

Nörofibromatozis tip 1: Kraniyal MRG Bulguları

Kazım Serhan Keleşoğlu¹, Suat Keskin², Mesut Sivri¹, Hasan Erdoğan¹, Alaaddin Nayman¹, Mustafa Koplay¹

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Konya

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Konya

Amaç: Nörofibromatozis tip 1 (NF1, von Recklinghausen hastalığı, periferik nörofibromatozis) öncelikle nöral dokular olmak üzere birçok sistemi tutan nörokutanöz bir hastalıktır. Çocuklarda kanser yatkınlığını artırması sebebiyle bilinmesi ve tanı konması önem kazanan bir sendromdur. Amacımız kliniğimizde incelenen nörofibromatozis tip 1 hastalarının kraniyal MRG bulgularını tartışmak ve mevcut bulgular eşliğinde nörofibromatozis tip 1'in kraniyal tutulum şekillerini değerlendirmektir. **Gereç ve yöntemler:** Haziran 2011 ve Mart 2013 tarihleri arasında kliniğimizde Nörofibromatozis tip 1 tanısı olan ve en az 1 MRG incelemesi bulunan 21 hastanın 19'u değerlendirilmiştir. 6-32 yaş aralığında (ortalama yaş 15,3), 7 kız ve 12 erkek hastadan elde edilen kraniyal MRG incelemeleri retrospektif olarak taranmıştır. Çalışmaya dahil edilen olgulardaki lezyonların tipi ve lokalizasyonları farklı bir radyolog tarafından yeniden değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Nörofibromatozis tip 1 tanısıyla takip edilen ve kraniyal MR görüntülemeleri değerlendirilen 19 hastanın 16'sında santral sinir sisteminde hamartomatöz lezyonlar, 5 hastada optik gliom ya da optik sinir kalınlaşması, 5 hastada pleksiform nörofibromlar ve 2 hastada nörofibrom odakları izlenmiştir. **Sonuç:** Birçok farklı tümör ve bulgu içermesi ve en sık kalıtılan santral sinir sistemi hastalığı olması Nörofibromatozis tip 1'in tanı kriterlerinin ve lezyonlarının bilinmesini ve akılda tutulmasını gerektirmektedir. Klinik bulguları Nörofibromatozis tip 1 kriterlerini karşılamayan, tanı kriterlerindeki lezyonlar gelişmeyen veya tanı konurken şüphede kalınan hastaların tanısı ve hastalığın tümöral oluşumlarının gelişmesine olan yatkınlığı sebebiyle Nörofibromatozis tip 1 hastalarında MR görüntüleme bulguları erken ve doğru tanı açısından önemlidir.

Anahtar sözcükler: Nörofibromatozis, kraniyal, MRG

Neurofibromatosis type 1: Cranial MRI findings

Objectives: Neurofibromatosis type 1 (NF1, von Recklinghausen disease, peripheral neurofibromatosis) is a neurocutaneous disease which effects a lot of systems especially neural tissue. Its diagnosis and awareness is important because of increased cancer susceptibility in children. Our purpose is to discuss the cranial MRI findings of patients diagnosed with neurofibromatosis type 1 and evaluate cranial involvement of neurofibromatosis type 1 in the light of these findings. **Material and methods:** In our clinic, 19 out of 21 patients which diagnosed with neurofibromatosis type 1 and had at least 1 MRI between June 2011 and March 2013 was evaluated. Cranial MRI obtained from 7 female and 12 male patients, between ages 6-32 (average age 15,3) retrospectively scanned thereafter type and locations of lesions evaluated by a different radiologist. **Results:** Out of 19 patients; 16 had hamartomatous CNS lesions, 5 had optic gliomas or optic nerve thickening, 5 had plexiform neurofibromas and 2 patients had subcutaneous neurofibromas. **Conclusion:** Remembering and knowledge of neurofibromatosis type 1's diagnostic criteria and lesion types are important because it is the most common inherited CNS disease and of its diverse tumors and findings. In patients whose clinical findings do not meet the diagnostic criteria of neurofibromatosis type 1, whose lesions in the diagnostic criteria did not develop or whose diagnosis in doubt, MRI findings are important for early and accurate diagnosis.

