

Canavan Hastalığı MRG ve MRS Bulguları: 3 Ayrı Olgu

Canavan Disease MRI and MRS Findings: 3 Different Cases

Hava AKMAZ ÜNLÜ¹, Namık Kemal ALTINBAŞ¹, Serap TEBER², Betül Emine DERİNKUYU¹, Süleyman Ersin ÜNLÜ³, Nadide Başak GÜLEROĞLU⁴, Aydan DEĞERLİYURT²

¹Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

²Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Ankara, Türkiye

³Elvankent Ayyıldız Aile Sağlığı Merkezi, Ankara, Türkiye

⁴Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Adana, Türkiye



ÖZET

Canavan Hastalığı Yahudi olmayan toplumlarda çok nadir görülen, otozomal resesif geçişli, ciddi, ilerleyici bir lökodistrofidir. Aspartoasilaz enzim yetmezliği sonucu gelişmektedir. Makrosefali, hipotoni, nöromotor gelişme geriliği en sık görülen bulgularındandır. Altıncı ayda psikomotor gelişim durur ve bunu hiperekstansiyon atakları izler. Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS) incelemesi yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle hastalığın tanısında oldukça değerlidir. Tedavisi olmamakla birlikte, tanının kesinleştirilmesi ve diğer tanılarının ekarte edilmesi açısından Manyetik Rezonans görüntüleme (MRG) ve MRS önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Canavan hastalığı, MRG, MRS

ABSTRACT

Canavan disease is an autosomal recessively inherited severe progressive leukodystrophy and is rarely seen in non-Jewish communities. It results from the deficiency of the aspartoacylase enzyme. The most common findings are macrocephaly, hypotonia, and neuromotor retardation. Psychomotor development ceases and hyperextension attacks follow in the sixth month. Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) is of high value in the diagnosis of this disease because of its high sensitivity and specificity. Although the disease has no treatment, Magnetic Resonance Imaging (MRI) and MRS are important for confirming the diagnosis and eliminating other disorders.

Key Words: Canavan disease, MRI, MRI sequence

GİRİŞ

Canavan Hastalığı Yahudi olmayan toplumlarda çok nadir görülen, otozomal resesif geçişli, ciddi, ilerleyici bir lökodistrofidir. Aspartoasilaz enzim eksikliği sonucu gelişmektedir (1,2,3,4). Beyinde N-Asetyl Aspartat (NAA) birikimi oligodendrositlerde disfonksiyona, süngerimsi dejenerasyona ve miyelin yokluğuna neden olur (2). Beyindeki sinir hücrelerini saran miyelin kılıfında defekt ile sonuçlanır. Onyedinci kromozom üzerindeki genetik mutasyon aspartoasilaz enzim eksikliğine neden olur. Bu enzimin eksikliği beyinde miyelin yıkımına neden olur. Makrosefali, hipotoni, nöromotor gelişme geriliği en sık görülen bulgularındandır (5). Altıncı ayda psikomotor gelişim durur ve bunu hiperekstansiyon atakları izler. Manyetik Rezonans

Spektroskopisi (MRS) incelemesi yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle hastalığın tanısında oldukça değerlidir.

Tedavisi olmamakla birlikte, tanının kesinleştirilmesi ve diğer tanılarının ekarte edilmesi açısından Manyetik Rezonans görüntüleme (MRG) ve MRS önemlidir.

Çalışmamızda 3 ayrı olguda Canavan hastalığının kontrastsız kraniyal MR, diffüzyon MR ve MRS bulgularını sunmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Olgu 1: Oniki aylık kız çocuğu başını dik tutamaması nedeni ile hastanemiz pediatrik nöroloji polikliniğine başvurdu. Fizik

muayenede baş çevresi 44 cm (50-75 persentilde), baş kontrolü tam değildi, gövde hipotonikti, DTR canlıydı, istemsiz kasılmaları vardı.

