

ARAŞTIRMA YAZILARI**ORIGINAL ARTICLE****ORAK HÜCRE HASTALARINDA SESSİZ SEREBRAL ENFARKT SIKLIĞI**

Ali BALCI*, Esra OKUYUCU**, Taşkın DUMAN**, Edip GALİ***, Sinem KARAZİNCİR*,
İsmet MELEK**, Rasim YANMAZ*, Ertuğrul EĞİLMEZ*

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji* ve Nöroloji** AD, Antakya, Hatay
Hatay Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları***, Antakya, Hatay

ÖZET

Amaç: Orak hücre hastalarında sessiz serebral enfarkt sıklığını ve anormal beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularını saptamaktır.

Gereç ve yöntem: Asemptomatik orak hücre hastalığı olan 52 hastanın beyin MRG'leri retrospektif olarak tarandı. Anormal bulgular kaydedildi.

Bulgular: Elli iki orak hücre hastasının 44'ü homozigot (S/S), 8'i ise heterozigot (S/β^{thal}) idi. Kırk dört S/S hastasının 12'sinde (%27.2), 8 S/β^{thal} hastasının 2'sinde (%25) sessiz enfarkt saptandı. S/S hastalarının 10'unda (% 22.7; 7 diffüz serebral, 2 fokal serebral, 1 serebellum) atrofi görüldü. S/β^{thal} hastalarında ise atrofi saptanmadı.

Sonuç: Hatay'da yaşayan orak hücre hastalarında literatür bulguları ile paralellik gösteren yüksek oranda sessiz serebral enfarkt ve atrofi saptandı.

Anahtar Sözcükler: orak hücre hastalığı, beyin, manyetik rezonans, sessiz enfarkt

THE PREVALENCE OF SILENT CEREBRAL INFARCT IN PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE**SUMMARY**

Objective: To determine the prevalence of silent cerebral infarct and abnormal brain magnetic resonance imaging (MRI) findings in patients with sickle cell disease (SCD).

Materials and methods: Fifty-two brain MR images of the asymptomatic patients with SCD have been reviewed retrospectively. The abnormal MRI findings were recorded.

Results: Forty-four of the 52 patients with SCD were homozygous (S/S) and remaining 8 heterozygous (S/β^{thal}) for SCD. Twelve (27.2%) of the 44 patients with S/S and 2 (25%) of the 8 patients with S/β^{thal} had silent infarcts. Ten (22.7%; 7 diffuse cerebral, 2 focal cerebral and 1 cerebellum) of the 44 S/S patients demonstrated atrophy. None of the 8 patients with S/β^{thal} had cerebral atrophy.

Conclusion: Patients with SCD living in Hatay demonstrated a high rate of silent cerebral infarct and cerebral atrophy. These findings concur with the results of the literature.

Key words: sickle cell disease, brain, magnetic resonance, silent infarct

GİRİŞ:

Orak hücre hastalığı nokta mutasyonları sonucu hemoglobinin beta zincirinin altıncı sırasındaki glutamik asit yerine valin gelmesiyle oluşan bir hematolojik hastalıktır. Aminoasit dizilişindeki bu bozukluk sonucu oluşan yeni hemoglobin HbS olarak adlandırılır. HbS'nin eritrosit sitoplazması içerisinde agregasyonu veya polimerizasyonu sonucu oraklaşma meydana gelir. Oraklaşan ve rijit hale gelmiş eritrositler normalde sahip oldukları damar içerisindeki şekil değiştirebilme yeteneklerini kaybederek arter ve arteriollerde iskemi ve enfarktlara neden olur. Normal hemoglobin molekülü 2 alfa ve 2 beta olmak üzere toplam 4 globin zincirinden oluşmaktadır. Her iki beta zincirinde de defekt olursa hastalık orak hücreli anemi veya homozigot orak hücre hastalığı (S/S) olarak isimlendirilir.

Beta zincirlerinden sadece birinde defekt olursa heterozigot orak hücre hastalığı ortaya çıkar. Orak hücre-talasemi hastalığı (S/β^{thal}) da heterozigot bir orak hücre hastalık formudur. Bu heterozigot form, talasemiden ziyade orak hücre hastalığına benzer klinik verir, ancak daha hafif seyrederek (1, 2).