Keywords: Neurofibromatosis, cranial, MRI

Giriş

Nörofibromatozis Tip 1 (NF1, von Recklinghausen hastalığı, periferik nörofibromatozis) öncelikle nöral dokularda

Yazışma Adresi:

Mesut Sivri
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Konya

E-posta: drmesutsivri@gmail.com

hücre büyümesini etkileyen ve birçok sistemi tutan nörokutanöz bir hastalıktır. Nörofibromatozis tip 1 17. Kromozomda bulunan bir gen ile aktarılan otozomal dominant geçişli bir hastalıktır ve yaklaşık 2700:1 oranında görülür (1). Diğer birçok fakomatöz hastalık gibi nörofibromatozis tip 1'de de farklı derecelerde birçok anormal bulgu mevcuttur. "Café au lait" lekeleri en erken görülen bulgudur. Nöral tümörler görülebilir ve optik gliomlar progresif görme kaybına yol açabilir. Mevcut kriterlerden 2 veya

daha fazlası hastada tanı koydurur (2). Bunlar;

- en az 6 “cafe au lait” lekesi,
- iki veya daha fazla nörofibrom ya da bir pleksiform nörofibrom,
- optik sinir gliomu,
- sfenoid kemik displazisi gibi belirgin kemik lezyonları,
- iki ya da daha çok iris hamartomu (Lisch nodülü),
- aksiler veya inguinal çillenme,
- Nörofibromatozis tip 1 tanısı konulmuş 1. dereceden akraba bulunması.

Nörofibromatozis tip 1 hastalığında çeşitli nöral tümörler görülebilir ve optik gliomlar progresif görme kaybına yol açabilir. Çocuklarda kanser yatkınlığını artırması sebebiyle bilinmesi ve tanı konması önem kazanan bir sendromdur (3). Nörofibromatozis hastalarında hamartomöz lezyonların ve optik gliomların tespit ve karakterlendirilmesi en iyi manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılarak yapılır.

Amacımız kliniğimizde incelenen nörofibromatozis tip 1 hastalarının kraniyal MRG bulgularını tartışmak ve mevcut bulgular eşliğinde nörofibromatozis tip 1'in kraniyal tutulum şekillerini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntemler

Haziran 2011 ve Mart 2013 tarihleri arasında kliniğimizde nörofibromatozis tip 1 tanısı olan ve en az 1 MRG incelemesi bulunan 21 hastanın 19'u değerlendirilmiştir. NF tanılı 2 hastada pelvis ve karın duvarında nörofibrom mevcuttu, ancak kraniyal MRG incelemeleri olmadığı için çalışmaya dahil edilememiştir. 6-32 yaş aralığında (ortalama yaş 15,3), 7 kız ve 12 erkek hastadan elde edilen kraniyal MRG incelemeleri retrospektif olarak taranmıştır. Çalışmaya dahil edilen olgulardaki lezyonların tipi ve lokalizasyonları farklı bir radyolog tarafından yeniden de-

ğerlendirilmiştir.

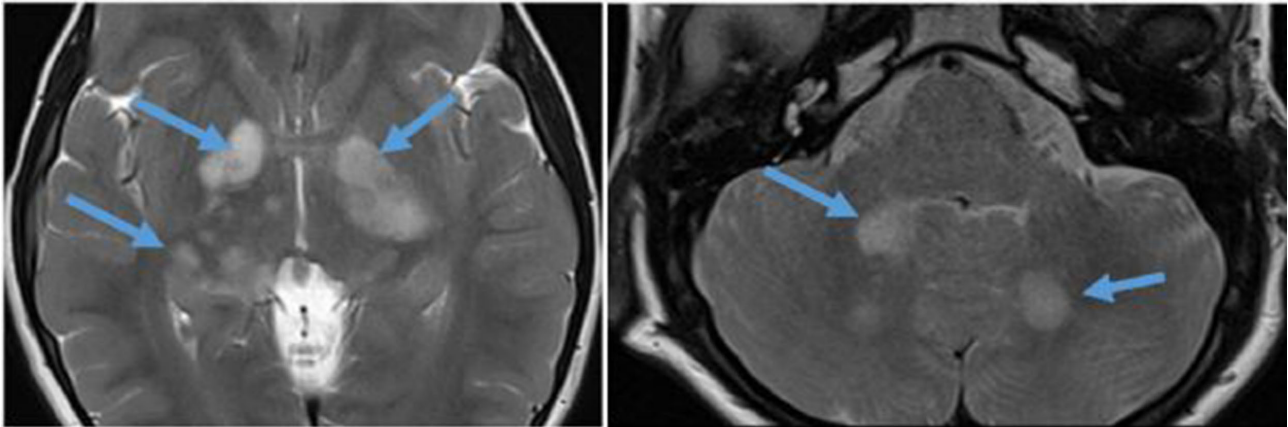
Hastalar 1,5 Tesla MRG (Toshiba Excelert Vantage ve Siemens Magnetom Aera) ile incelenmiştir. Kesit kalınlığı 4-5,5 mm aralığında değişmektedir. MR inceleme sagittal ve aksiyel planlarda T1 (350-700/10-20 [TR/TE]) ve T2 (3600-5500/80-105[TR/TE]) ağırlıklı sekanslardan ve FLAIR serileriyle, kontrastlı aksiyel ve koronal T1 ağırlıklı görüntülerden oluşmaktadır. Kontrast madde 0,1 mmol/kg standart dozda intravenöz verilmiştir.

