postkontrast bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiki yapıldı. Prekontrast tetkikte bilateral paryeto-okspital beyaz cevherde dansite azalması, postkontrast tetkikte bu alanda aktif demiyelinizasyon ve yangıya uyan alanda kontrast tutulumu saptandı (Resim 1). Yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikinde; Spin eko T1A, T2A ve postkontrast T1A yapılan çalışmada; sentrum semiovale düzeyinde, korpus kallosum spleniumunda, paryeto-okspital alanda yaygın demiyelinizasyona/ yangısal reaksiyona bağlı T1A hipointens, T2A hiperintens görünüm ve T1A postkontrast incelemede aktif demiyelinizasyon/inflamasyon alanında belirgin kontrast tutulumu saptandı (Resim 2). MRG bulguları ile ALD düşünülerek peroksizoz-

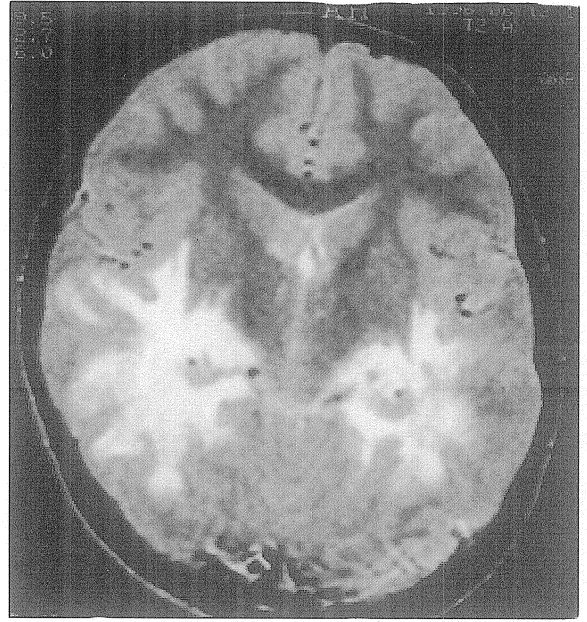


Resim 1. Kontrastlı BT (İlk başvuru): Paryeto-okspital alanda kontrastlanım gösteren aktif demiyelinizasyon sahası çevresinde beyaz cevher ödemi görülüyor.



Resim 2. MRG (İlk başvuru): a) Postkontrast T1A aksiyel spin eko MR incelemesinde aktif demiyelizasyon sahasındaki kontrast tutulumu. b) T2A aksiyel spin eko MR incelemesinde demiyelinizasyon alanında T2A belirgin hiperintens görünüm.

mal test için kan örneği alındı ve test sonucunda çok uzun zincirli yağ asitleri (VLCFA) düzeyi yüksek olarak rapor edildi (C26:6.03 umol/L, referans aralığı <:1.30, C26/22:1.12, referans aralığı<:0.023, kalkülasyon değeri 14.5 referans aralığı <:7.5). Radyolojik ve laboratuvar bulgular ile olgu X'e bağılı resesif geçişli ALD tanısını aldı.

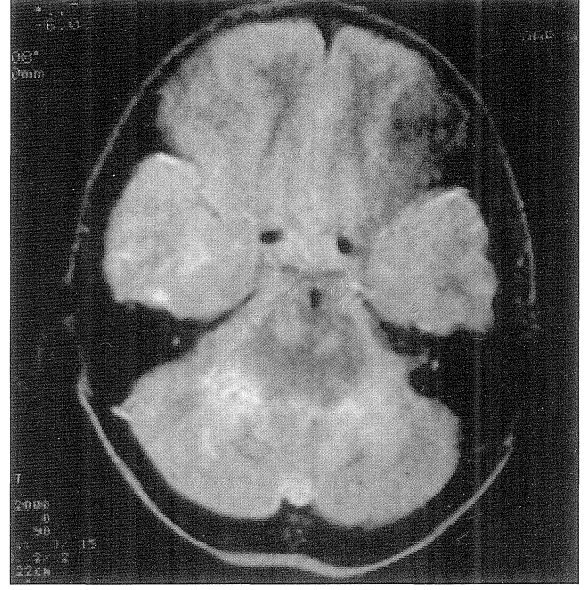
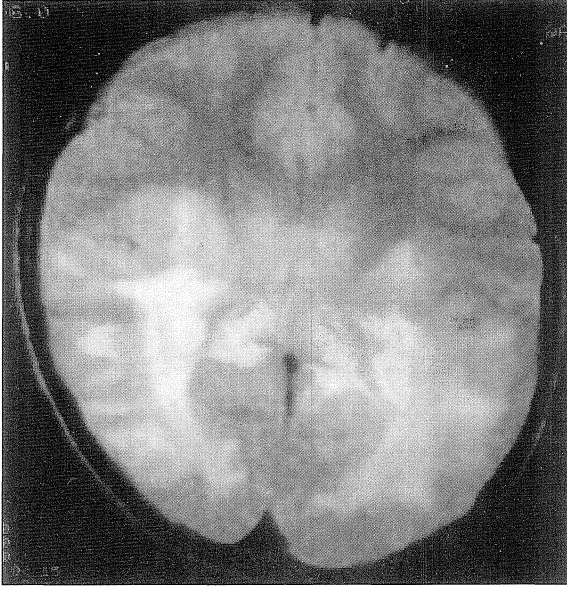