Olgu 2: Beş buçuk aylık erkek hasta ateş, başını dik tutamama nedeniyle çocuk acil servise getirildi. Ensefalit, metabolik hastalık ön tanıları ile yatışı yapılan olguda anne-baba hala dayı çocuklarıydı. Fizik muayenede baş çevresi 75. persentilde idi, baş kontrolü yoktu, gövdesel hipotoni ve ekstremitelerde distonik kasılmalar vardı.

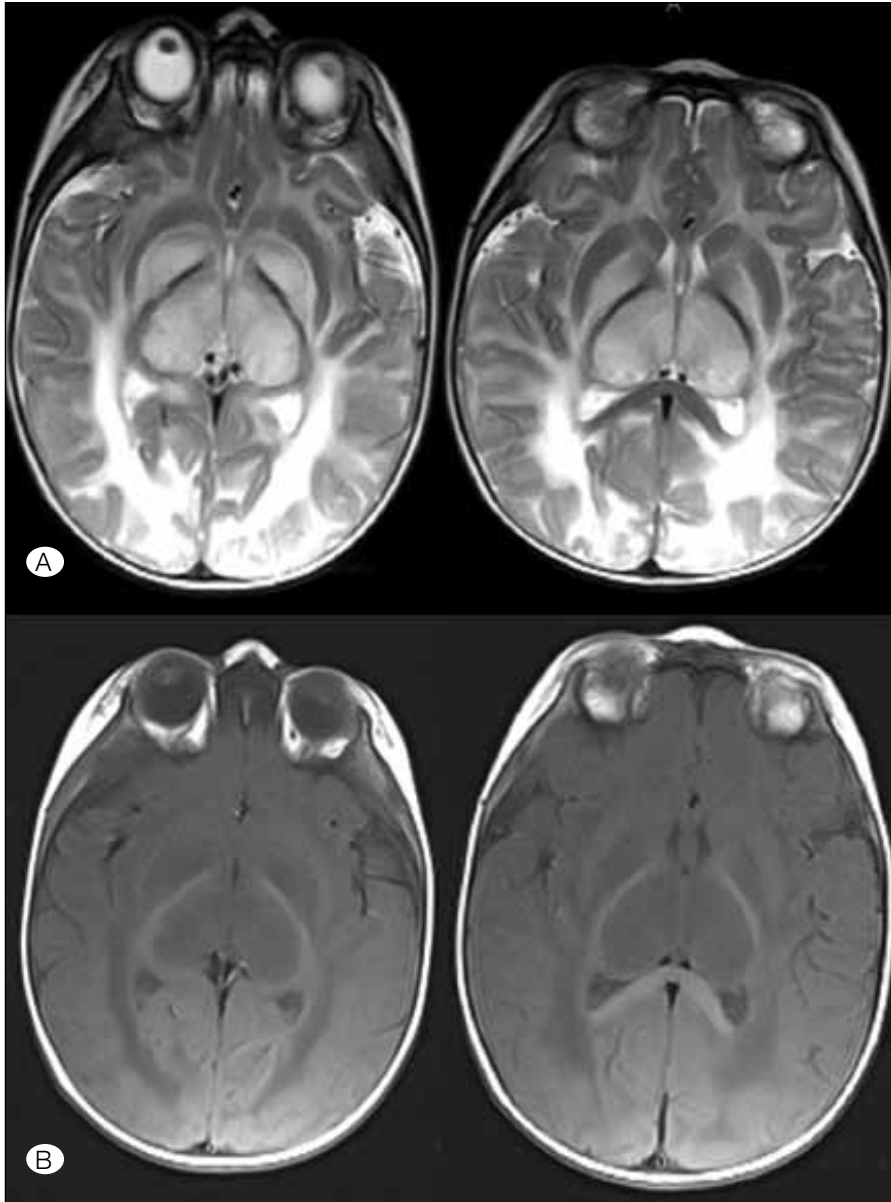
Olgu 3: Bir buçuk yaşında erkek hasta hipotoni, makrosefali, motor gelişimde duraklama ve gerileme, spastisite bulgularıyla dış merkezden metabolik hastalık ön tanısı ile kranial MR ve MRS incelemesi için gönderilmişti.

