



Adrenolökodistrofinin Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları: Spektroskopi ve Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemenin Tanıya Katkısı

Deniz Yakar Mutlu*, Ahmet Kemal Fırat*, Hakkı Muammer Karakaş*, Gülnur Erdem*,
Yezdan Fırat**, Serdal Güngör***

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik AD,
** Kulak Burun Boğaz AD,
*** Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Malatya

Adrenolökodistrofi (ALD), adrenal korteks, santral sinir sistemi ve testisin etkilendiği uzun zincirli yağ asitlerinin birikimine bağlı olarak ortaya çıkan X'e bağlı geçiş gösteren metabolik bir hastalıktır. İnsidansı:1/25 000-1/100 000 arasındadır. Beyin beyaz cevherini tutan peroksizomal bir hastalıktır. ALD tanısı plazmada ve cilt-fibroblast kültüründe çok uzun zincirli yağ asitlerinin artışı ve kromozomal çalışma ile konur. Adrenal yetmezlik ve demyelinizasyona bağlı nörolojik bulgularla seyreder. Lökodistrofi hastalarında altta yatan beyaz cevher anormalilerinin karakterizasyonu, lokalizasyonu ve ayırıcı tanısında MRG öncelikli görüntüleme yöntemidir. Biz bu olgu sunumu aracılığıyla adrenolökodistrofinin manyetik rezonans görüntüleme, manyetik rezonans spektroskopi ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme bulgularının kliniğe katkısını sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Adrenolökodistrofi; Manyetik rezonans spektroskopi; Difüzyon manyetik rezonans görüntüleme

Magnetic Resonance Imaging Findings of Adrenoleukodystrophy: Diagnostic Values of Magnetic Resonance Spectroscopies and Diffusion Weighted MRI.

Adrenoleukodystrophy is an X-linked hereditary disorder involving cerebral white matter, adrenal cortex and testis. The incidence of this disease is ranging between 1/25 000 and 1/100 000. This disease is diagnosed by demonstrating accumulation of very long chain fatty acids in plasma and fibroblasts by molecular studies. In follow up, the neurologic deficits due to adrenal insufficiency and demyelination are noted. Magnetic resonance imaging is the main modality in the evaluation of leukodystrophies. By presenting this case report, we planned to discuss the role of magnetic resonance imaging, magnetic resonance spectroscopy and diffusion weighted imaging in the diagnosis of adrenoleukodystrophy.

Key Words: Adrenoleukodystrophy; Magnetic resonance spectroscopy; Diffusion magnetic resonance imaging

Adrenolökodistrofi (ALD) acyl CoA ligaz enzimi eksikliğine bağlı olarak oluşan X'e bağlı kalıtsal geçiş gösteren metabolik bir hastalıktır. ABCD1 genindeki mutasyona bağlı adrenolökodistrofi proteininde eksiklik saptanmıştır.¹ Bu hastalıkta uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonunda bozulmaya bağlı adrenal korteks, santral sinir sistemi ve testisin tutulumu izlenir.^{2,3} İnsidansı 1/25.000-1/100.000 arasında değişmektedir.³ ALD'nin başlıca bulguları öğrenme bozukluğu, hiperaktivite, görme ve işitme bozukluğu, yürüme bozukluğu, hafif entelektüel bozulma, demans, konvülsiyon, motor fonksiyon kaybıdır.⁴ Lökodistrofi hastalarında altta yatan beyaz cevher anormalilerinin değerlendirilmesinde ve ayırıcı tanısında MRG öncelikli görüntüleme yöntemidir.⁵

OLGU SUNUMU

Doğumdan itibaren görme fonksiyonlarında azlık bulunan, 9 yaşında, erkek hastanın, son 4 aydır görmesi daha da azalmış ve işitme kaybı başlamıştı. Fizik muayenesinde bilateral sensorinöral işitme kaybı ve organik ambliyopi mevcuttu. Konvansiyonel görüntüler ve MRS 1.5 T MRG cihazı (Gyrosan Intera Master, Philips, Best, Hollanda) ile elde edildi. Önce, konvansiyonel MRG sekansları: T1 A (TR/TE: 450/10 ms), FLAIR (TI: 2000ms,TR: 6000ms,