Orak hücre hastalarında serebrovasküler hastalıklar önemli morbidite nedenidir. Orak hücre hastalığı bulunan bir çocukta inme riski sağlıklı bir çocuğa göre 221 kat daha fazla hesaplanmıştır (3). Bu hastalarda herhangi bir nörolojik semptom veya klinik bulgu olmaksızın beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de "sessiz enfarkt" olarak tanımlanan lezyonlar saptanabilmektedir (4). Ayrıca orak hücre hastalığı bulunan çocuklarda % 14 oranında serebral atrofi bildirilmiştir (4).

Türk Hemoglobinopati Çalışma Grubu'nun verilerine göre Türkiye'deki orak hücre hastalarının % 56.7'si Hatay'da yaşamaktadır (5). Bu çalışmanın

Yazışma Adresi: Ali BALCI, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD., 31100 Antakya/HATAY Tel: 0 326 214 06 49, Fax: 0 326 214 49 77

E-mail: alibalciradyolog@yahoo.com

Geliş Tarihi: 04.11.2008 Kabul Tarihi: 11.11.2008

Received: 04.11.2008 Accepted: 11.11.2008

amacı orak hücre hastalarında sessiz infarkt sıklığını ve anormal beyin MRG bulgularını saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda Nisan 2006-Eylül 2008 tarihleri arasında beyin MRG çekilen orak hücre hastaları çalışmaya dahil edildi. Orak hücre hastalarına ait hasta dosyaları Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Arşivi'nden ve gereken hastalarda Antakya Devlet Hastanesi Hemoglobinopati Merkezi'nin Arşiv'inden taranarak hastaların geriye dönük muayene ve anamnez bulguları elde edildi.

Nörolojik muayenesi normal veya 24 saati aşan fokal nörolojik semptom hikayesi bulunmayan orak hücre hastalarında, T2 ağırlıklı MRG kesitlerinde hiperintens olarak izlenen lezyonlar sessiz infarkt olarak kabul edildi (4). Nörolojik muayenesinde herhangi bir anormallik saptanan ve 24 saatten uzun süreli fokal nörolojik semptom tanımlayan hastaların beyin MRG tetkikleri çalışmaya alınmadı.

Beyin MR incelemeleri 0.2 T açık MRG ünitesinde (Concerto, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) çekildi. Spin-echo T1 ağırlıklı (TR: 467, TE: 12) aksiyal, T2 ağırlıklı (TR: 5860, TR: 120) aksiyal ve sagittal, FLAIR aksiyal MRG sekansları kullanıldı.

Çekilen beyin MRG tetkikleri retrospektif olarak taranarak saptanan MRG anormallikleri kaydedildi. Orak Hücre Hastalığı Kooperatif Çalışma'sının (4) belirlediği kriterler kullanılarak sessiz enfarkt tanımlaması yapıldı. Ayrıca, benzer yaş grubunda sağlıklı bir birey için beklenen beyin hacminden daha az bir hacim görünümü, genişlemiş serebral sulcuslar veya serebellar folyolar değerlendirilerek fokal veya diffüz atrofi kararı verildi. Atrofi değerlendirmesi subjektif olarak yapıldı. Tüm beyin MRG incelemeleri bağımsız iki radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Uyumsuzluk durumunda her iki radyoloji uzmanının ortak görüşü doğrultusunda karar verildi.

BULGULAR

Elli iki orak hücre hastası (44 S/S, 8 S/ β thal) çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri Tablo 1 de gösterilmiştir. Hastaların, MRG anormalliklerinin lezyonların tipine göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir. MRG anormalliklerinin

yerleşim yerine göre lezyonların dağılımı ise Tablo 3'de verilmiştir. 44 S/S hastasının 12'sinde (% 27.2), 8 S/ β thal hastasının 2'sinde (% 25) sessiz enfarkt saptandı (Resim 1). Lezyon boyutları göz önüne alındığında S/S grubunda 4 lezyon 0.5 cm'den küçük, 6 lezyon 0.5-1cm arası, 2 lezyon ise 1cm'den büyük saptanırken S/ β thal grubunda 1 lezyon 0.5 cm'den küçük, diğer lezyon ise 0.5-1 cm arası büyüklükte izlendi. Lezyon sayısı göz önüne alındığında S/S hastalarında izlenen 12 enfarktın 10'u (% 83.3) multipl sayıda, 2'si (% 17.7) tek olarak izlendi. S/ β thal grubunda görülen 2 enfarktın 1'i multipl diğeri tek olarak saptandı. S/S hastalarının 10'unda (% 22.7) atrofi (7 diffüz serebral, 2 fokal serebral, 1 serebellar) saptanırken S/ β thal grubunda atrofi izlenmedi (Resim 2, 3). Atrofi saptanan 10 hastanın 5'inde sessiz enfarkt da eşlik ederken, diğer 5 hastada atrofi izole olarak izlendi. Toplam 52 hastanın 17'sinde (% 33.3) beyin MRG anormalliği saptanırken 35'i (% 67.3) tamamen normal beyin MRG bulguları gösterdi.

