

## BALIKESİR MEDICAL JOURNAL

## Nörofibromatozis tip-1 tanısı ile takip edilen hastalarda beyin dokusunda tanımlanan lezyonların değerlendirilmesinde ADC ağırlıklı görüntülemenin tanıdaki yeri

Mehmet Burak Özkan<sup>1</sup>, Eser Turgut<sup>1</sup>, Meltem Ceyhan Bilgici<sup>1</sup>

1- Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik radyoloji Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

### ÖZ

**Giriş** Nörofibromatozis tip -1 genetik geçiş gösteren nörokutanöz bir sendromdur. ADC tekniği ise NF-1 hastalığındaki mikroyapısal anormalliklerin anlaşılmasında kabul edilen tanı yöntemlerindedir. Bu çalışmada amacımız NF-1 tanısı ile beyin MRG çekilen çocuk hastalardaki lezyonların ADC ağırlıklı görüntüleme tekniği ile değerlendirilmesi

**Materyal-method:** Kliniğimize Ocak 2010–Haziran 2015 tarihleri arasında NF-1 tanısı ile takip edilen ve beyin MRI çekilen çocuk hastaların difüzyon ağırlıklı görüntüleri ve konvansiyonel sekansları değerlendirilmiştir. Çalışmada 53 adet hastanın (21 kadın, 32 erkek), (yaş: 9,75±4.05) 89 adet lezyonu incelenmiştir. 24 adet sağlıklı bireyin beyin MR si incelenerek kontrol grubu oluşturulmuştur. Lezyonlar lokalizasyonlarına göre dört gruba ayrılarak incelenmiş olup her bir grup için mean ADC değerleri ölçülmüştür. Lezyon lokalizasyonları dentat nükleus, talamus, bazal ganglion, beyin sapı olarak belirlenmiştir.

**Bulgular:** Lezyon sayısı dentat nükleusta 32, bazal ganglion düzeyinde 34, beyin sapı için 10 adet, talamus için 13 adettir. Dentat nükleus, talamus, bazal ganglion, beyin sapı UBO' (undefined bright object) lardaki ADC değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında belirgin olarak yüksek bulunmuştur. ADC değerleri en yüksek olanlar bazal ganglianlar düzeyinde iken, en düşük olanlar talamus lokalizasyondadır. Lezyon çapı en büyük olanlar talamusta iken (9,17 ±0,47 mm) en küçük olanlar beyin sapı düzeyinde (6.5±0.56 mm) dir. Supra (n=47) ve infratentoriyal (n=42) UBO'ların ADC değerleri arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark bulunmamaktadır.

**Tartışma:** NF-1 hastalarının mean ADC değerlerinin lokalizasyonlara göre değerlerinin belirlenmesi difüzyon tekniği ile yapılacak diğer çalışmalara da katkıda bulunacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** mri,UBO,ADC,Nf-1

### ABSTRACT

**Introduction:** Neurofibromatosis type-1 is a genetically transmitted neuro cutaneous syndrome. ADC technique is one of the accepted diagnostic techniques in understanding the microstructural anomalies of the NF-1 disease. In this study, our aim was to evaluate the lesions of NF-1 diagnosed child patients, who underwent to brain MRI, with the use of the ADC valued imaging technique.

**Material and Method:** Diffusion weighted images and conventional sequences of children, who have been monitored with NF-1 diagnosis in our clinic and underwent brain MRI between 2010 January and 2015 June, were evaluated. Totally 89 lesions of 53 patients (21 women, 32 men), (age: 9,75±4.05) were investigated. 24 healthy volunteers were also added to the study. Lesions were investigated by dividing into four groups according to their locations and the mean ADC value was measured for each group. The locations of the lesions were determined as dentate nucleus, thalamus, basal ganglions and brain stem.

**Results:** The number of the lesions were 32 in the dentate nucleus, 34 in the basal ganglion level, 10 in the brain stem and 13 in the thalamus. The mean ADC values of undefined bright objects (UBOs) located at the dentate nucleus, thalamus, basal ganglions and brain stem were higher than the control group. The ones with the highest ADC values were in the basal ganglion level, and the ones with the lowest ADC values were in the thalamus. The lesions with the highest lesion diameter were in the thalamus (9,17 ±0,47mm) and the smallest ones were in the brainstem (6.5±0.56mm). There was a statistically significant difference between the ADC values of UBOs located at the supra (n=47) and infratentorial (n=42) regions.

