

# Tip 1 nörofibromatozisli hastalarda fokal beyin lezyonlarının ayırıcı tanısında MR spektroskopisi

Alpay Alkan, Ramazan Kutlu, Ahmet Sığircı, Tamer Baysal, Tayfun Altınok, Abdurrahim Dusak, Kaya Saraç

## AMAÇ

Tip 1 nörofibromatozisli olgularda beyin fokal lezyonlarının ayırıcı tanısında manyetik rezonans spektroskopinin rolünün ortaya konması amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Tip 1 nörofibromatozisli 15 olguya beyin manyetik rezonans görüntüleme ve fokal parankimal lezyonlara tek voksel spektroskopisi (TE:31) incelemesi yapıldı. Aynı yaşlardaki sağlıklı 20 gönüllü olgunun posterior pariyetal beyaz cevheri kontrol grubu olarak kullanıldı. N-asetil aspartat/kreatin, kolin/kreatin ve myo-inositol/kreatin oranları hesaplanarak kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

## BULGULAR

T2 ağırlıklı görüntülerde fokal sinyal artışı gösteren 58 lezyon saptandı. Olgular kontrol grubu ile karşılaştırıldığında N-asetil aspartat/kreatin oranı azalırken, kolin/kreatin ve myo-inositol/kreatin oranlarında artış saptandı. Hamartom ile gliomlu olgular karşılaştırıldığında ise gliomlularda N-asetil aspartat/kreatin oranındaki azalma ve kolin/kreatin ve myo-inositol/kreatin oranlarındaki artış çok belirgindi. Manyetik rezonans görüntüleme ve spektroskopisi bulgularıyla 52 hamartom ve 6 gliom saptandı.

## SONUÇ

Manyetik rezonans spektroskopisi hücresel düzeydeki metabolik değişiklikleri saptayabildiğinden dolayı, tip 1 nörofibromatozisli olgularda fokal parankimal lezyonların ayırıcı tanısı ve tedavi planlanmasında manyetik rezonans görüntülemeye ilave bilgiler sağlamaktadır.

Tip 1 nörofibromatozis (NF1), otozomal dominant geçişli 17. kromozomda gen mutasyonu gösteren bir sendrom olup popülasyonda 1/3000-4000 oranında görülmektedir (1-4).

Parankimal lezyonlar (benign ya da malign) T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) fokal sinyal artışları şeklinde ortaya çıkmaktadırlar. Benign özellik gösteren lezyonlar nörofibromatozis parlak cisimler (NPC), atipik tümör şüpheli lezyonlar ise atipik NPC (ANPC) olarak isimlendirilmektedir (5). En sık tutulum yerleri globus pallidum, beyin sapı, talamus, hipotalamus, serebellum ve subkortikal beyaz cevherdir (1,6-10). NF1'li olgularda hamartomatöz lezyonlar %50 veya üzerinde izlenirken, malign lezyonlar (gliomlar) ise %5-15 oranında görülmektedir (11-13). Hamartomlar benign beyaz cevher lezyonları olup, ikinci dekattan sonra spontan olarak gerileyip kaybolabileceği gibi, ilerleme göstererek gliomlara dönüşebileceği bildirilmektedir (8,14).

MRG ile fokal lezyonların ayırıcı tanısını yapmak her zaman mümkün olmayabilir. Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) moleküler yapının belirlenmesini sağlayan biyokimyasal görüntüleme yöntemidir. Hücrenin membran metabolizması, enerji ve nöroaksonal durumu hakkında önemli bilgiler vermektedir (15). Bu nedenle NF1'li olgularda fokal lezyonların ayırıcı tanısının yapılması, ilerleme veya gerilemenin takip edilmesi ve tedavi planlanması açısından MRS kullanılabilir.

Bu çalışmada NF1'li olgularda saptanan fokal lezyonların (hamartom veya gliom) ayırılmasında MRS'nin tanıya olan katkılarının belirlenmesi amaçlandı.