TE: 1110ms) , T2 A (TR/TE: 4851, 120ms) elde edildi. Üç planda alınan fast spin eko T2 A görüntüleri (TR/TE: 4851 ms/120ms/1, 256x192 matrix, 3 mm kesit kalınlığı, 1 mm interslice gap) kullanılarak paryetal lob derin beyaz cevhere voksel yerleştirildi. Point-resolved spectroscopy sequence (PRESS) ile tek voksel proton spektrum elde edildi. TR: 2000 ms TE: 31 and 136 ms parametreleri kullanıldı. MRG'de beyin trigon bölgesinden başlayarak internal kapsül posterior bacağına uzanan tüm paryetal ve oksipital bölgede derin beyaz cevheri tutan, T2A hiperintensitesi izlenmekteydi. Santrali hipointens, intravenöz kontrast madde sonrasında periferik kontrastlanma gösteren beyaz cevher tutulumu izlenmekteydi (Resim 1A,B,C). Korpus kallozum spleniumunda kalınlaşma ve sinyal artışı mevcuttu. Pons, mezensefolon ve kortikospinal traktusta da T2A sinyal artışı mevcuttu. Difüzyon ağırlıklı MRG tetkikinde T2A sinyal artışı izlenen kesimlerde difüzyon artışı mevcutken, kontrastlanan kesimlerde difüzyon kısıtlanması ile uyumlu görünüm dikkati çekti (Resim 2). Orbita ve temporal MRG tetkikinde ek bulgu saptanmamıştı. Sol parieto-okspital bölgeden yapılan single voksel MRG spektroskopisinde kısa eko zamanlı (TE:31) çalışmada NAA/Cr: 0.85, Cho/Cr: 1,4, mI/Cr oranı 1.2; TE:136 çalışmada ise NAA/Cr: 0.48, Cho/Cr: 1.6 ve ters dönmüş laktat piki mevcuttu (Resim 3).

Adrenolökodistrofi ön tanısı alan hastanın plazma yağ asitleri değerlendirildi. Yapılan ölçümlerde C24:0= 85.4 mikromol/L (36.2-80.2), C26:0 ise 4.6 mikromol/L (0.6-1.5) olarak ölçülmüş olup normal plazma değerlerinin üstündeydi. Fitnik asit, pristanik asit düzeyleri normal değerlerdeydi.

TARTIŞMA

ALD adrenal korteks, santral sinir sistemi ve testisin etkilendiği, çok uzun zincirli yağ asitlerinin birikimine bağlı olarak ortaya çıkan, X'e bağlı geçiş gösteren metabolik bir hastalıktır. ABCD1 genindeki mutasyona bağlı olarak peroksizomal transport protein olan adrenolökodistrofi proteinin ve acyl CoA ligaz enziminin eksikliğine bağlı uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyon bozukluğuna ikincil oluşur.¹ ALD tanısı plazma ve cilt-fibroblast kültüründe çok uzun zincirli yağ asitlerinin artışı ve kromozomal çalışma ile konur.² Adrenal yetmezlik ve demiyelinizasyona bağlı nörolojik bulgularla seyredir. İnsidansı 1/25.000-1/100.000 arasında değişmektedir.³ Genellikle erkeklerde görülür. ALD'de beş farklı tip tanımlanmıştır ve bunlardan en sık olan serebral formu çocukluk çağında görülmektedir. Başlama yaşı genellikle 5 ile 10 yaş arasındadır. Sık görülen belirtiler öğrenme bozukluğu, hiperaktivite, görme ve işitme bozukluğu, yürüme

bozukluğu, hafif entelektüel bozulmadır. Diğer bulguları demans, konvülsiyon, motor fonksiyon kaybıdır. SSS tutulmaksızın spinal kord ile periferik sinir tutulumu ve nadir olarak adrenal yetmezlik bulguları görülebilir.⁴ Bizim olgumuzda doğuştan görme kaybı olduğu ve bunun son zamanlarda artış gösterdiği ayrıca bu dönemde işitme kaybında eklendiği saptandı. Öğrenme bozukluğu, hiperaktivite, yürüme bozukluğu, konvülsiyon, motor fonksiyon kaybı izlenmedi.