**Discussion:** Determination of the mean ADC values according to the localizations will contribute to other studies which will done with diffusion technique.in NF-1 patients.

**Key Words:** mri,UBO,ADC,Nf-1

Geliş Tarihi:24.11.2017 Kabul Tarihi: 04.12.2017

Sorumlu Yazar: Mehmet Burak Özkan

T.C SBÜ Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Bölümü

İlkadım / Samsun 55280

Cep tel : 0505 6384753

e-mail : [bozkan04@me.com](mailto:bozkan04@me.com)

## Giriş

Von Recklinghausen hastalığı olarak da bilinen nörofibromatozis tip -1 (NF1) nörokutanöz sendromdur. İnsanlarda 17. Kromozomda lokalize olan bir gen tarafından kalıtım gösterir ve 3000-4000 kişiden birini etkilemektedir. [1]

Parankimal lezyonlar, T2 ağırlıklı MRG kesitlerinde hiperintens fokal alanlar olarak izlenmektedir ve bu hastalığın sıklıkla görülen özelliklerindedir. Dentat nükleus ,talamus , bazal ganglion , beyin sapı , subkortikal beyaz cevher en çok tutulan alanlardır. Tanımlanmamış parlak objeler (UBOs) de denen bu fokal parankimal lezyonlar NF-1 hastası çocukların %40-93'ünde görülmektedir. Intramyelinik ödem dolayısıyla heterotopia, gliozis, düşük dereceli astrositomalar, atipik glial infiltrasyonlar, mikrokalsifikasyon odakları, displaziler ve spongiyoz ya da vakuoler değişiklikleri içerebilir. [1-4]

Brownian hareketi olarak da adlandırılan, su moleküllerinin rastgele hareketi hücresel yapılar, hücre duvarları ve lokal doku bundle'ının yönelimi gibi yalnızca kendi lokal çevreleri ile sınırlanır. Moleküllerin net difüzyonu görünüşteki difüzyon katsayısı (ADC) olarak adlandırılır. NF-1 hastalarının beyinde difüzyon anomalileri

bulunması, mikroyapısal anomalilerin olduğunu kanıtlamaktadır. [1,5-7]

Bu çalışmada amacımız NF-1 tanısı ile beyin MRG çekilen çocuk hastalardaki UBO lezyonlarının ADC değerlerinin lokalizasyon ve yaşa göre değerlerinin belirlenmesidir .

## Materyal ve Metod

Pediyatrik radyoloji kliniğimize Ocak 2010 – Haziran 2015 tarihleri arasında NF-1 tanısı ile takip edilen ve beyin MR ı çekilen çocuk hastaların difüzyon ağırlıklı görüntüleri ve konvansiyonel sekansları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada 53 adet hastanın (21 kadın , 32 erkek ), (yaş :  $9,75 \pm 4.05$  ) 89 adet lezyonu incelenmiştir. Lezyonların simetriği normal olan hastalarda normal dokudan da ölçüm yapılmıştır. Ayrıca 24 adet sağlıklı (13 kadın, 9 erkek ), ( yaş:  $8,12 \pm 3,24$ ) gönüllünün beyin MRG si kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir.

İncelemeler MRG, 1.5T sistemi ile yapılmıştır (Philips, Achieva, The Netherlands).

Değerlendirilen görüntüleme sekansları, (FLAIR) sıvı zayıflatılmış inversiyon recovery,( T2 ağırlıklı hızlı spin eko (TR: 6000, TE:110, TI: 2000 ms), T2 ağırlıklı hızlı spin eko (TR: 4530, TE:100 ms), ve T1 ağırlıklı görüntüleme (TR: 560, TE: 15 ms) dir. Beyin MR'ı yalnızca T2 ağırlıklı

görüntülerde görülebilen hiperintens lezyonların dağılımı, sayısı, boyutu açısından analiz edilir ve kontrast tutmaması veya kitle etkisi olmaması ile karakterize edilir. Bu lezyonlar, “UBO” lar olarak sınıflandırılırlar.