Bulgular

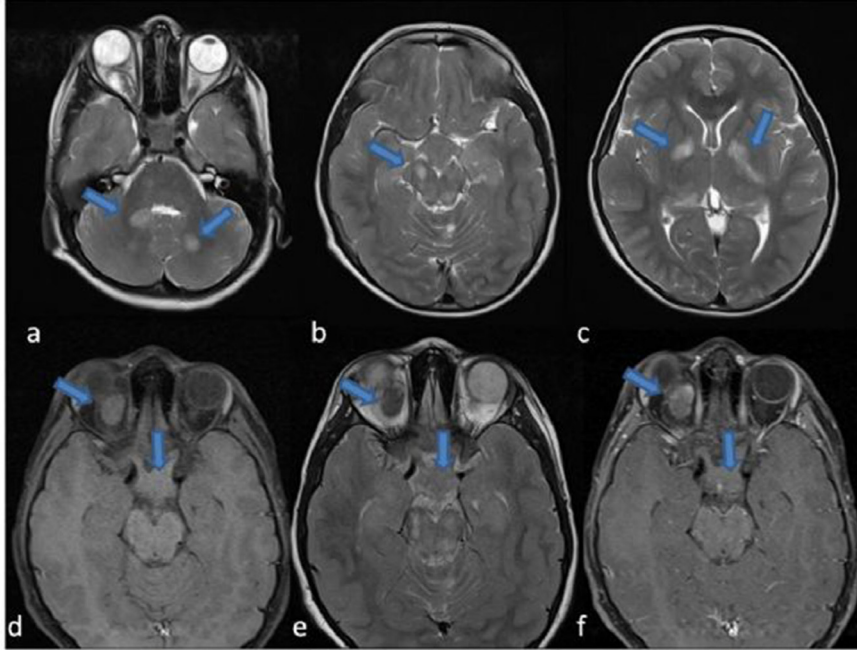
Nörofibromatozis tip 1 tanısıyla takip edilen ve kraniyal MRG incelemeleri değerlendirilen 19 hastanın 16'sında santral sinir sisteminde hamartomatöz lezyonlar (%84,2), 5 hastada optik gliom ya da optik sinir kalınlaşması (%26,3), 5 hastada pleksiform nörofibromlar (%26,3) ve 2 hastada nörofibrom odakları (%10,5) izlenmiştir.

Santral sinir sisteminde hamartomatöz lezyonları olan 16 hastanın lezyon yerleşimleri başta bilateral globus pallidus olmak üzere mezensefalon, talamus, pons, medulla oblongata, korpus kallozum, temporal lob ve serebellum gibi bölgelerde yaygın ve çok sayıdadır (Resim 1). Genellikle bilateral izlenmiştir. Lezyonlar literatürde UBO (Unidentified Bright Object, Tanımlanamayan Parlak Cisim), FASI (Fokal Artmış Sinyal İntensitesi), NHL (NF-1 Hiperintens Lezyon), gliozis ya da hamartomöz lezyonlar olarak adlandırılmıştır. Bizim hastalarımızda lezyon boyutları 4 mm ile 3 cm arasında izlendi. MRG'de T1 ağırlıklı serilerde çoğunlukla komşu beyin parankimi ile izointens, T2 ağırlıklı serilerde ise hiperintens ve sınırları belirsiz, kitle etkisi olmayan odaklar şeklinde izlenmiştir. Kontrastlı serilerde lezyonlarda kontrast tutulumu izlenmemiştir.