Çalışmamızda olguların kontrastsız kranial MR, diffüzyon MR ve MR spektroskopide bulguları sunulmaktadır.

BULGULAR

Olguların kontrastsız kranial MR ve diffüzyon MR'da supratentorial alanda bilateral periventriküler derin beyaz cevherde subkortikal U fibrillerini de etkileyen, her iki talamus ve globus pallidus, beyin sapı yapılarını da içeren, T2A ve FLAIR'de yüksek, T1A'da izo-hafif hipointens sinyalli yaygın dismyelinizan sinyal değişiklikleri ve diffüzyon kısıtlanması izlendi (Şekil 1A,B;2A,B;3A,B). Her iki putamen, kaudat nukleus başı, internal kapsül yapıları ile korpus kallozum kısmen korunmuş görünümdeydi (Şekil 1A,B;2A,B). Beyin sapının posterior kesimi ile infratentorial alanda bilateral dentat nukleus yapıları ve pedinkülleri içine alan T2A ve FLAIR'de yüksek, T1A'da düşük sinyalli yaygın dismyelinizan sinyal değişiklikleri izlenmişti (Şekil 3A,B).

TE 135 msn de yapılan single voksel proton MR spektroskopide talamus, sentrum semiovale, korona radita, oksipital perivent-



Şekil 1: Talamus ve globus pallidus düzeyinden geçen aksiyal kesitlerde **A)** T2A ve **B)** T1A serilerde bilateral talamus, globus pallidus ve periventriküler beyaz cevherde T2A'da hiperintens, T1A'da hafif hipointens sinyal değişiklikleri.

riküler derin beyaz cevher alanlarından elde edilen voksellerde NAA değerleri belirgin artmıştı, NAA/ Cr oranı yüksekti (Şekil 4A,B).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Canavan Hastalığı otozomal resesif geçişli, ciddi, ilerleyici bir lökodistrofidir. Herhangi bir etnik grupta görülebilmesine rağmen, en sık Polonya, Litvanya ve Batı Rusya kökenli Aşkenazi Yahudilerinde ve Suudi Arabistan kökenlilerde görülür. Aşkenazi Yahudi toplumunda 40 kişiden birinin Canavan hastalığı yönünden taşıyıcı olduğu tahmin edilmektedir. 1998 yılında Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Birliği, Aşkenazi Yahudisi olan tüm bireylere taşıyıcılık testi yapılmasını önermiştir. İki tane taşıyıcı bireyin evlenmesi durumunda %25 olasılıkla hastalıklı çocukları dünyaya gelmektedir (1,2). Bizim olgularımızda dikkati

çeken ortak özellik anne-baba arasında akrabalık bulunmasıdır. Canavan Hastalığının semptomları erken bebeklik döneminde başlar ve zamanla kötüleşir. Semptomları:

Azalmış kas tonusu (hipotoni),

Boyun kaslarında zayıflık sonucu baş kontrolünün yetersiz olması,

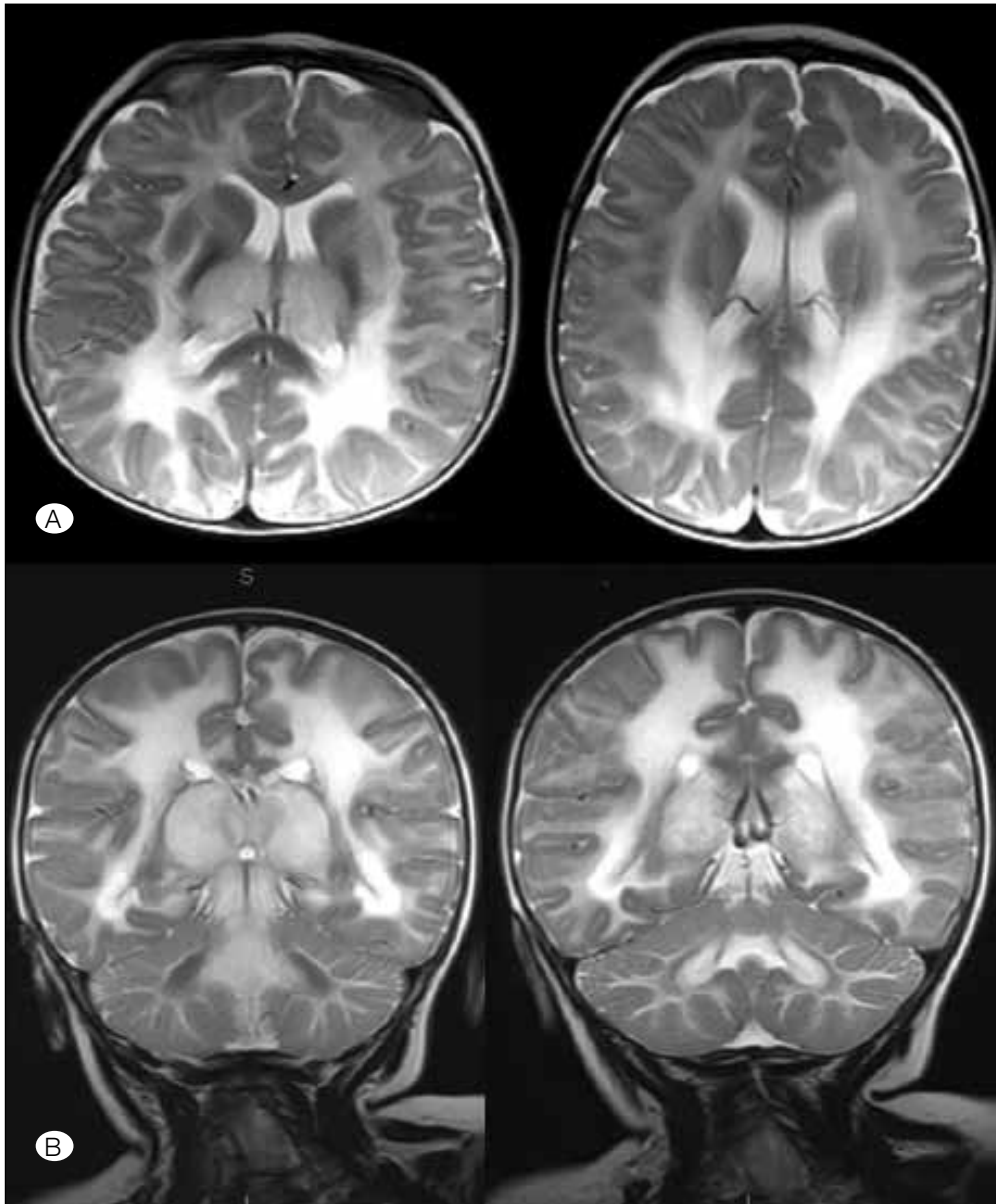
Anormal baş büyüklüğü (makrosefali),