ADC haritasından ve b:1000 ağırlıklı görüntülerden belirlenen alanlarda dairesel ilgi alanların (ROI) yönsel ADC ortalamasını hesapladık. Lezyonlar lokalizasyonlarına göre dört gruba ayrılarak incelenmiş olup her bir grup için mean ADC değerleri ölçülmüştür . Lezyon lokalizasyonları dentat nükleus , talamus , bazal ganglion , beyin sapı olarak belirlenmiştir . (Figür 1-3)

### İstatiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler piyasada satılan SPSS 21.0 yazılım paketi ile yapılmıştır. Sonuçlar, tabloların kolay anlaşılabilmesi için ortalama±standart sapma şeklinde sunulmuştur. Tüm ölçümler, tüm gruplarda Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılımda gösterilmiştir. Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi, gruplar arasındaki ADC değerlerinin kıyaslanmasında kullanılmıştır. Pearson korelasyon testi ise farklı lokalizasyonlardaki UBO ve kontrol grubundaki ADC değerleri ve yaş arasındaki korelasyonu değerlendirmek için kullanılmıştır. Mann-Whitney

U iki yönlü test infra ve supratentoriyal UBO’ların arasındaki ADC değerlerinin karşılaştırılmasında kullanılmıştır. p değerinin 0.05’in altında olması istatistiksel olarak belirgin olarak nitelendirilmiştir.

### Sonuçlar

Lezyon sayısı dentat nükleusta 32 , bazal ganglion düzeyinde 34, beyin sapı için 10 adet , talamus için 13 adet olarak hesaplanmıştır. Mean ADC değerleri dentat nükleus için  $1058,1563 \pm 59,88$  ,talamus için  $1031,0769 \pm 90,78$  ,bazal ganglionlar için  $1099,0294 \pm 60,17$  , beyin sapı için  $1061,40 \pm 109,60$  .Lezyon çapı olarak en büyük olanlar talamusta iken ( $9,17 \pm 0,47$  mm ) en küçük olanlar beyin sapı düzeyinde ( $6.5 \pm 0.56$  mm ) dir .Ölçülen roi çapı ortalama olarak bazal ganglion düzeyinde  $0,88 \pm 0.5$  iken beyin sapı düzeyinde  $0.23 \pm 0.06$  olarak ölçülmüştür.

Dentat nükleus , talamus , bazal ganglion , beyin sapı UBO’lardaki ADC değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında belirgin olarak yüksek bulunmuştur. ( $p=0.01$ )

Supra (n=47) ve infratentoriyal (n=42) UBO’ların ADC değerleri arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark bulunmaktadır. ( $p = 0.01$ ).

Normal görünümlü bir dentat nükleus , talamus , bazal ganglion , beyin sapı değerleri ve yaş

arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. (sırasıyla,  $r=-0.25$ ,  $-0.4$ ,  $-0.43$ , and  $-0.52$ ).

## Tartışma

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme(DWI) su moleküllerinin rastgele hareketine dayanır ve dokuları yapısal özelliklerine göre değerlendirme imkanı sunar . [1] DWI, yüksek manyetik alan farkı uygulanması esnasında biyolojik dokularda su moleküllerinin kantitatif ölçümünün yapılmasını sağlar. Ayrıca, gerçek(doğru) difüzyon görüntüleri ( $b = 1000$  s/mm<sup>2</sup>), ADC haritaları, lezyonlar ve normal beyin dokusu arasındaki sinyal farkını ortaya çıkarırlar. ADC dokuların hücrel kompartmanların yapısal özelliklerini yansıtır ve suyun dokular arasındaki total difüzyonunun rotasyonla değişmeden ölçülmesini sağlar [1]. NF-1 ile ilgili var olan patolojik bilgiler, UBO'lar ve demyelinizasyon sürecinin ileri bir kanıtı olabilecek myelin vakuelleri arasında bir ilişki göstermektedir.[8,9] Hiperintens lezyonlar, daha yaygın myelin hastalıklarındansa, fokal olarak daha ciddi hastalıkları göstermektedir. NF-1 hastası çocukların beyinlerinde DWI 'de myelin miktarının azalması, myelin turn-overının artması ya da demyelinizasyon gibi myelin ile ilgili sorunları bildirmiştir. [1,6,10] Demyelinizasyon