ALD'de demiyelinizasyon ve aksonal kayıp görülür. Lökodistrofi hastalarında altta yatan beyaz cevher anormalilerinin karakterizasyonu, lokalizasyonu ve ayırıcı tanısında MRG öncelikli modalitedir.⁵ Demiyelinizasyon bilateral parieto-okspital bölgeden peritrigonal başlayıp korpus kallozum spleniumuna uzanır. Demiyelinizasyon sıklıkla bilateral ve simetriktrik. Subkortikal U lifleri hastalığın geç evresine kadar korunur.^{4,6} Olgumuzda peritrigonal başlayarak internal kapsül posterior bacağına uzanan tüm parieto-okspital bölgede derin beyaz cevheri tutan, T2A hiper intensitesi izlenmektedir. IV kontrast madde sonrasında periferik kontrastlanma gösteren santral kesiminde T1A hipointens izlenen beyaz cevher tutulumu görülmektedir. Korpus kallozum spleniumunda kalınlaşma ve sinyal artışı mevcuttu. Pons, mezensefolon düzeylerinde kortikospinal traktuslarda T2A sinyal artışı izlenmektedir. Bizim bulgularımızın simetrik olması ve subkortikal U fibrillerinin tutulmaması adrenolökodistrofi lehineydi.

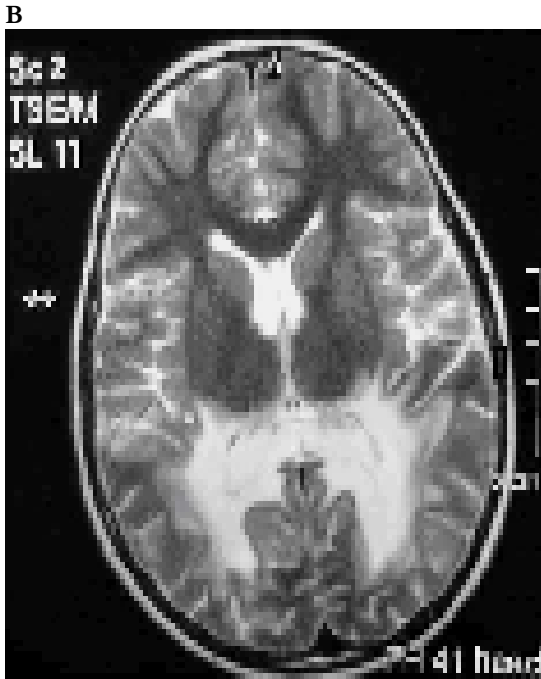
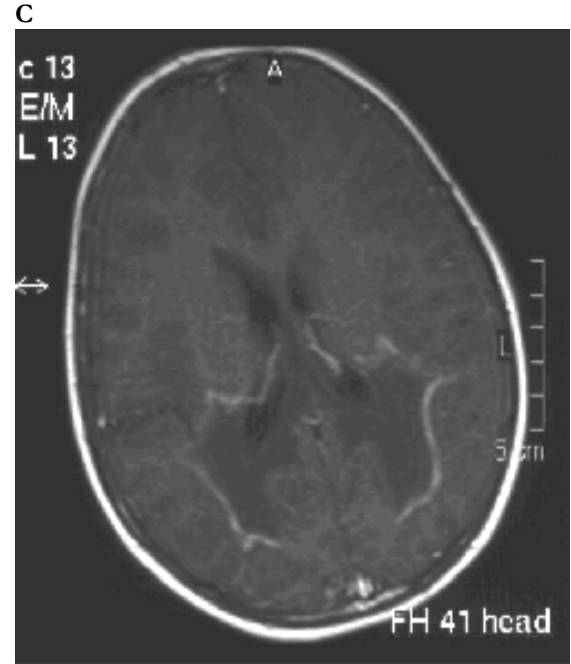
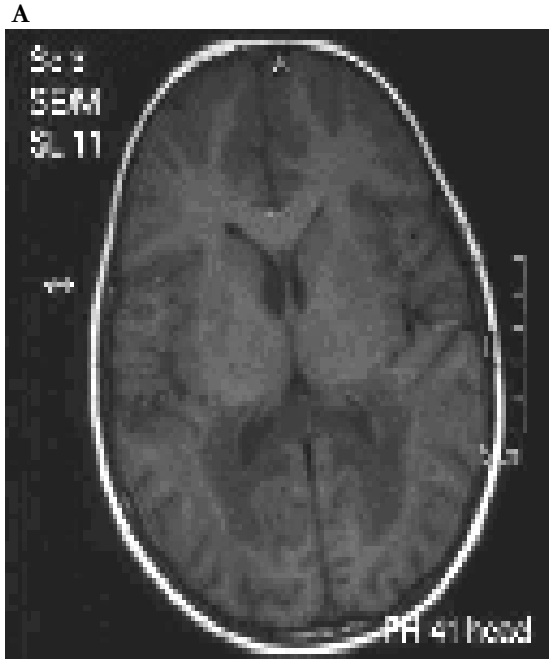
Ayırıcı tanısında derin beyaz cevheri tutan hastalıklardan metakromatik lökodistrofi, Krabbe hastalığı, adrenomyeloneuropati ve fenilketonüri düşünüldü. Adrenomyeloneuropati sıklıkla 15-33 yaşlarında ve daha çok spinal kord ve periferik sinir tutulumu ile seyrettiğinden; Krabbe hastalığı genellikle ilk 6 ayda başlaması ve beyaz cevher yanı sıra talamus, kaudat nükleus ve beyin sapını tutması ve kontrastlanmaması ile; metakromatik lökodistrofi daha çok santral periventriküler derin beyaz cevheri tutması ve kontrast tutulumu olmamasıyla; fenilketonüri doğuştan normal olup diete dikkat edilmezse myelinizasyonda gecikme ile başlayıp demiyelinizasyonla seyretmesi ve tüm periventriküler beyaz cevheri tutması nedeniyle radyolojik ayırıcı tanıda ilk sırada düşünülmüdü.⁴