Optik gliomlar kitle olarak görülebileceği gibi optik sinirde ya da optik kiazmada kontrastlanan kalınlaşmalar şeklinde de izlenebilir (Resim 2). 5 hastada optik gliom izlenmiş olup 1 hastada büyüğü 17 mm çapta, sağ optik sinirden köken alan ve ekzoftalmiye sebep olan kitle lezyon



Resim 1: Serebellumda ve bilateral bazal gangliyonlar seviyesinde aksiyel T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens hamartomatöz lezyonlar (oklar) izlenmektedir.



Resim 2: Aksiyel T2 ağırlıklı görüntülerde serebellumda (a), mezensefalonda (b), bazal ganglionlarda (c) hiperintens hamartömatöz lezyonlar izlenmektedir (oklar). Kontrastsız T1 ağırlıklı (d) görüntüde gri cevhere göre optik sinirde ve kiazmada hafif hiperintens, aksiyel T2 ağırlıklı (e) görüntüde optik sinirde hipointens, kiazmada hafif hiperintens nodüler kitle lezyonlar (oklar) izlenmektedir. Kontrastlı yağ baskılı aksiyel T1 ağırlıklı (f) görüntüde optik sinirdeki lezyonda çevresel minimal kontrast tutulumu izlenirken kiazmadaki lezyonda kontrastlanma izlenmemektedir (oklar).

şeklinde sağ optik sinir üzerinde 3, sol optik sinir üzerinde 1 ve optik kiazmada 1 adet olmak üzere multipl tutulumlar izlenmiştir. 1 hastada bilateral, 1 hastada sağ, 2 hastada sol optik sinirde olmak üzere toplam 4 hastada kontrastlanan optik sinir kalınlaşmaları şeklinde izlenmiştir. Lezyonlar T1 ağırlıklı görüntülerde izointens ya da hafif hipointens izlenmiş olup T2 ağırlıklı görüntülerde hafif hiperintens sinyal vermektedir. Kontrastlı serilerde değişken kontrastlanma izlenmektedir.

İnceleme alanına giren baş ve boyun bölgelerinde 1 has-



Resim 3: Koronal yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntüde sağ servikal alanda pleksiform nörofibrom (ok) izlenmektedir.

tada sağ kraniofasyal bölgede, 2 hastada posterior servikal zincirde, 1 hastada parotis bezi komşuluğunda 7. sinir trasesi boyunca uzanım gösteren, 1 hastada sol oksipital skalpte olmak üzere 5 hastada üzüm salkımı şeklinde, genellikle sinir traselerini takip eden büyük boyutlu konglomere yapıda solid lezyonlar izlenmiştir (Resim 3). Histopatolojik inceleme sonrası pleksiform nörofibrom oldukları kesinleşen bu lezyonlar 3-5 cm arasında değişen boyutlardadır. Alınan T1 ağırlıklı görüntülerde çevre doku ile izointens, T2 ağırlıklı görüntülerde ise hiperintens izlenmiş olup kontrastlı serilerde heterojen yoğun kontrastlanma göstermektedir.

Değerlendirilen MRG'lerde bir hastada sağ supraklaviküler bölgede, diğer bir hastada sol frontotemporal bölge yerleşimli solid lezyonlar izlenmiştir. Lezyonlar kontrastlı serilerde heterojen kontrast tutulumu göstermiş, T1 ağırlıklı serilerde hafif hiperintens, T2 ağırlıklı serilerde ise hipointens izlenmiştir. Histopatolojik tanı sonrası lezyonların nörofibrom odakları oldukları kesinleşmiştir.

Tartışma

Von Recklinghausen 1882'de multipl subkutanöz nörofibromları olan 2 hastada bu hastalığı tanımlamıştır (4). Nörofibromatozis tip 1 toplumda en sık görülen fakomatöz hastalıktır. Klinik bulgular çoğunlukla çocukluk çağına ortaya çıkar ve ilerleyici seyir gösterir.

