

Nörofibromatozis Tip 1 Hastalarında Serebral Mikrostrüktürel Değişikliklerde Diffüzyon Manyetik Rezonansın Yeri

Sema Aksoy*, Elif Hocaoğlu*, Ercan İnci*, Gülseren Yirik**, Serap Doğan***, Sibel Bayramoğlu*, Tan Cimilli*, İrem Erdil*

*S.B. Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, **Esencan Hastanesi, Radyoloji Bölümü, ***Baltalımanlı Devlet Hastanesi, Radyoloji Bölümü

ÖZET

Amaç: Nörofibromatozis tip 1'deki beyin lezyonları, optik gliomlar, serebral astrositomlar ve T2 ağırlıklı manyetik rezonans (MR) sekanslarında fokal hiperintens lezyonlardır. Diffüzyon ağırlıklı MR görüntüleri ak madde anormalliklerini tespit etmede kullanılır. Bu çalışmadaki amacımız NF-1 tanısı almış çocuklarda normal görünen beyin parankiminde, görünen diffüzyon katsayısı (ADC) ile kontrol grubundaki aynı yaşta bilinen bir hastalığı olmayan çocukların ADC değerlerini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Nörofibromatozis tip 1 tanısı almış 3-15 yaş arası 10 çocuk hasta ve 10 kontrol olgu değerlendirildi. MR tekniği rutin sekanslar ve diffüzyon ağırlıklı sekanslardan oluşturuldu. Frontal, parieto-oksipital beyaz cevher, bazal ganglionlar, talamus, korpus kallozum ve beyin sapı yapıları ADC haritalamasında altı bölge olarak incelendi. ADC değerleri ROI kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Olgu grubunun beyin sapı ve talamus ADC ortalaması, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p < 0.05$).

Sonuç: Diffüzyon MR, konvansiyonel MR sekanslarında normal görünen alanlarda bile, NF-1 hastalarında mikrostrüktürel anomalileri tanımayaya yardımcı olur. Bu durum NF-1 hastalığının tanı ve takibinde yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler: nörofibromatozis tip 1, ADC, MR, diffüzyon, beyaz cevher

SUMMARY

The Role of Diffusion MR Imaging in Detecting Cerebral Microstructural Changes: Initial Findings in Pediatric Patients with Neurofibromatosis Type 1

Objective: Brain lesions in Neurofibromatosis type 1 include optic pathway gliomas, cerebral astrocytomas and focal hyperintense areas in T2-weighted MRI. MR with diffusion-weighted imaging (DWI) is used to detect white matter abnormalities. The purpose of this study was to evaluate the differences in apparent diffusion coefficient (ADC) values between normal appearing regions in the NF1 patients and control group.

Material and Methods: Ten children (3-15 years old) with NF1 and 10 control subjects were evaluated. The MRI examination consisted of routine imaging and diffusion weighted imaging (DWI). Six distinct locations (frontal and parieto-occipital white matter; basal ganglia, thalamus, corpus callosum and midbrain) were selected for the analysis. The ADC values were calculated directly from these automatically generated ADC maps with ROI.

Results: There were statistically significant differences between normal appearing region in the NF1 patients and control group in the ADC values obtained from midbrain and thalamus.

Conclusion: Diffusion MRI allows the characterization of microstructural abnormalities even in some brain regions that appear normal in conventional MR sequences. This will be guiding us in the diagnosis and follow-up of NF-1 disease.

Key words: neurofibromatosis type 1, ADC, MR, diffusion, white matter

GİRİŞ

Nörofibromatozis tip 1 (NF-1), temel olarak cilt, sinir ve kas-iskelet sistemini tutan, yaklaşık 1/3-4000 görülen, otozomal dominant geçişli, herediter bir

hastalıktır. Genetik olarak 17. kromozomdaki gen defekti sonucu gelişir. NF tip I tanısı, hastaların büyük çoğunluğunda, klinik öykü ve muayene ile erken çocukluk döneminde konmaktadır⁽¹⁻⁴⁾. NF-1, değişik organlardaki nörofibromlar, optik gliom, iskelet de-