Tablo 1. Orak hücre hastalarının demografik verileri

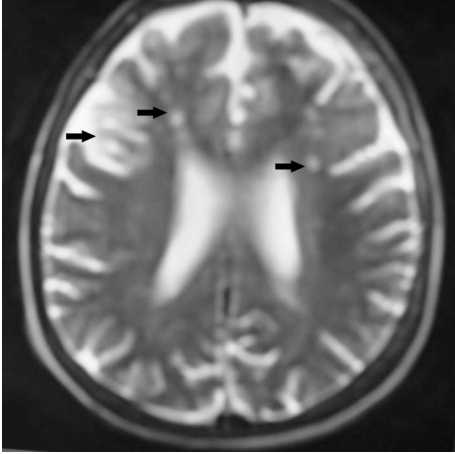
	Yaş	Erkek/Kadın
S/S (n=44)	21.1 ± 9.5 (4-47)	14/30
S/ β thal (n=8)	20.8 ± 9.0 (11-38)	3/5

Tablo 2. Orak hücre hastalığı tipine göre MRG bulgularının dağılımı

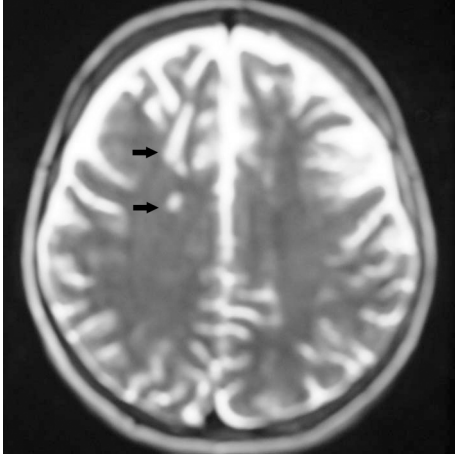
	Ensefalomalazi	Lakün	Ensefalomalazi + lakün	Atrofi
S/S (n=44)	5 (% 11.4)	5 (% 11.4)	2 (% 4.5)	10 (% 22.7)
S/ β thal (n=8)	2 (% 25)	0	0	0

Tablo 3. MRG anormalliklerinin yerleşim yerine göre dağılımı

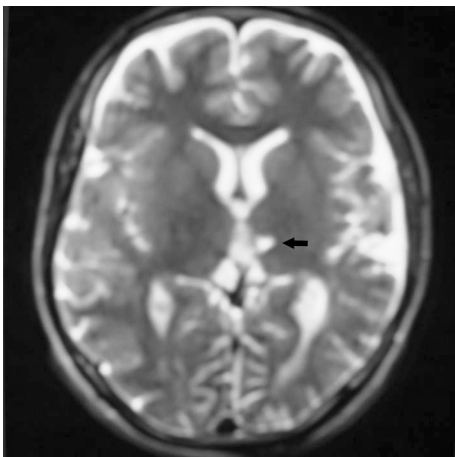
	S/S	S/ β thal
Parietal lob	4	1
Frontal lob	2	
Oksipital lob	1	
Bazal ganglionlar	1	
Serebellum	1	
Multipl lob tutulumu	3	1



Resim 1. Kırk yaşında orak hücre hastalığı olan kadın hastada T2 ağırlıklı aksiyal MR kesitinde sağ frontal bölgede fokal atrofi ve periventriküler ansefalomalazik alanlar



Resim 2. Yirmi beş yaşında orak hücre hastalığı olan kadın hastada T2 ağırlıklı aksiyal MR kesitinde sağ frontoparietal bölgede ansefalomalazik değişiklikler ve diffüz frontoparietal atrofi



Resim 3. Yirmi sekiz yaşında orak hücre hastalığı olan kadın hastada T2 ağırlıklı aksiyal MR kesitinde sol talamusta lakün