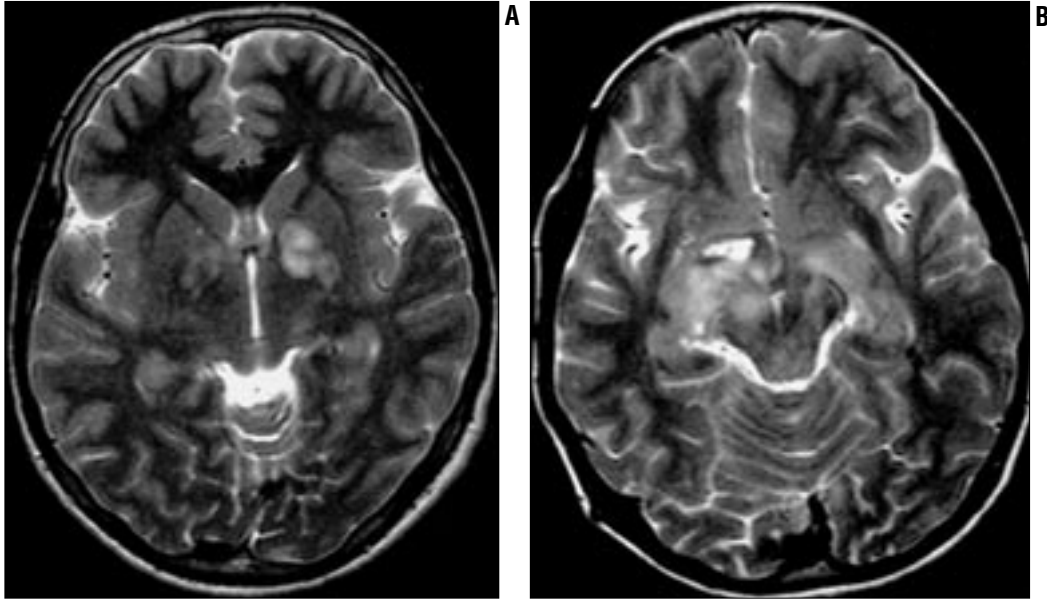
## Gereç ve yöntem

Klinik olarak NF1 tanısı alan, yaşları 4 ile 61 arasında değişen (ortalama: 20,2±14,3 yıl) toplam 24 olguya (12 erkek, 12 bayan) rutin MRG tetkiki yapıldı. Fokal parankimal lezyonu saptanan 15 olgu (7 erkek, 8 kadın, ortalama yaş: 12,9±7,8 yıl) çalışma kapsamına alındı. Kontrol grubu olarak 20 sağlıklı gönüllü birey (ortalama yaş: 16,2 ±10,1) çalışmaya dahil edildi.

Rutin MRG görüntüleri 1.5 T MR cihazı (Philips, Gyroscan Intera, Hollanda) ile yapıldı. Aksiyel ve sagittal planda T1 (560/15), koronal ve aksiyel planda T2 ağırlıklı (4530/100) görüntüler ile aksiyel ve koronal planda postkontrast görüntüler elde edildi. T2 görüntülerde sinyal artışı gösteren, düzenli sınırlı, kontrastlanma ve kitle etkisi göstermeyen fokal parankimal lezyonlar benign (hamartom) olarak kabul edildi. Dü-

A. Alkan (E), R. Kutlu, A. Sığircı, T. Baysal, T. Altınok, A. Dusak, K. Saraç  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı, Malatya

Gelişi: 08.10.2002 / Kabulü: 06.02.2003



**Resim 1. A.** T2 ağırlıklı aksiyel MRG kesitinde solda daha belirgin olmak üzere bilateral globus pallidum lokalizasyonunda fokal sinyal artışı gösteren hamartom ile uyumlu lezyonlar seçiliyor. **B.** T2 ağırlıklı aksiyel MRG kesitinde sağ parahipokampus lokalizasyonunda düzensiz sınırlı, ödem ve kitle etkisi gösteren gliom ile uyumlu heterojen intensite artımı görülüyor.