Bacakların anormal düz tutulması (hiperekstansiyon),

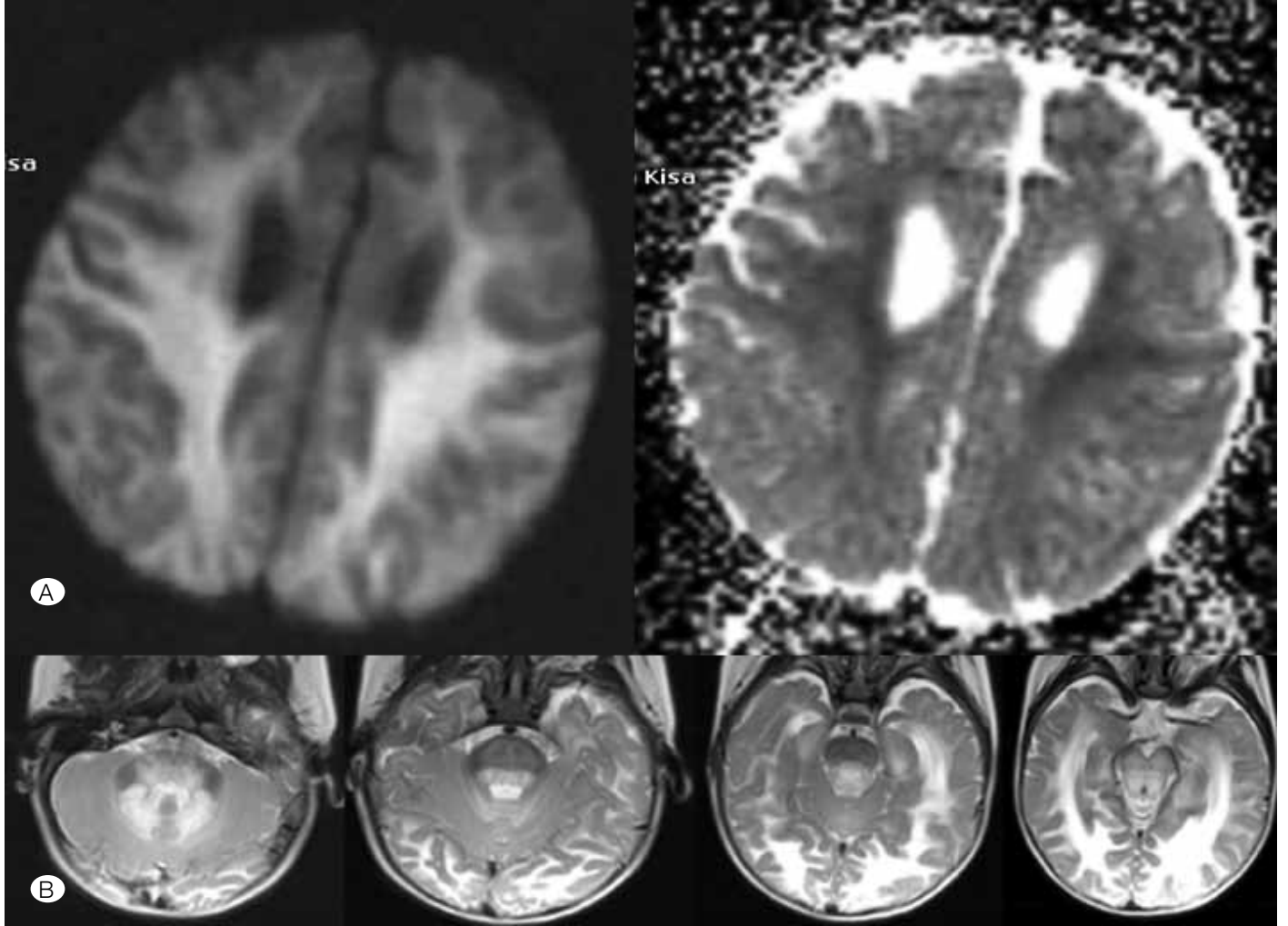
Kol kaslarının fleksiyonda tutulma eğilimi (5).

Bizim olgularımızdaki ortak bulgular başını dik tutamama ve hipotonydi.