Alındığı Tarih: 03.04.2014

Kabul Tarihi: 02.06.2014

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Sema Aksoy, Tevfik Sağlam Cad. No:11, Zuhuratbaba-Bakırköy-İstanbul

e-posta: semaaksoy2000@yahoo.com

formasyonları (sfenoid displazi ya da uzun kemik korteksinde incelleme) ve deride pigmente lekelerle (sütlü kahverengi lekeler, aksiller çillenme, Lisch nodülleri) karakterizedir. Beyin lezyonları optik gliomlar, serebral astrositomlar ve T2 ağırlıklı manyetik rezonans (MR) sekanslarında fokal hiperintens lezyonlardır⁽⁵⁾. En sık tutulum yerleri bazal gangliyonlar, beyin sapı, talamus ve subkortikal beyaz cevherdir^(6,7). MR'da T2'de hiperintens olarak izlenen lezyonlar genellikle asemptomatik ve benign karakterlidir. Bu lezyonlar puberteden sonra gerileyip kaybolabilmekle birlikte bazı durumlarda ilerleyerek gliomlara dönüşme potansiyeli nedeniyle MR ile takiplerinin yapılması gerekmektedir^(7,8). Bu çalışmadaki amacımız NF-1 tanısı almış çocuklarda normal görünen beyin gri ve beyaz cevher yapılarında, difüzyon MR'da görünen difüzyon katsayısı (ADC) ile kontrol grubundaki aynı yaşta bilinen nörolojik bir hastalığı olmayan çocukların ADC değerlerini karşılaştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, 3-15 yaş arası çocuk olgular arasından retrospektif olarak yapılmış olup, etik kurul onayı alınmıştır. 10 kontrol ve 10 klinik öykü ve muayene ile NF-1 tanısı almış çocuk çalışmaya dahil edildi. Çalışmada kontrol grubu, bilinen bir nörolojik hastalığı olmayan ve başka nedenlerle beyin MR çekilen olgulardan oluşturuldu. Tüm tetkikler 1,5 Tesla MR (Avanto; Siemens, Erlangen, Almanya) cihazı ile yapıldı. Teknik olarak rutin sekanslar (aksiyel T1, T2, FLAIR ve sagittal T1) ve difüzyon ağırlıklı sekanslar ($b=0, 500, 1000 \text{ s/mm}^2$) elde olundu. Difüzyon ağırlıklı sekanslarda frontal ve parieto-okspital beyaz cevherler, bazal ganglionlar, talamus, korpus kallozum ve beyin sapı yapıları 6 bölge olarak incelendi. ADC değerleri, ADC haritasından ROI (region of interest) kullanılarak yapıldı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında (yaş, grupların ortalama ADC değerleri) Student t testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında (cinsiyet) ise Fisher's Exact ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma yaşları 3 ile 15 arasında değişmekte olan; 9'u (% 45) erkek ve 11'i (% 55) kız olmak üzere toplam 20 çocuk üzerinde yapılmıştır. Çocukların ortalama yaşı 7.65 ± 4.00 'tür (Tablo 1).

Tablo 1. Gruplara göre demografik özelliklerin dağılımı.

	Hasta	Kontrol	p
	Ort.±SD	Ort.±SD	
*Yaş	9.00±3.85	6.30±3.86	0.135
**Cinsiyet	n (%)	n (%)	
Erkek	4 (% 40.0)	5 (% 50.0)	1.000
Kız	6 (% 60.0)	5 (% 50.0)	

*Student-t test, **Fisher's Exact test

Hasta grubunun beyin sapı ve talamus ADC ortalaması, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$). Beyin sapı için ortalama ADC değerleri, hasta grubunda $894,30\pm 126,50 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$, kontrol grubunda $775,70\pm 55,05 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$ bulunmuştur. Talamus için ortalama ADC değerleri, hasta grubunda $844,70\pm 91,64 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$, kontrol grubunda $769,80\pm 50,51 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$ bulunmuştur.

Hasta ve kontrol gruplarının frontal ve parietookspital beyaz cevher, bazal gangliya, ve korpus kallozum ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 1. Gruplara göre demografik özelliklerin dağılımı.