Resim 3. MRG (6. ay): T2A spin eko aksiyel MR incelemesinde parietookspital alandaki santralden perifere doğru; santralde nekroze alan, aktif demiyelinizasyon sahası ve en periferde beyaz cevherdeki ödem alanı seçilmektedir.

Olgunun 6 ay sonra yapılan MRG incelemesinde patolojik sinyal artışı, kontrast tutulumu, anatomik tutulum belirginliği klinik bulgulardaki (görme- işitme- bilişsel durum) kötüye gidiş ile orantılı olarak arttı. Pons ve bulbusta kortikospinal, kortikopontin traktüs, lateral genikülat cisim boyunca T2A yüksek sinyal ve paramanyetik kontrast tutulumu belirginleşti (Resim 3). Olgu nöropsikolojik bulguların kötüleşmesi ile başvurusundan bir yıl sonra kaybedildi.

TARTIŞMA

X'e resesif geçişli ALD'de, erken tanı ve hastalığın evresinin tanımlanması, uygun tedavi seçimine yönelik olarak önem taşımaktadır. Hızlı ilerleme riski ve erken serebral tutulumu olan hastalarda kemik iliği transplantasyonu, morbidite ve mortaliteyi azaltır (2,3). Esas tanı kriteri plazmada uzun zincirli yağ asitlerinin yükselmesidir. ALD'li erkek hastaların tümünde, taşıyıcıların %80'inde normal sınırların üzerindedir. Plazma çok uzun zincirli yağ asitleri Zellweger sendromu gibi diğer peroksizomal hastalıklarda ve ketojenik diyet alan epileptik çocuklarda da



Resim 4. MRG (1. yıl): Olgunun ilk başvurusundan 1 yıl sonra yapılan kontrol tetkikte klinik bulguların ilerlemesine paralel olarak; a) lateral genikulat cisimde, b) korpus kallosum spleniumunda, c) kortikospinal traktüste T2A aksiyel hiperintens anormal sinyal varlığında artış görülüyor.

artabilir. Fakat bu hastalıklar öykü ve klinik özellikler ile kolaylıkla ayrılabilir (4,5). Bizim olgumuzda da plazma çok uzun zincirli yağ asit düzeyi yüksek bulunmuştur.

Spesifik plazma testleri ve MR incelemeleri tanı ve santral sinir sistemi erken tutulumu için önemli metodlardır. Fakat plazma testleri hastalığın ilerlemesini gösteremediği gibi klinik bulgular da hastalığın yavaş ilerlemesiyle belirgin değişiklik oluşmaz (2,3,6-8).

Patolojik olarak otoimmün veya sitokin başlanğıçlı yangısal olaya bağlı olarak serebral tutulumda beyaz cevher demiyelinizasyonu, perivas-küler infiltrasyonlar, sıkı bağlantı noktalarında zayıflama gelişir (1). Yangısal olayın ağırlığı hastalığın hızlı ilerlemesine paralel olup kan-beyin bariyeri yıkımına bağlı T1A imajlarda karakteristik kontrast tutulumu oluşur. Yangısal reaksiyonun şiddeti ile hastalığın ilerlemesi paraleldir (1,2). T2A kesitlerdeki intensite artımlarına göre MRG'deki anatomik tutulum anormallikleri başlıca beş grupta değerlendirilmiştir (1: paryeto-oksipital beyaz cevher, 2: frontal beyaz cevher, 3: kortiko-spinal traktüs, 4: serebellar beyaz cevher, 5: paryeto-oksipital ve frontal beyaz cevher tutulum birlikteliği). Radyolojik olarak en