Nörofibromatozis tip 1 tanısı alan hastaların çoğunda MRG'de beyin lezyonları görülmüştür. Hastaların çoğun-

da insidental olarak bulunan T2 ağırlıklı MRG'de bazal gangliyonlar ve beyin sapında artmış sinyal intensitesine sahip lezyonlar mevcuttur (5). Çoğu zaman hamartom, heterotropi, schwannosis ya da gliosis olarak adlandırılırlar (6). Yuvarlak, oval ya da şekilsiz olabilirler. Beyin sapı hafif genişleme gösterebilir. Genç erişkinde kaybolur. Lezyonlar yaşla birlikte azalır ve erişkinlerde daha az karşımıza çıkar. Bu lezyonlar belli bir alanda glial proliferasyonda bozukluk ya da yaş ilerledikçe kaybolan defektif miyelinizasyonlar olabilir, bazı çalışmalarda patolojik temellendirmeden kaçınmak için UNO/UBO (Unidentified Neurofibromatosis/Bright Object, Tanımlanamayan Nörofibromatöz/Parlak Cisim) ya da FASI (Fokal Artmış Sinyal Intensitesi) gibi isimlerle anılmışlardır. İncelemelerde küçük, kitle etkisi yapmayan ve kontrast tutmayan bu lezyonların göz ardı edilebileceği, klinik gereklilik halinde takip edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Fakat büyük boyutlu, kitle etkisi bulunan, atipik özellikler gösteren ya da optik yollara yakın yerleşen bu hamartomatöz lezyonların takibinin yapılması ve optik gliomdan ayrımının yapılması gerekmektedir (7).

Nörofibromatozis tip 1 hastalarında en sık görülen intrakraniyal tümör optik gliomlardır ve hastaların %5-15'inde görülürler (8). MRG'de hamartomatöz lezyonlardan yaptığı kitle etkisi ile ayrılır ve sıklıkla optik kiasmada görülür. Optik sinir ve kiazmada kalınlaşmaya sebep olur. Yağ baskılı T1 ağırlıklı kontrastlı sekanslar optik gliomu değerlendirmek için en iyi sekanslardır. Optik gliomlar çoğunlukla yavaş büyürler ve benign histolojidedir. Fakat yaklaşık %20 hastada kötü prognoz izleyebilir. Bu tarz malign ilerleme tümörün bulunmasından sonra belirgin hale gelir ve ortalama 4 yıl içinde ölüm gerçekleşir (9).

Hastalarda T1 hipointens, T2 hiperintens nörofibromlar ve sinir dalları ile uzanan konglomere, multilobüle kitle görünümünde pleksiform nörofibromlar vardır. Pleksiform nörofibromlar büyük boyutlarda olabilir. Lisch nodülleri, sfenoid kemik displazileri, vasküler displaziler görülebilir. Kontrast sonrası hamartomatöz lezyonlar kontrast tutmazken pleksiform nörofibromlar ve optik gliomlarda değişken kontrast tutulumu izlenebilir. Belirgin kontrast tutulumu daha çok neoplazi düşündürür.

Hastaların %90'ına 2 yaştan itibaren café au lait lekelerinin görülmesi, iris hamartomlarının olması ya da nörofibromlar ile tanı konabilir, fakat 2 yaşından küçük hastalarda ya da tanı kriterlerindeki lezyonlar gelişmeyen hastalarda klinik olarak tanı koymak güçleşmektedir. Böylelikle nörofibromatozis tip 1 tanısı almış hastaların değerlendirilmesi için ve tanı konurken şüphede kalınan hastalarda tanının sağlamaştırılması için görüntüleme önem arz etmektedir. Özellikle nörofibromatozis tip 1 hastalarında gelişebilecek kraniyal tümörler açısından yaşamın ilk yıllarında bazal bir kraniyal MRG taraması yapılması gerekmektedir (10).

Çalışmamızda 19 hastanın 16'sında (%84,2) hamartomatöz serebral ve serebellar lezyonlar izlenmiştir. 5 hastada (%26,3) optik gliom ile uyumlu görünüm mevcuttur. Optik gliomun 5'te 1 oranında malign karakter kazanabileceği düşünüldüğünde; nörofibromatozis tanısı koymada, takipte ya da optik gliom odaklarının tespitinde kraniyal MRG'nin önemi daha net ortaya çıkmaktadır. Hastaların 5'inde (%26,3) pleksiform nörofibromlar ve 2'sinde (%10,5) nörofibrom odakları izlenmiştir.