	Hasta	Kontrol	p
	Ort.±SD	Ort.±SD	
Beyin sapı	894.30±126.50	775.70±55.05	0.014*
Korpus kallozum	816.50±112.45	769.20±85.08	0.303
Talamus	844.70±91.64	769.80±50.51	0.036*
Parietookspital beyaz cevher	878.60±149.07	908.60±129.85	0.637
Frontal beyaz cevher	875.30±116.77	808.90±98.00	0.185
Bazal gangliya	759.70±61.20	791.30±45.92	0.208

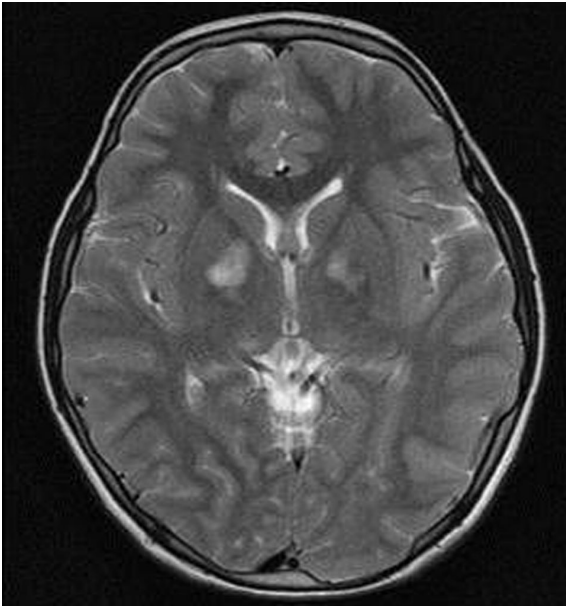
TARTIŞMA

Bilinen bir hastalığı bulunan ve MR bulguları normal olan hastalarda difüzyon çalışmaları değişik hastalıklar için yapılmış ve ADC değerlerinde farklılıklar bulunmuştur. Örneğin Eastwood ve ark.⁽⁹⁾ bazal gangliyalarda NF-1'li hastalarda kontrol grubuna göre artmış ADC değerleri bulmuşlardır. Ashtari ve ark.⁽¹⁰⁾

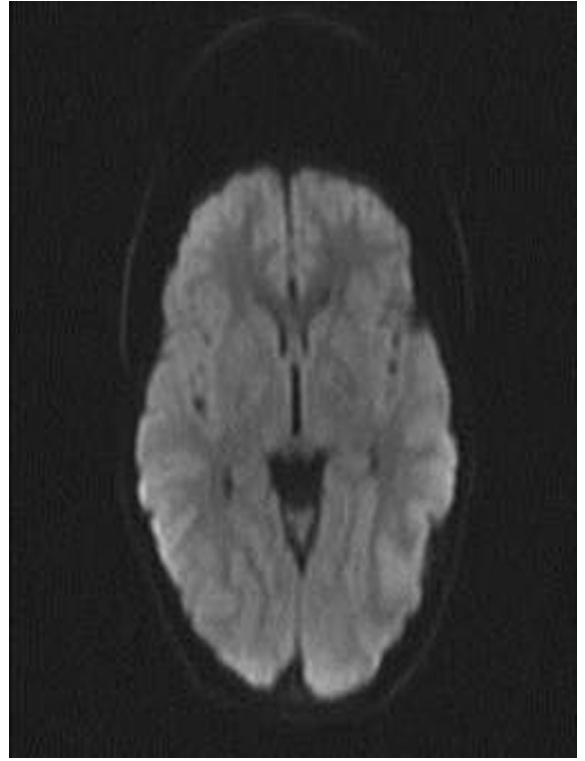
dikkat eksikliği ve hiperaktiviteli çocuklarda yaptıkları araştırmada beynin değişik normal görünen yerlerinden (beyaz cevher, korpus kallozum spleniumu ve internal kapsül posterior bacağı) yapılan difüzyon tensor ölçümlerde, düşük fraksiyonel anizotropi (FA) değerleri bulmuşlardır. Fukuda ve ark. ⁽¹¹⁾ ise myotonik distrofi hastalarda normal görünen serebral ak maddenin sağlıklı kontrol gruplarına göre düşük FA değeri gösterdiğini bulmuşlardır.