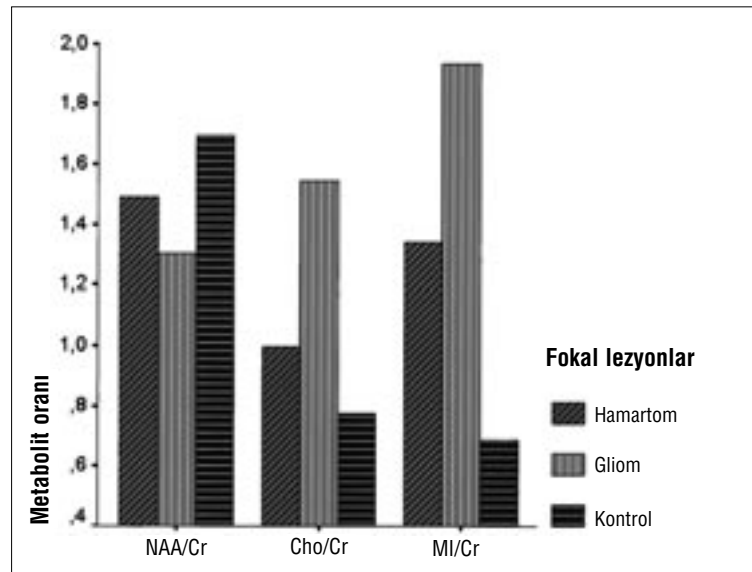
zensiz sınırlı, T1 ve T2 görüntülerde uzamış sinyal özelliği gösteren, kitle etkisi ve çevresinde ödemi bulunan, kontrast tutan lezyonlar şüpheli malign (gliom) olarak değerlendirildi (Resim 1). MR spektrumlar kontrast verilmeden önce elde edildi.

Fokal parankimal lezyonlar ve kontrol grubuna tek voksel MRS yapıldı. Tüm olgulara PRESS (point resolved surface coil spectroscopy) sekansı (TR:2000, TE:31) uygulandı. N-asetil aspartat (NAA), kolin (Cho), kreatin (Cr) yanısıra myo-inositol (MI) gibi metabolitlerin de belirlenebilmesi amacıyla kısa TE:31 ms seçildi. Vokseller kontrol grubunda posterior pariyetal beyaz cevhere (PPBC) yerleştirildi. Vokselin BOS ve gri cevheri içermemesine, lezyonu kapsamasına ve içerdiği normal beyin dokusunun voksel hacminin %20'sini geçmemesine özen gösterildi. Voksel boyutu kontrol grubu PPBC için 15x15x15 mm seçilirken, fokal lezyonlarda ise büyüklüklerine göre 15x15x15 ve 20x20x20 mm olarak uygulandı. Optik gliomlar çalışma kapsamı dışında tutuldu. Kontrol grubunda vokseller üç nedenle PPBC'ye yerleştirildi: 1. Fokal lezyonların beyaz cevherden gelişmiş olması, 2. Lezyonların beyaz cevherden köken almasa bile, malign