TARTIŞMA

Orak hücre hastalığı anormal hemoglobin (HbS) yapımı ile giden bir grup genetik bozuklukları kapsar (1, 2). En sık görülen formu homozigot orak hücre hastalığı (S/S) olarak adlandırılan gruptur. Orak hücre hastalığının en sık görülen komplikasyonlarından biri serebral enfarktittir (2-4). Sirkülasyonda bulunan orak hücrelerine bağlı olarak ortaya çıkan endotel hasarı, büyük ve küçük arterlerdeki vaskülopati ve artmış kan vizkozitesi iskemik serebral hastalık gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (6, 7). Ayrıca proksimaldeki büyük damarlardaki darlıklara bağlı ortaya çıkan serebral hipoperfüzyonun ve eşlik eden aneminin "watershed enfarktı" adı verilen lezyonların gelişimine sebep olduğu düşünülmektedir (8). Nörolojik semptom veya klinik bulgu olmaksızın sessiz enfarkt olarak tanımlanan lezyonlar orak hücre hastalarında oldukça sık bildirilmiştir (4, 9). Orak Hücre Hastalığı Kooperatif Çalışma'sı, sessiz enfarkı, nörolojik muayenesi normal veya 24 saati aşan fokal nörolojik semptom hikayesi bulunmayan bir hastada, T2 ağırlıklı MRG kesitlerinde hiperintens lezyon olarak tanımlamaktadır (4).

Literatürde, Türkiye'de yaşayan orak hücre hastalarındaki sessiz enfarkt sıklığını tanımlayan çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda S/S grubunda sessiz enfarkt sıklığı % 27.2, S/ β^{thal} grubunda ise % 25 olarak bulunmuştur. Bu bulgular literatür verileri ile oldukça paralellik göstermektedir. Literatürde orak hücre hastalığı (S/S) olan çocuklarda sessiz enfarkt sıklığı % 11-42 erişkinlerde ise % 46 sıklıkta bildirilmektedir (5, 10-13) Literatürde S/ β^{thal} hastalarının % 52'sinde MRG'de saptanabilen serebral anormallik bildirilmiştir (14). Bizim S/ β^{thal} hastalarımızda % 25 sıklıkta sessiz enfarkt saptanmıştır. Sessiz enfarktların sıklıkla derin beyaz cevherde, inmelerin ise derin beyaz cevherle birlikte korteksi tutma eğiliminde olduğu gösterilmiştir (4). Bizim hastalarımızda da sessiz enfarkt lezyonlarının tümü beyaz cevherde dağılım gösterdi. Kortikal lezyon saptanmadı. Loblara göre dağılım değerlendirildiğinde, lezyonlar en sık olarak parietal ve frontal loblarda yerleşim gösterdi. S/S grubunda 3, S/ β^{thal} grubunda ise 1 hastada multipl lob tutulumu izlendi. Literatürde de en sık parietal ve frontal lob tutulumu saptanmıştır (4). Lezyon sayısına göre değerlendirildiğinde, S/S hastalarında izlenen 12 enfarktın 10'u (% 83.3) multipl sayıda, 2'si (% 17.7) tek olarak izlendi. S/ β^{thal} grubunda görülen

2 enfarktın 1'i multipl diğeri tek olarak izlendi.

Ensefalomalazinin büyük damarlardaki ciddi darlıklara, lakünlerin ise büyük damarlardaki ılımlı vaskülopatiyeye bağlı olduğu öne sürülmektedir (6). Çalışmamızda, S/S grubunda ensefalomalazi % 11.4, lakün % 11.4, hem ensefalomalazi hem de lakün birlikteliği % 5.4 oranında saptanmıştır. S/ β^{thal} grubunda ise % 25 oranında sadece ensefalomalazi izlenmiş olup lakün saptanmamıştır.

Sessiz enfarktı bulunan orak hücre hastaları klinik olarak asemptomatik olsa bile nörofizyolojik testler bu hastaların daha düşük test skorlarına sahip olduğunu göstermiştir (15, 16). Ayrıca, sessiz enfarkt varlığının, yeni sessiz enfarkt gelişimini ve klinik olarak bulgu veren inme riskini arttırdığı gösterilmiştir (17). Bu durum lezyonların progresyon gösterdiğini açıkça göstermektedir. Bu nedenle sessiz enfarktların saptanması orak hücre hastalarının takibinde önemli olup klinisyenlerin bu hastalara daha dikkatli yaklaşmasını gerektirmektedir.