Biz de bu çalışmaları temel alarak NF-1'li hastalarda beyin MR'de normal görünen seçilmiş alanlardan (frontal, parieto-oksipital beyaz cevher, bazal ganglionlar, talamus, korpus kallozum ve beyin sapından) ADC ölçümleri yaptık. Bu bölgelerin ADC değerlerini kontrol grubu ile kıyasladığımızda, beyin sapı ve talamustan alınan ADC değerlerini NF-1 hastalarında anlamlı olarak yüksek bulduk. Diğer bölgelerin ölçümlerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık yoktu (Resim 1-3). Bu durum bize NF-1 hastalarında MR incelemede normal görünen alanlarda bile mikroskobik düzeyde değişiklikler olabileceğini ve hasta takibinde bu bölgelerden oluşabilecek lezyonlara dikkat etmemiz gerektiği konusunda fikir verdi.

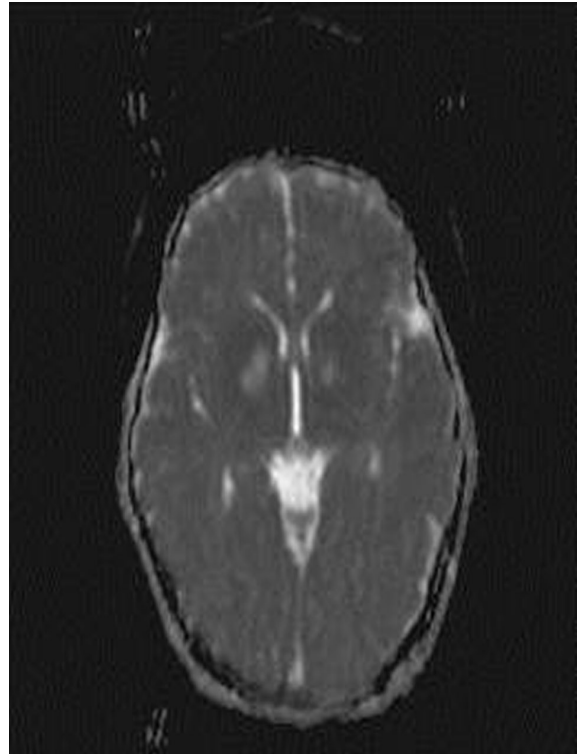
Literatürde benzer çalışmalara baktığımızda, Alkan ve ark. ⁽¹²⁾ hipokampus ve talamusta NF-1'li hastalarda kontrol grubuna göre artmış ADC değerleri bul-



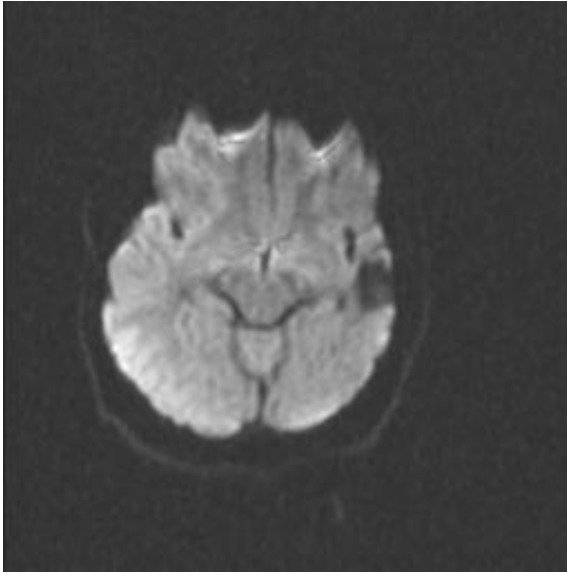
Resim 1. 11 yaşında NF-1'li erkek olgunun aksiyel T2 ağırlıklı MR görüntüsünde, bilateral bazal gangliya ve talamustalarda hiperintens hamartomlar izleniyor.