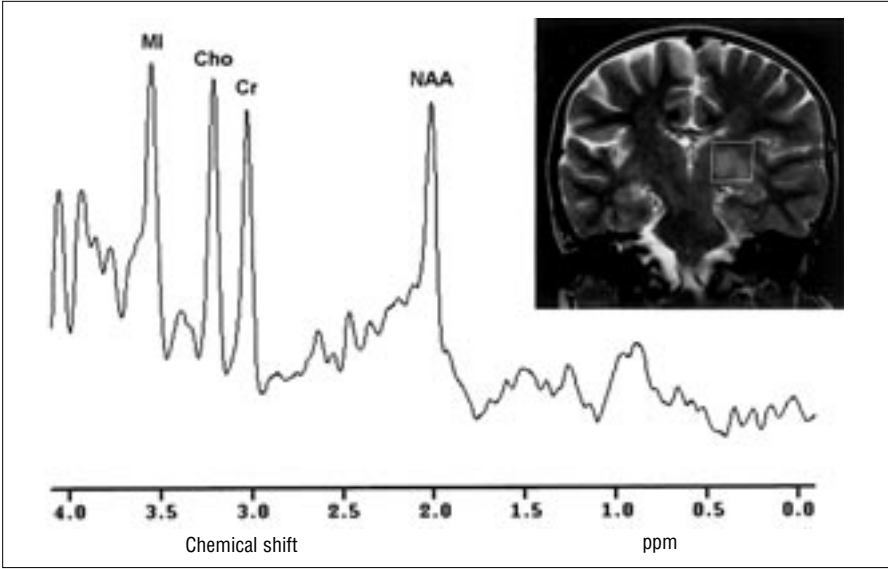
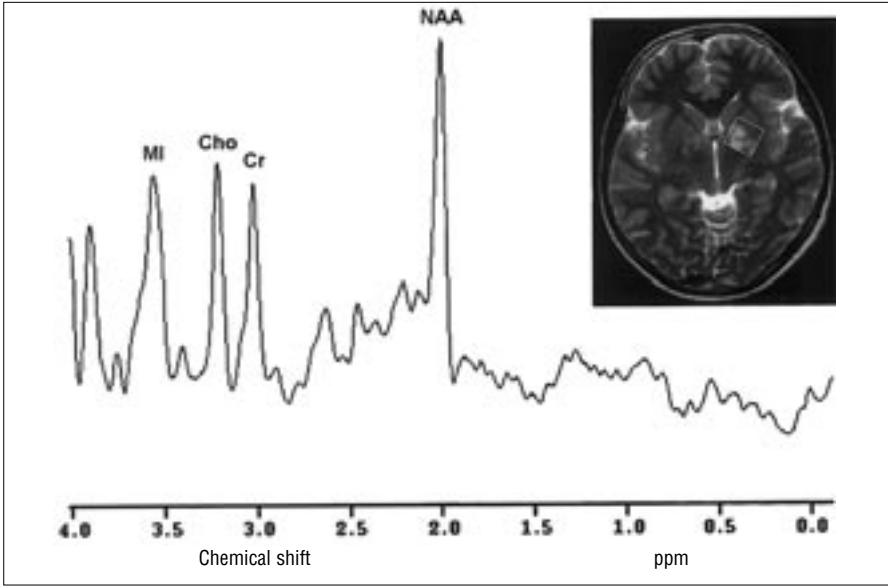
hücreler tarafından infiltre edilmesi, 3. İki yaşından sonra PPBC'nin erişkinler ile aynı spektrum özelliği göstermesi (16,17).

Su baskılanması CHES (chemical shift selective saturation pulse) yöntemi ile yapıldı. Spektral bant genişliği 1000 Hz olarak kullanıldı. Spektrumlar elde edildikten sonra ham bilgilerden manuel olarak baseline düzeltme (sıfıra yaklaştırma) (4k zero-filling, gaussian line broadening (3 Hz), Fourier transformasyon, faz ve baseline

düzeltilme) işlemleri yapıldıktan sonra metabolit pikleri saptandı. Cr pik değeri (3.02 ppm) referans alındı. Sırasıyla NAA (2.02 ppm), Cr (3.02 ppm), Cho (3.2 ppm), MI (3.56 ppm) pikleri elde edildi. Her metabolit için pik alanları tespit edilerek NAA/Cr, Cho/Cr ve MI/Cr oranları hesaplandı. Gruplar arası metabolit oranlarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. P değeri 0.05'ten küçük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



**Grafik 1.** Tip 1 nörofibromatozisli olgulardaki fokal beyin lezyonlarının (hamartom ve gliom) ortalama metabolit oranlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması.