ALD'de histopatolojik olarak üç zon vardır. İç zon: geri dönüşümsüz gliosis ve skarlaşmanın olduğu zondur. T1 ağırlıklı MRG'de hipointens izlenir. Orta

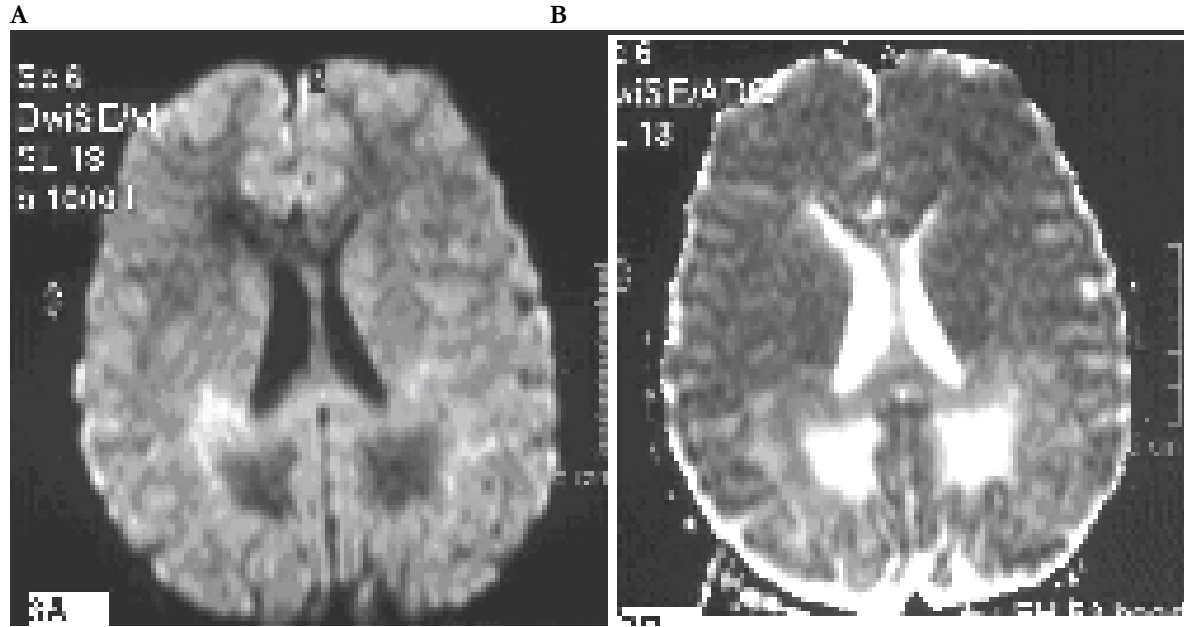
zon: aktif demyelinizasyon ve enflamasyonun görüldüğü zondur. T2 ağırlıklı MRG'de izointens yada