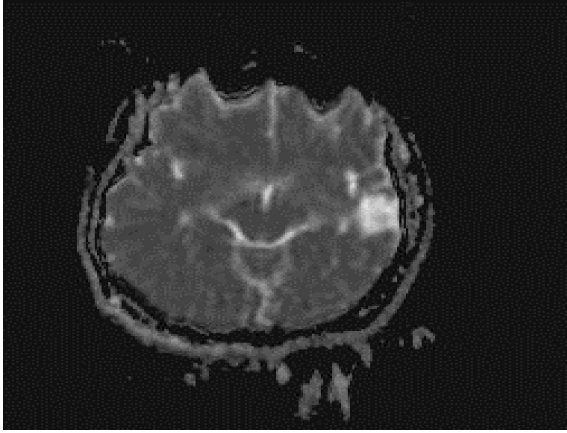
Resim 2. Aynı hastanın difüzyon ağırlıklı görüntüsü (b=1000 s/mm²).



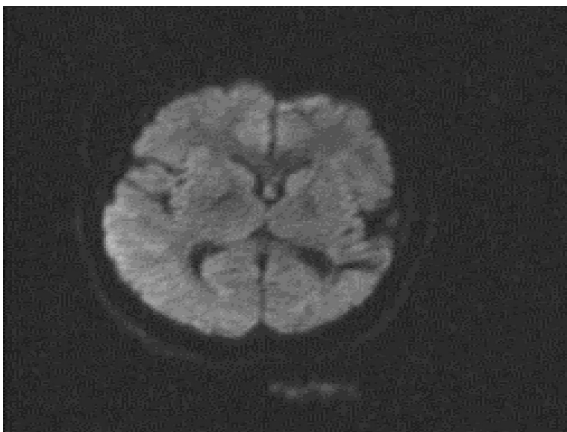
Resim 3. Aynı hastanın bazal gangliya seviyesinde ADC haritalaması.



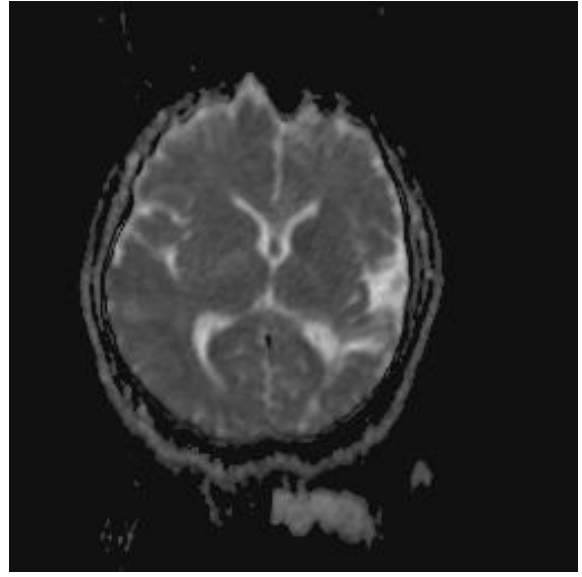
Resim 4. Kontrol grubundan bir hastanın beyin sapına ait normal difüzyon MR görüntüsü.



Resim 5. Aynı hastanın beyin sapına ait normal ADC görüntüsü.



Resim 6. Aynı hastanın talamus seviyesine ait normal difüzyon MR görüntüsü.



Resim 7. Aynı hastanın talamus seviyesine ait normal ADC görüntüsü.

muşlardır. Bu çalışmada da belirtildiği gibi, ADC değerlerindeki değişikliğin demiyelinizasyona sekonder olduğu düşünülmüştür. Alkan ve ark.nın sonuçları bizim çalışmamıza benzer olup, detaylı analiz için daha geniş kapsamlı, randomize çalışmalar yapılmalıdır.

Beyin MR'da normal görünen alanlarda ADC'deki düşüş ve fraksiyonel anizotropi (FA)'daki artışın histopatolojisini bildiren bir çalışmada, NF-1 tanısı almış iken değişik nedenlerle vefat eden üç hastada beyin yapısının patolojik incelemesini yapmışlar ve süngersi tip bir myelinopatiye rastlamışlardır⁽¹³⁾. Bu bulgu, bize olayın saf bir demiyelinizasyon olmadığını göstermektedir.