**Resim 2. A.** Altı yaşında erkek olgu. Sol globus pallidumda lokalize, kontrastlanmayan lezyondan (hamartom) elde olunan spektrumda NAA/Cr oranı normale yakın izlenirken, Cho/Cr ve MI/Cr oranlarında artış dikkati çekmektedir. **B.** Sekiz yaşında bayan olgu. Sol bazal gangliyonda kontrastlanmayan lezyondan elde olunan MR spektrumunda azalmış NAA/Cr, artmış Cho/Cr ve MI/Cr oranı mevcuttur (NAA: n-asetil aspartat, Cr: kreatin, Cho: kolin, MI: myo-inositol).

## Bulgular

MRG ile serebellar beyaz cevherde 13, globus pallidumda 16, orta beyinde 10, talamusta 9, hipokampusxa 7 ve ponsxa 3 (toplam 58) fokal parankimal lezyon saptandı. MRG'ye göre 52 NPC özelliği gösteren lezyon tespit edildi. ANPC özelliği gösteren 6 olgumuzda ise ödem, kitle etkisi ve kontrast madde tutulumu mevcuttu.

Hamartom ile uyumlu lezyonlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında NAA/Cr oranlarında anlamlı derecede azalma bulundu ( $p=0,01$ ). Ayrıca Cho/Cr ve MI/Cr oranları kontrol gru-

buna göre anlamlı derecede yüksekti (her biri için  $p=0,0001$ ) (Resim 2).

Gliom şüpheli atipik lezyonlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında NAA/Cr oranındaki azalma ve

**A** Cho/Cr ve MI/Cr oranındaki artma çok daha belirgindi (her biri için  $p=0.0001$ ) (Resim 3).

Gliom şüpheli lezyonlar ile hamartomalar karşılaştırıldığında, gliomlarda NAA/Cr oranları anlamlı derecede daha düşük, Cho/Cr ve MI/Cr oranları anlamlı derecede daha yüksek olarak saptandı (sırasıyla,  $p=0.01$ ,  $p=0.0001$  ve  $p=0.007$ ) (Grafik 1).

Hamartom, gliom ve kontrol grubunun ortalama metabolit oranları Tablo 1'de sunulmuştur.

## Tartışma

On yedinci kromozomun uzun kromozomdaki genin mutasyonu, nöron ve oligodendrositleri içeren nöral krest kökenli hücrelerde değişikliklere yol açmaktadır (4). Lezyonlar genellikle asemptomatiktir. Olgularda fokal nörolojik bulgular görülmezken, mental retardasyon, öğrenme güçlüğü, konuşma bozuklukları ve nöbetler sık görülmektedir (18).