hafif hipointens olup İV kontrast madde verildiği zaman hızlıca kontrastlanır. Periferik zonda (ödem-

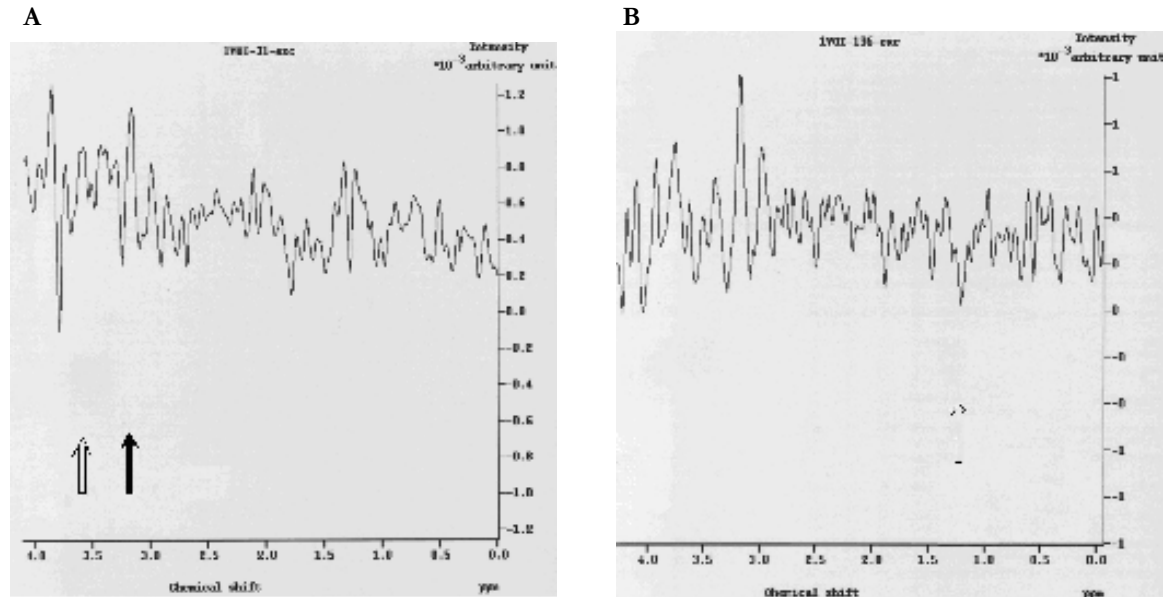
Resim1: T1A(A) ve T2A(B) aksiyal MRG kesitleri. Peritrigonal derin beyaz cevheri tutan internal kapsül posterior bacağına uzanan, parietal ve oksipital bölgede beyaz cevheri tama yakın tutan T1A'da hipointens, T2A'da hiperintens demiyelinizasyon ile uyumlu lezyon izlenmektedir. (C) Postkontrast aksiyal T1A görüntülerde inflamasyon olan orta zonda belirgin kontrast tutulumu izlenmektedir.



Resim3: Difüzyon ağırlıklı görüntülerde b:1000 görüntüde (A) ADC görüntüde (B) paryetooksipital bölgede kontrast tutan zonda difüzyon kısıtlanması ile uyumlu b:1000 (A) görüntüde hiperintens ADC görüntüde (B) hipointens linear görünüm izlenmektedir.