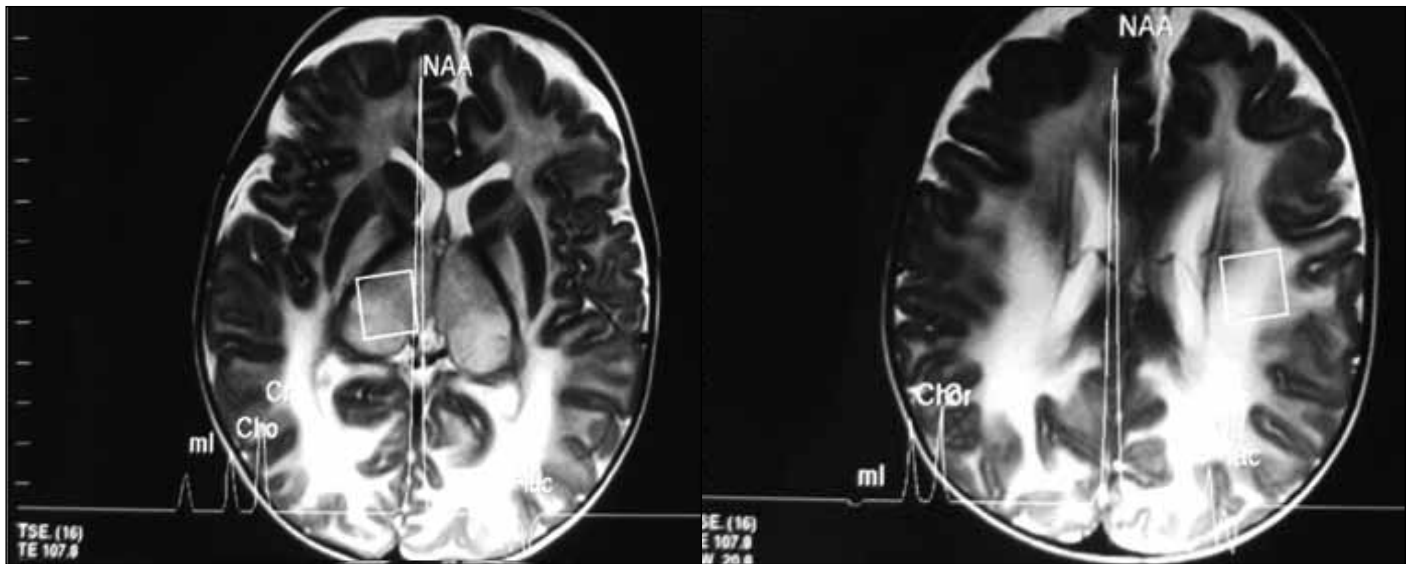
Canavan Hastalığının karakteristik MRG bulguları, subkortikal alandan başlayarak periventriküler beyaz cevherde, bilateral



Şekil 2: A) Aksiyal **B)** koronal T2A'da subkortikal U fibrillerini de etkileyen periventriküler beyaz cevherde, talamusalarda ve serebellar dentat nukleuslarda hiperintens sinyal değişiklikleri.



Şekil 3: A) DAG ve ADC haritasında periventriküler beyaz cevherde diffüzyon kısıtlanması. **B)** Aksiyal T2A'da serebellar dentat nukleuslarda ve beyin sapında hiperintens sinyal değişiklikleri.



Şekil 4: MR spektroskopi incelemesinde talamuslar düzeyinden alınan vokselde NAA piki ile birlikte diğer tüm metabolitlerde belirgin azalma.

globus pallidusta diffüz, simetrik beyaz cevher dejenerasyonu kapsamaktadır (6,7). Steven J. Michel ve ark.nın olgusunda diffüz, bilateral, simetrik, tüm beyaz cevheri tutan T2 hiperintensitesi ve bu bulgulara ek olarak daha az şiddette serebellar beyaz cevherde, talamus, globus pallidus ve dorsal beyin sapında T2 hiperintensitesinden söz edilmektedir (8).

Hastalığın ayırıcı tanısında metakromatik lökodistrofi, adrenolökodistrofi, Pelizaeus-Merzbacher Hastalığı (PMH) ve Alexander Hastalığı yer almaktadır. Metakromatik lökodistrofi ve adrenolökodistrofi T2A görüntülerde bilateral simetrik beyaz cevher hiperintensitesine neden olur, ancak bu hastalıklarda subkortikal Arkuat fibrilleri (U lifleri) korunur (8). Bizim olgumuzda subkortikal U lifleri de dahil tüm beyaz cevher tutulmuştur. PMH subkortikal U lifleri tutulumu ile birlikte simetrik beyaz cevher hiperintensitesine neden olur. Bununla birlikte PMH olgularında belirgin serebellar atrofi ve kortikal sulkuslarda ilerleyici genişleme izlenir, makrosefali bulunmaz, MRS incelemesinde NAA ve kreatinin düzeyleri normaldir (8). Bizim olgumuzda MRS incelemesinde NAA piki bulunmakta, makrosefali, serebellar ve serebral atrofi bulunmamaktadır. Alexander Hastalığının klinik ve görüntüleme bulguları Canavan Hastalığına çok benzemektedir. Her ikisinde de makrosefali, subkortikal U liflerini de tutan, diffüz, simetrik T2 hiperintensitesi görülmektedir (8). Alexander Hastalığı öncelikli olarak frontal loblardaki periventriküler beyaz cevherden başlar, posteriora parietal beyaz cevhere doğru ilerler (9). MRS Alexander Hastalığı ve Canavan Hastalığı ayırımında yararlı tanılabilir bilgi sağlamaktadır. Canavan hastalığında MRS incelemesinde belirgin yüksek NAA piki bulunmakta, Alexander Hastalığında NAA piki bulunmamaktadır (8).