Daha önceki çalışmalarda NF1'in erkeklerde daha sık olduğu belirtilmiştir (11). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde NF1 erkeklerde daha sık izlenmiştir. Saltık ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NF1 hasta MRG'lerinde gözlenen UBO'ların globus pallidus, beyin sapı, serebellum, bazal ganglion, talamus, putamen, korpus kallozum ve hipokampus yerleşimli oldukları bildirilmiştir. Ayrıca bizim çalışmamız ile benzer oranlarda %38,7'sinde nörofibrom veya pleksiform nörofibrom, % 15' inde optik gliom tespit edilmiştir (10). Ayrıca Güneş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada fizik inceleme sonucunda saptanabilen kriterlerin sıklığı sebebi ile iyi bir fizik incelemenin tanıda önemi vurgulanmış fakat klinik bulguları NF1 kriterlerini karşılamayan hastalarda UBO/FASI saptanmasının ek bir kriter olarak araştırılabileceği ve hastaların erken tanısını sağlayabileceği üzerinde durulmuştur (12). Ayrıca erken tanı sonrası hasta izlemi ve tedavisi kolaylaşacak, ailelere verilecek genetik danışmanlıkla birlikte NF1 hastalarının hastalığa ve getirilerine daha hazırlıklı olmaları sağlanacaktır.

Birçok farklı bulgu ve tümör içermesi ve en sık kalıtılan santral sinir sistemi hastalığı olması Nörofibromatozis tip 1'in tanı kriterlerinin ve lezyonlarının bilinmesini ve akılda tutulmasını gerektirmektedir. Bizce klinik bulguları Nörofibromatozis tip 1 kriterlerini karşılamayan, tanı kriterlerindeki lezyonlar gelişmeyen ve tanı konarken şüphede kalınan hastaların tanısı ve hastalığın tümöral oluşumların gelişmesine olan yatkınlığı sebebiyle Nörofibromatozis tip 1 hastalarında saptanabilecek olası lezyon ve tümöral oluşumları MR görüntüleme özelliklerinin bilinmesi, klinik şüphe varlığında incelenen hastaların değerlendirilmesi sırasında göz önünde bulundurulması doğru ve erken tanı açısından önemlidir.

Kaynaklar

1. Evans DG, Howard E, Giblin C, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A* 2010;152A:327-32.
2. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988;45:575-8.
3. Plon SE, Malkin D. Childhood cancer and heredity. Principles and practice of pediatric oncology, 5 ed. Lippincott-Roven, Philadelphia-

- hia, 2006:14- 37.
4. von Recklinghausen FD. Über die multiplen fibrome der haut und ihre beziehung zu den multiple neuromen. Berlin:Hirschwald, 1882.
 5. Créange A, Zeller J, Rostaing-Rigattieri S, et al. Neurological complications of neurofibromatosis type 1 in adulthood. Brain 1999;122:473-81.
 6. DiPaolo DP, Zimmerman RA, Rorke LB, et al. Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high-signal-intensity foci in the brain. Radiology 1995;195:721-4.
 7. Elster AD. Radiologic screening in neurocutaneous syndromes: strategies and controversies. AJNR Am J Neuroradiol 1992;13:1078-82.
 8. Van Es S, North KN, McHugh K, et al. MRI findings in children with neurofibromatosis type 1: a prospective study. Pediatr Radiol 1996;26:478-87.
 9. Imes RK, Hoyt WF. Childhood chiasma gliomas: update on the fate of patients in the 1969 San Francisco Study. Br J Ophthalmol 1986;70:179-82.
 10. Saltık S. Nörofibromatozis tip 1 hastalarında klinik ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme özellikleri. Türk Pediatri Arşivi 2005;40:94-101.
 11. Gutmann DH. Recent insights into neurofibromatosis type 1: clear genetic progress. Arch Neurol 1998;55:778-80.
 12. Güneş D, Çeçen E, Özgüven AA. Nörofibromatozis tip 1 tanılı çocukların klinik karakteristik özellikleri. ADÜ Tıp Fak Derg 2008;3:27-32.