sık görülen serebral bulgu paryeto-oksipital bölgede belirgin, keskin sınırlı simetrik demiyelinizasyon alanlarıdır. %15 olguda ise hastalık frontal bölgeden başlar (8). Asimetrik kitle lezyonları yanısıra Multipl Skleroz (MS) benzeri tutulum da bildirilmiştir (9). Olgumuzdaki serebral tutulum paryeto-oksipital simetrik olup en sık görülen tutulum olup en sık görülen tutulum patterni ile uyumluydu (2,6-8). Kontrast tutulumu T1A kontrastlı imajlarda anormal beyaz cevher sınırındaydı. Ek olarak yangısal olayın sınırı hastalığın geçmişi hakkında da bize ön bilgi vermekteydi. 6'şar ay arayla yapılan MRG incelemelerinde paryeto-oksipital alandaki demiyelinize alan hacmi ve kontrastlanım patterni olgudaki klinik bulguların ilerlemesiyle artış göstermiştir. Kortikospinal traktüs-pons ve bulbustaki korpus kallosum ve lateral genikulat cisim'deki tutulumun artması ile klinik bulgular paralel olarak artmıştır. Bu bulgular literatür bulguları ile paralellik göstermekteydi (2,6-8).

Tanı konduktan sonra tedavinin seçimi kritiktir. Geç serebral tutulumda diyet tedavisinin belirgin faydası gösterilememiş olup (düşük-VLCFA ve doymamış yağ asitleri), kemik iliği transplantasyonu erken beyin tutulumu olan olgularda önerilmektedir (1,9).

Adrenolökodistrofili olgularda klinik ve radyolojik değerlendirme hastalığın progresyonunu belirlemede önemlidir. Özellikle kontrastlı T1A serebral MRG izlemde önemli yer tutar.

KAYNAKLAR

1. McGuinness MC, Smith KD. Cerebral inflammation in X-linked adrenoleukodystrophy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1999;47:281-7.
2. Moser HW, Loes DJ, Melhem ER, Raymond GV, Bezman L, Cox CS, Lu SE. X-Linked adrenoleukodystrophy: overview and prognosis as a function of age and brain magnetic resonance imaging abnormality. A study involving 372 patients. *Neuropediatrics* 2000;31: 227-39.
3. Gartner J, Braun A, Holzinger A, Roerig P, Lenard HG, Roscher AA. Clinical and genetic aspects of X-linked adrenoleukodystrophy. *Neuropediatrics* 1998; 29:3-13.
4. Smith KD, Kemp S, Braiterman LT, Lu J F, Wei H M, Geraghty M, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: genes, mutations, and phenotypes. *Neurochem Res* 1999;24: 511-525
5. Yetimalar Y, Gürgör N, Ulutaş H, Başoğlu M. Adrenomyelonöropati. *İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi* 2002;40:53-56.
6. Loes DJ, Fatemi A, Melhem ER, Bezman L, Moser HV, Raymond OW. Analysis of MRI patterns aids prediction of progression in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2003;61:369-74.
7. Moser H, Dubey P, Fatemi A. Progress in X-linked adrenoleukodystrophy. *Curr Opin Neurol* 2004;17: 263-9.
8. Melhem E, Loes D, Georgiades C, Raymond G, Moser H. X-linked Adrenoleukodystrophy: The Role of Contrast-enhanced MR Imaging in Predicting Disease Progression: *American Journal of Neuroradiology* 2000;21: 839-844.
9. Shapiro E, Krivit W, Lockman L, Jambaque I, Peters C, Cowan M, Harris R, Blanche S, Bordigoni P, Loes D, Ziegler R, Crittenden M, Ris D, Berg B, Cox C, Moser H, Fischer A, Aubourg P. Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Lancet*. 2000; 356:713-8. Comment in: *Lancet* 2000;356:1608-9.

Yazışma adresi:

Dr. Melda APAYDIN
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji
Servisi, İzmir
Tel: 0 232 244 44 44 /2685
Fax: 0 232 339 00 02
e-mail: apaydina@efes.net.tr
GSM. 0 533 362 21 14