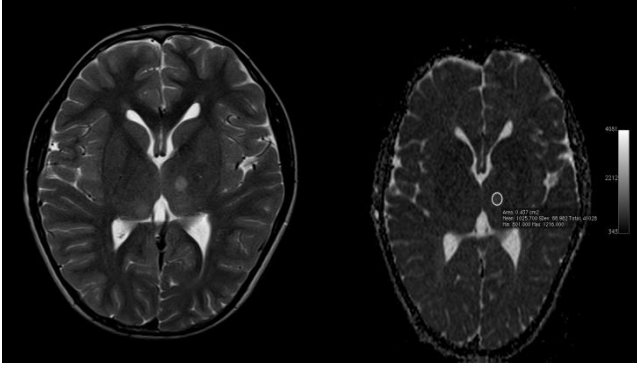
olan hastalıklarda, normal myelin yapısının kaybı ve akson kaybı, ADC 'de artışa sebep olan ekstrasellüler boşluğun genişlemesine yol açmaktadır[6,11]. UBO'lardaki daha yüksek ADC değerleri, normal bir beyin parankiması ile karşılaştırıldığında bu bölgelerdeki görece yüksek moleküler hareketliliği göstermektedir. Bizim çalışmamızda, UBO'ların ADC değerlerinin, kontrol grubuna göre artmış olması demyelinizasyon gibi bir myelin hastalığını göstermektedir. Ayrıca, supratentoriyal UBO'lardaki ADC değerlerinin infratentorial olanlara kıyasla belirgin olarak daha yüksek olması, supratentoriyal seviyede daha belirgin bir demyelinizasyon gösterir. Bizim çalışmamızdaki supratentoriyal UBO'larda gözlemlenen ADC değişiklikleri, literatürde tanımlanana benzerdir[1].

UBO'ların, genellikle yetişkin NF-1 hastalarında görülmediği ve sıklıkla ikinci dekatta spontane regresyon görüldüğü bildirilmiştir[1,5,6]. Yaşla birlikte T2 ağırlıklı görüntülemelerdeki sinyal anomalilerinin rezolüsyonu, beyindeki su içeriğinin değişimini yansıtır olabilir. [1,12] UBO'ların regresyon ve rezolüsyonu NF-1 geni ürünü olan , esas olarak yetişkinlerde sinir sisteminde eksprese edilen nörofibromin ile

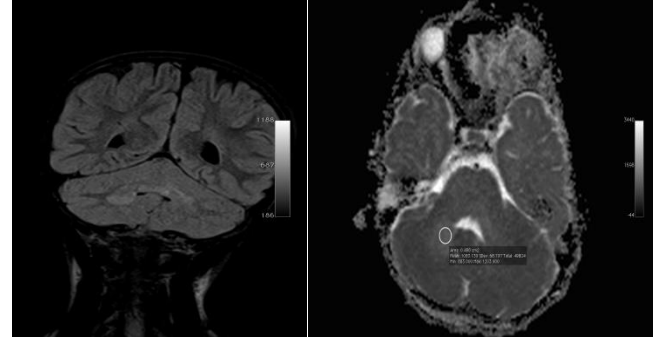
açıklanabilir. [1] Bizim çalışmamızda normal görünen mezensefalon, hipokampus, talamus, globus pallidusun ADC değerleri ve yaş arasında istatistiksel olarak belirgin negatif bir ilişki vardır. Bu bulgu, myelinasyon organizasyon ve myelin bozukluğunun tamirini gösteriyor olabilir.

## Sonuç

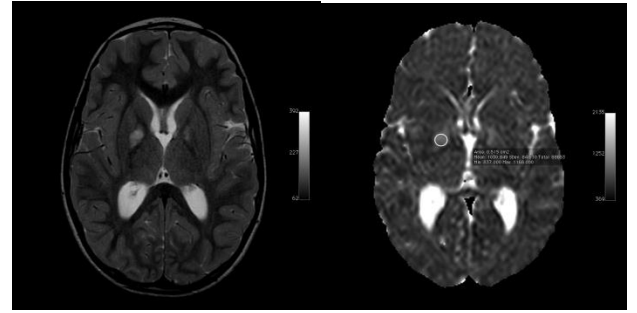
Dentat nükleus ,talamus , bazal ganglion , beyin sapı UBO'ların ADC değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında belirgin şekilde artmıştır. Ek olarak, supratentorial kesimdeki lezyonların ADC değerleri infratentorial alandakilere oranla daha yüksektir.



Figür-1: 7 yaşında erkek hasta ve nörofibromatozis tip 1 tanısı ile takip edilen hastanın (a) sağ bazal ganglion düzeyinden yapılan ADC ölçümünde elde olunan değerler görüntülenmektedir.( ortalama ADC değeri : 1030 dir) .(b) Aynı hastanın aksiyel T2 ağırlıklı incelemesinde sağda bazal ganglion düzeyindeki hiperintens görünüm izlenmektedir.



Figür-2: 9 yaşında erkek hasta ve nörofibromatozis tip 1 tanısı ile takip edilen hastanın (a) sağ dentat nükleus düzeyinden yapılan ADC ölçümünde elde olunan değerler görüntülenmektedir.( ortalama ADC değeri : 1083 dir) .(b) Aynı hastanın koronal T2 ağırlıklı incelemesinde sağda dentat nükleus düzeyindeki hiperintens görünüm izlenmektedir.