Literatürde çocuk orak hücre hastalarında serebral atrofi sıklığı % 14 olarak bildirilmiştir (4). Ayrıca yaşla birlikte atrofi sıklığının arttığı gösterilmiştir (6). Bizim çalışmamızda, S/S grubunda 7 (% 15.9) hastada diffüz, 2 (% 4.5) hastada fokal serebral atrofi, 1 (% 2.3) hastada da serebellar atrofi saptanmıştır. Atrofi sıklığının bizim S/S grubumuzda literatüre göre hafif yüksek olması ortalama yaşın daha yüksek olması ile açıklanabilir. Manfre ve ark. S/ β^{thal} hastalarında % 28 oranında hafif, % 4 oranında da orta derecede serebral atrofi sıklığı bildirmişlerdir (14). Bizim çalışmamızda ise S/ β^{thal} grubunda hiç atrofi görülmemiştir. Bu farklılık, bizim çalışmamızda S/ β^{thal} grubunda çok az hasta (sadece 8 hasta) olmasından kaynaklanmış olabilir.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılıklarından biri olgu sayısının özellikle S/ β^{thal} grubunda düşük olması sayılabilir.

Sonuç olarak, bizim çalışmamız Hatay yöresinde yaşayan orak hücre hasta grubunda literatürle paralellik gösteren oldukça yüksek oranda sessiz enfarkt sıklığı göstermiştir. Sessiz enfarktı bulunan orak hücre hastaları asemptomatik olsa da yeni lezyon geliştirme riski taşıdıkları için yakın takip altında tutulmaları ve daha etkin tedavi planlamasına dahil edilmeleri önemlidir. Beyin MRG taraması asemptomatik orak hücre

hastalarında anormal serebral bulguları ortaya koymada ve tekrarlayan enfarkt riski yüksek hastaları belirlemede önemli bir yere sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Lonergan GJ, Cline DB, Abbondanzo SL. From the Archives of the AFIP sickle cell anemia. Radiographics 2001; 21: 971-994.
2. Fixler J, Styles L. Sickle cell disease. Pediatr Clin N Am 2002; 1193-1210.
3. Earley CJ, Kittner SJ, Feeser BR, et al. Stroke in children and sickle cell disease: Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. Neurology 1998; 51: 169-176.
4. Moser FG, Miller ST, Bello JA. The spectrum of brain MR abnormalities in sickle-cell disease: A report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease Am J Neuroradiol 1996; 17: 965-972.
5. Türkiye Ulusal Hemoglobinopati Kayıtları-1998. THD Hemoglobinopati çalışma grubu, 16. Ulusal Hematoloji Kongresi; Kongre bilimsel oturum konuşmaları.
6. Steen RG, Xiong X, Langston JW, et al. Brain injury in children with sickle cell disease: prevalence and etiology. Ann Neurol 2003; 54: 564-572.
7. Debaun MR, Derdeyn CP, McKinstry RC 3rd. Etiology of strokes in children with sickle cell anemia. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2006; 12: 192-199.
8. Zimmerman RA. MRI/MRA evaluation of sickle cell disease of the brain. Pediatr Radiol 2005; 35: 249-257.
9. Pegelow CH, Wang W, Granger S, et al. Silent infarcts in children with sickle cell anemia and abnormal cerebral artery velocity. Arch Neurol 2001; 58: 2017-2021.
10. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. Blood 1998; 91: 288-294.
11. Wang WC, Pavlakis SG, Helton KJ, et al. MRI abnormalities of the brain in one-year-old children with sickle cell anemia. Pediatr Blood Cancer 2008; 51: 643-646.
12. Steen RG, Emudianughe T, Hankins GM, et al. Brain imaging findings in pediatric patients with sickle cell disease. Radiology 2003; 228: 216-225.
13. Pegelow CH, Macklin EA, Moser FG, et al. Longitudinal changes in brain magnetic resonance imaging findings in children with sickle cell disease. Blood 2002; 99: 3014-3018.
14. Manfrè L, Giarratano E, Maggio A, et al. MR imaging of the brain: findings in asymptomatic patients with thalassemia intermedia and sickle cell-thalassemia disease. AJR 1999; 173: 1477-1480.
15. Armstrong FD, Thompson RJ Jr, Wang W, et al. Cognitive functioning and brain magnetic resonance imaging in children with sickle Cell disease. Neuropsychology Committee of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Pediatrics. 1996; 97: 864-870.
16. Craft S, Schatz J, Glauser TA, et al. Neuropsychologic effects of stroke in children with sickle cell anemia. J Pediatr 1993; 123: 712-717.
17. Kugler S, Anderson B, Cross D, et al. Abnormal cranial magnetic resonance imaging scans in sickle-cell disease. Neurological correlates and clinical implications. Arch Neurol 1993; 50: 629-635.