Resim4: A-Paryetooksipital bölgeden yapılan single voksel MR spektroskopisi (TE:31ms) paterni izlenmektedir. MI/Cr (Beyaz ok), Cho/Cr (Siyah ok) oranında artış. NAA/Cr oranında azalma izlenmektedir. B- Paryetooksipital bölgeden yapılan spektroskopide (TE:136) Cho/Cr oranında artış ve ters dönmüş laktat piki (beyaz ok) mevcuttur.



zonu) aktif destrüksiyon ve demyelinizasyon görülür. T2 ağırlıklı MRG'de orta derece hiperintens olup kontrast tutmaz.⁷

ALD'de proton MR spektroskopi NAA pikinde azalma, kolin pikinde artma miyoinozitol pikinde azalma ve laktat pikinde artma görülür. NAA/Cho oranı ALD'nin progresyonunun en sensitif göstergesidir. Azalmış NAA/Cr oranı nöronal foksionlarda bozulmayı, nöronal yıkımı gösterir. Cho/Cr oranındaki artış demyelinizasyon ve glial proliferasyonu gösterir. Myoinozitol osmolalite ve gliosis hakkında bilgi verir. Laktat piki normal spektrumda izlenmez, görülmesi anaerobik glikolizi gösterir. MR spektroskopinin konvansiyonel MRG'de patolojik görünüm oluşmadan metabolik değişiklikleri gösterebilmesi nedeniyle son yıllarda kullanım alanı artış göstermektedir.^{6,8,9} Bizim olgumuzda sol parieto-okspital bölgeden yapılan single voksel MRG spektroskopide: (TE:31ms) çalışmada NAA/Cr: 0.85, Cho/Cr 1.4, mI/Cr oranı 1.2; (TE:136ms) çalışmada ise NAA/Cr: 0.48, Cho/Cr: 1.6 bulunmuştur. Bizim olgumuzda NAA/Cr oranı azalmış ve Cho/Cr oranı artmış izlendi. Uzun eko zamanlı (TE:136ms) çalışmada ters dönmüş laktat piki mevcuttu. MRS bulgularımız ilgili literatürdeki bir çalışma hariç diğerleriyle benzerdi. Bu çalışmada X'e bağımlı geçiş gösteren ALD'li hastada Cho/Cr ve mI/Cr oranında artış ve NAA/Cr oranında azalma saptanmamıştı. Bu olgu asemptomatik olup Lorenzo'nun yağı dieti almaktaydı. Takipte hastaya 6 yılda 8 kez MRS yapılmış olup, hastalığa spesifik MRS bulguları izlenmedi.⁶ İlgili literatürde yayınlanan olgular değerlendirildiğinde klinik ile MRS bulguları arasında korelasyon olduğu izlenmektedir.

DAG su moleküllerinin rastgele termal hareketi ile ilişkili sinyal değişikliğini kullanan beyin dokusunun canlılığı hakkında önemli bilgiler veren fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir.¹⁰ Konvansiyonel MRG ile karşılaştırıldığında DAG ile beyaz cevher hastalıkları hakkında ek bilgiler elde edilebilir.¹¹ Lökodistrofilere histopatolojik değişikliklere, evreye bağlı çeşitli DAG değişiklikleri izlenir.⁹ Konvansiyonel DAG ve ADC haritası görüntüleri myelin ödemi hakkında bilgi verir. X'e bağılı adrenolökodistrofi ve metakromatik lökodistrofide orta derecede myelin ödemi vardır.⁹ Olgumuzda beyin DAG tetkikinde T2A sinyal artışı izlenen kesimlerde difüzyon artışı izlenirken, kontrastlanan kesimlerde difüzyon kısıtlanması ile uyumlu görünüm izlenmektedir. ALD'de kontrastlı görüntüler ve DAG hastalığın aktivitesini göstermektedir. Ancak kontrastlı