Figür-3: 11 yaşında kız hasta ve nörofibromatozis tip 1 tanısı ile takip edilen hastanın (a) solda talamus düzeyinden yapılan ADC ölçümünde elde olunan değerler görüntülenmektedir.( ortalama ADC değeri : 1025 dir) .(b) Aynı hastanın aksiyel T2 ağırlıklı incelemesinde solda talamus düzeyindeki hiperintens görünüm izlenmektedir.

## Kaynaklar

- [1] Alkan A, Sigirci A, Kutlu R, Ozcan H, Erdem G, Aslan M, et al. Neurofibromatosis type 1: Diffusion weighted imaging findings of brain. *Eur J Radiol* 2005;56:229–34. doi:10.1016/j.ejrad.2005.05.008.
- [2] Ferraz-Filho JRL, Da Rocha AJ, Muniz MP, Souza AS, Goloni-Bertollo EM, Pavarino-Bertelli EC. Diffusion tensor MR imaging in neurofibromatosis type 1: Expanding the knowledge of microstructural brain abnormalities. *Pediatr Radiol* 2012;42:449–54. doi:10.1007/s00247-011-2274-1.
- [3] Hui ES, Cheung MM, Chan KC, Wu EX. B-value dependence of DTI quantitation and sensitivity in detecting neural tissue changes. *Neuroimage* 2010;49:2366–74. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.10.022.
- [4] Tognini G, Ferrozzi F, Garlaschi G, Piazza P, Patti A, Viridis R, et al. Brain apparent diffusion coefficient evaluation in pediatric patients with neurofibromatosis type 1. *J Comput Assist Tomogr* 2005;29:298–304. doi:10.1097/01.rct.0000162406.71300.b7.
- [5] Kraut M a, Gerring JP, Cooper KL, Thompson RE, Denckla MB, Kaufmann WE. Longitudinal evolution of unidentified bright objects in children with neurofibromatosis-1. *Am J Med Genet A* 2004;129A:113–9. doi:10.1002/ajmg.a.20656.
- [6] Van Engelen SJPM, Krab LC, Moll HA, De Goede-Bolder A, Pluijm SMF, Catsman-Berrevoets CE, et al. Quantitative differentiation between healthy and disordered brain matter in patients with neurofibromatosis type I using diffusion tensor imaging. *Am J Neuroradiol* 2008;29:816–22. doi:10.3174/ajnr.A0921.
- [7] Barbier C, Chabernaud C, Barantin L, Bertrand P, Sembely C, Sirinelli D, et al. Proton MR spectroscopic imaging of basal ganglia and thalamus in neurofibromatosis type 1: Correlation with T2 hyperintensities. *Neuroradiology* 2011;53:141–8. doi:10.1007/s00234-010-0776-4.
- [8] Karlsgodt KH, Rosser T, Lutkenhoff ES, Cannon TD, Silva A, Bearden CE. Alterations in White Matter Microstructure in Neurofibromatosis-1. *PLoS One* 2012;7:1–11. doi:10.1371/journal.pone.0047854.
- [9] Filippi CG, Watts R, Duy LAN, Cauley KA. Diffusion-tensor imaging derived metrics of the corpus callosum in children with neurofibromatosis type I. *Am J Roentgenol* 2013;200:44–9. doi:10.2214/AJR.12.9590.
- [10] Billiet T, Burkhard M, Arco FD, Peeters R, Deprez S, Sunaert S, et al. NeuroImage : Clinical Characterizing the microstructural basis of “ unidentified bright objects ” in neurofibromatosis type 1: A combined in vivo multicomponent T2 relaxation and multi-shell diffusion MRI analysis. *Neuroimage* 2014;4:649–58. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.04.005.
- [11] Filippi CG, Watts R, Duy L a N, Cauley K a. Diffusion-tensor imaging derived metrics of the corpus callosum in children with neurofibromatosis type I. *Am J Roentgenol* 2013;200:44–9. doi:10.2214/AJR.12.9590.
- [12] Hernáiz Driever P, Von Hornstein S, Pietsch T, Kortmann R, Warmuth-Metz M, Emser A, et al. Natural history and management of low-grade glioma in NF-1 children. *J Neurooncol* 2010;100:199–207. doi:10.1007/s11060-010-0159-z.