RN Sener'in çalışmasında Canavan Hastalığında periventriküler beyaz cevherde, globus pallidusta, talamusta, beyin sapında, dorsal ponsta ve dentat nukleuslarda diffüzyon kısıtlanması olduğundan söz etmektedir (9). Bizim olgularımızda da bu bölgelerde diffüzyon kısıtlanması mevcuttur.

Massimo Filippi ve ark.nın yazısında Canavan Hastalığı'nda diffüzyon ağırlıklı görüntülerde diffüzyon kısıtlanması olduğundan, kontrastlı incelemelerde kontrast tutulumu olmadığından ve hastalık ilerledikçe başın hacminin azalmaya başladığından söz edilmektedir (10).

Sonuç olarak; Canavan hastalığının tanısında klinik bulgularla birlikte, kranial MR, MRS ve idrarda NAA atılımında artış olması çok önemlidir. Bizim üç olgumuzda da idrarda NAA atılımı artmış olup, standardın (130 mmol/ mol kreatin) 2 katı NAA atılımı saptanmıştır. Hastalığın tanısında idrarda NAA atılımında artış ile birlikte kranial MR spektroskopide NAA pikinin olması Canavan hastalığına özgüdür. Bizim olgularımız tüm bulguları ile Canavan hastalığı tanısı almıştır.

KAYNAKLAR

1. Kaul R, Gao GP, Balamurugan K, Matalon R. Canavan Disease: Molecular basis of aspartoacylase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1994; 17:295.
2. Elpeleg ON, Anikster Y, Barash V, et al. The frequency of the C854 mutation in the aspartoacylase gene in Ashkenazi Jews in Israel. *Am J Hum Genet* 1994; 55:287.
3. Elpeleg ON, Shaag A. The spectrum of mutations of the aspartoacylase gene in Canavan disease in non-Jewish patients. *Am J Hum Genet* 1995; 57:572.
4. Jung-Eun Cheon, In-One Kim, Young Seung Hwang, Ki Joong Kim, Kyu-Chang Wang, Byung -Kyu Cho, Je Geun Chi, Chong Jai kim, Woo Sun Kim, Kyung Mo Yeon. Leukodystrophy in children: A pictorial review of MR imaging features. *RadioGraphics* 2000;22:461-76.
5. Traegar EC, Rapin I. The clinical course of Canavan disease. *Pediatr Neurol* 1998; 18:207.
6. Yalcinkaya C, Benbir G, Salomons G S, Karaarslan E, Rolland Mo, Jakobs C, Van der Knaap MS. Atypical MRI findings in Canavan disease: A patient with a mild course. *Neuropediatrics*, 2005;36:336-9.
7. J Brismar, G Brismar, G Gascon, P Ozand. Canavan Disease: CT and MRI Imaging of the brain. *American Journal of Neuroradiology* 1990;11:805-10.
8. Steven JM, Curtis A, Given II. Case 99: Canavan Disease. *Radiology* 2006;241:310-24.
9. Sener RN. Canavan Disease: Diffusion magnetic resonance imaging findings. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27: 30-3
10. AL Baert, K Sartor, Massimo Filippi, Nicola de Stefano, Vincent Doussert. MR Imaging in white matter disease of the brain and spinal cord. *Medical Radiology/Diagnostic Imaging*. 2005.