NF lezyonlarının yetişkin çağa yaklaştıkça kaybolduğu bilinir. Yetişkin çağıdaki NF hastalarıyla yapılan bir diğer çalışmada normal görünen beyin sapı, talamus, korpus kallozum, frontal ve parietal beyaz cevherden alınan difüzyon ağırlıklı imajlarda ADC değerlerinin arttığı ve FA değerlerinin azaldığı tespit edilmiştir⁽¹⁴⁾.

Geliştirilen yeni tekniklerle beraber NF-1 hastalarında konvansiyonel MR sekanslarında patoloji saptanmayan bölgelerde anomali saptanması, hastalığının takibinde klinisyene yön gösterecektir. Hedefimiz bu hastaların sayısını genişleterek ve yetişkinliğe kadar takip edip ADC değerlerindeki değişiklikleri izlemek ve hastaların klinik bulguları ile karşılaştırmaktır.

SONUÇ

Difüzyon MR, konvansiyonel MR sekanslarında normal görünen alanlarda bile, NF-1 hastalarında mikrostrüktürel anomalileri tanımaya yardımcı olur. Bu durum NF-1 hastalığının takibinde yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Li MH, Holla SS. MR imaging of spinal neurofibromatosis. *Acta Radiologica* 1991; 32: 279-285. <http://dx.doi.org/10.3109/02841859109177566>
2. Mukonoweshuro W, Gliffiths PD, Blaser S. Neurofibromatosis type 1: The role of neuroradiology. *Neuropediatrics* 1999; 30: 11 I-I 19.
3. Shu HH, Mirowitz SA, Wippold II F. Neurofibromatosis: MR imaging findings involving the head and spine. *AJR* 1993; 160: 159-164. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.160.1.8416617>
4. Jacquemin C, Bosley TM, Liu D, Svedberg H, Buhaqiqa A. Reassessment of sphenoid dysplasia associated with neurofibromatosis type 1. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23(4): 644-8.
5. Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. *Handb Clin Neurol* 2013; 115: 939-55. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-52902-2.00053-9>
6. Molloy PT, Bilaniuk LT, Vaughan SN, Needle MN, Liu GT, Zackai EH, Phillips PC. Brainstem tumors in patients with neurofibromatosis type 1: a distinct clinical entity. *Neurology* 1995; 45(10): 1897-902. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.45.10.1897>
7. Itoh T, Magnaldi S, White RM, Denckla MB, Hofman K, Naidu S, Bryan RN. Neurofibromatosis type 1: the evolution of deep gray and white matter MR abnormalities. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15: 1513-1519.
8. Elster AD. Radiologic screening in the neurocutaneous syndromes: strategies and controversies. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13(4): 1078-82.
9. Eastwood JD, Fiorella DJ, MacFall JF, et al. Increased brain apparent diffusion coefficient in children with neurofibromatosis type 1. *Radiology* 2001; 219: 354-58. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.219.2.r01ap25354>
10. Ashtari M, Kumra S, Bhaskar SL, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a preliminary diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 448-55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.047>
11. Fukuda H, Horiguchi J, Ono C, et al. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter in patients with myotonic dystrophy. *Acta Radiol* 2005; 46: 104-105. <http://dx.doi.org/10.1080/02841850510015974>
12. Alkan A, Sigirci A, Kutlu R, et al. Neurofibromatosis type 1: diffusion weighted imaging findings of brain. *Eur J Radiol* 2005; 56: 229-231. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2005.05.008>
13. DiPaolo DP, Zimmerman RA, Rorke LB, et al. Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high-signal-intensity foci in the brain. *Radiology* 1995; 195: 721-24.
14. Zamboni SL, Loenneker T, Bolthausen E, et al. Contribution of Diffusion Tensor MR Imaging in Detecting Cerebral Microstructural Changes in Adults with Neurofibromatosis Type 1. *American Journal of Neuroradiology* 2007; 8: 773-77.