görüntüler inflamatuvar değişikliklerin olduğu orta zondaki aktif demyelinizasyonu DAG ise erken dönemde daha periferdeki akut demyelinizasyonu gösterir. Lezyonun merkezinde ise difüzyon artmakta ve DAG'da düşük sinyal izlenmektedir.¹²⁻¹⁴ Olgunun difüzyon görüntüleri ve kontrast sonrası T1A görüntüleri karşılaştırıldığında, kontrast tutulumu izlenen orta zonda DAG'de difüzyon kısıtlanması, diğer zonlarda ise difüzyon artışı olduğu saptandı. Sonuç olarak, ALD'li hastalarda kontrast madde kullanılmadan DAG ile aktif demyelinizasyon akut dönemde gösterilebilir.

MR spektroskopi, konvansiyonel MRG ve DAG normal iken bile patolojiyi gösterebilmektedir. Ayrıca MRS metabolik hastalıklarda tedavinin etkinliğini değerlendirmede de kullanılabilir. DAG ile ise aktif demyelinizasyonu gösterebilmek mümkündür. MRS ve DAG'nin ALD'de erken tanıda olduğu kadar hastalığın takibinde de konvansiyonel MRG'ye katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- McGuinness MC, Lu JF, Zhang HP, et al. Role of ALDP (ABCD1) and mitochondria in X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol Cell Biol* 2003; 23:744-53.
- 2- Kumar AJ, Kohler W, Kruse B, Naidu S, Bergin A, Edwin D and Moser HW. MR findings in adult-onset adrenoleukodystrophy. *Am J Neuroradiol* 1995; 16:1227-37.
- 3- Moser HW. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain* 1997; 120: 1485-1508.
- 4- Barkovich AJ. Toxic and metabolic brain disorders. In *Pediatric neuroimaging*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 71-157.
- 5- Cheon JE, Kim IO, Hwang YS, et al. Leukodystrophy in Children: A Pictorial Review of MR Imaging Features. *Radiographics* 2002; 22: 461-76.
- 6- Lin A, Ross BD, Harris K, Wong W. Efficacy of proton magnetic resonance spectroscopy in neurological diagnosis and neurotherapeutic decision making. *NeuroRx*. 2005; 2:197-214.
- 7- Barkovich AJ, Ferriero DM, Bass N, Boyer R. Involvement of the pontomedullary corticospinal tracts: a useful finding in the diagnosis of X-linked adrenoleukodystrophy. *Am J Neuroradiol* 1997; 18:95-100.
- 8- Eichler FS, Barker PB, Cox C, et al. Proton MR Spectroscopic imaging predicts lesion progression on MRI in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2002; 58:901-7.
- 9- Patay Z. Diffusion-weighted MR imaging in leukodystrophies. *Eur Radiol* 2005; 15:2284-303.
- 10- Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of brain. *Radiology* 2000; 217:331-45.
- 11- Engelbrecht V, Scherer A, Rassek M, Witsack HJ, Mödter U. Diffusion-weighted MR imaging in the brain of children: Findings in the normal brain and in the brain with white matter diseases. *Radiology* 2002; 222: 410-8.
- 12- Teksam M, Casey SO, Michel E, Truwit CL. İskemik Olmayan Lezyonlarda Difüzyon Ağırlıklı MR Görüntüleme. *Türk Tansal ve Girişimsel Radyoloji* 2002; 8:31-7.
- 13- ter Rahe BS, Majoie CB, Akkerman EM, den Heeten GJ, Poll-The BT, Barth PG. Peroxisomal biogenesis disorder: comparison of conventional MR imaging with diffusion-weighted and diffusion-tensor imaging findings. *Am J Neuroradiol* 2004; 25:1022-7.
- 14- Eichler FS, Itoh R, Barker PB. Proton MR spectroscopic and diffusion tensor brain MR imaging in X-linked adrenoleukodystrophy: initial experience. *Radiology* 2002; 225:245-52.

Yazışma Adresi:

Yrd.Doç.Dr. Gülnur ERDEM
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyodiagnostik Anabilim Dalı, Malatya
Tel : 422 341 0660- 5705
Email : gerdem@inonu.edu.tr