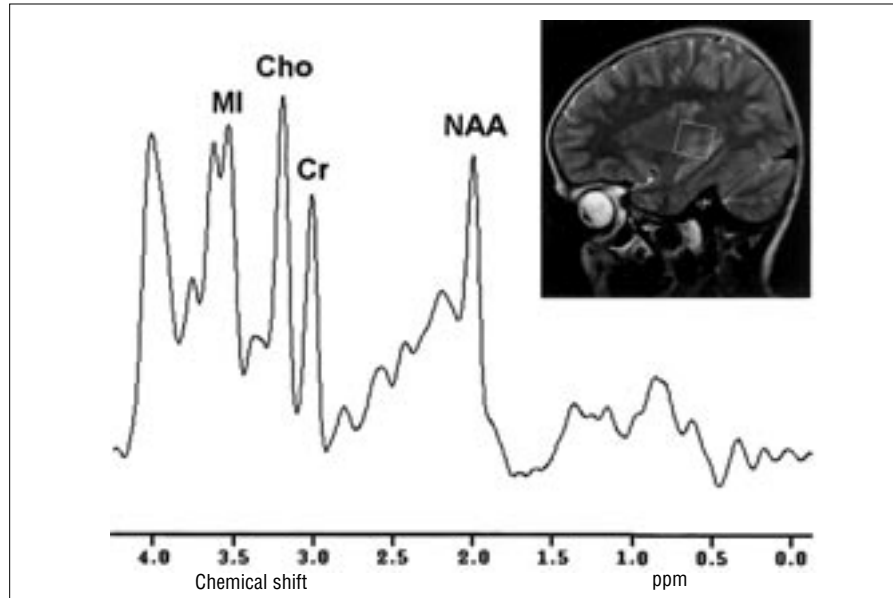
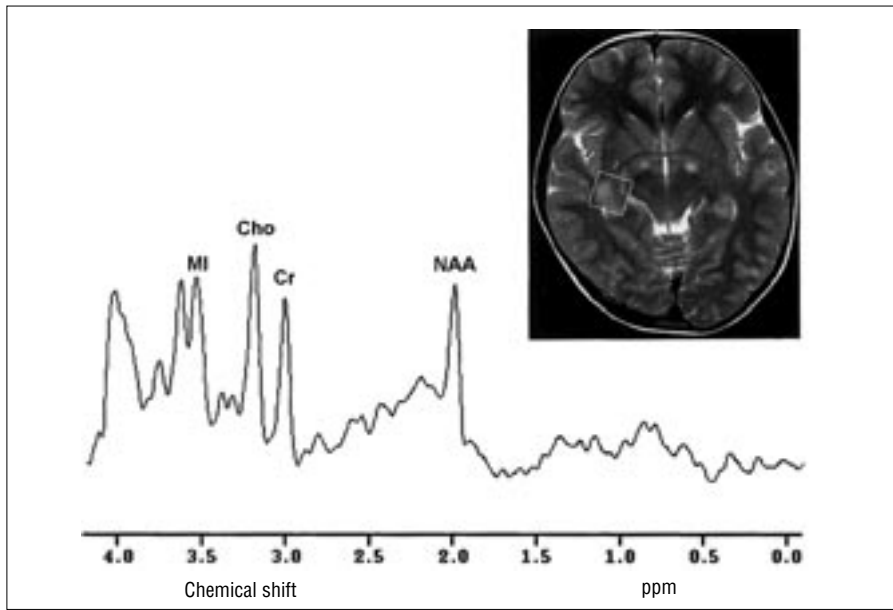
NF1'li olgularda parankimal beyin tutulumu hamartom ve gliom gibi fokaldir. Geleneksel olarak hamartomlar heterotopik alanlar olarak bilinir. Histopatolojisinde gliozis, düşük dereceli astrositom, atipik glial infiltratlar, mikrokalsifikasyon odakları ve myelinde spongiform veya vakuoler değişiklikler olduğu bildirilmiştir (6, 19-24).

Metabolit değişikliklerin sebep olduğu myelindeki vakuolizasyon ve ödem, lezyonların görülebilirliğini önemli derecede etkilemektedir. Metabolik değişiklikler büyük olasılıkla lezyonlar MRG'de görülmeden önce başlamaktadır (18). Tedavi ve takip açısından fokal lezyonların ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Bu ayırım her zaman MRG ile mümkün

**Tablo 1.** Fokal beyin lezyonlarının metabolit oranları

Metabolit oranları	NPC (n:52)	ANPC (n:6)	Kontrol PPBC (n:20)
NAA/Cr	1,50±0,26	1,24±0,10	1,69±0,16
Cho/Cr	0,99±0,18	1,54±0,03	0,77±0,19
MI/Cr	1,34±0,39	1,93±0,45	0,68±0,13

NPC: Nörofibromatozis parlak cisimler, ANPC: Atipik nörofibromatozis parlak cisimler, PPBC: Posterior pariyetal beyaz cevher



**Resim 3. A.** Yedi yaşında bayan olgu. Sağ parahipokampusta lokalize kitle etkisi ve kontrast madde tutulumu gösteren gliomdan elde edilen MR spektrumunda NAA/Cr oranında belirgin azalma, Cho/Cr ve MI/Cr oranında ise belirgin artış mevcuttur. **B.** Beş yaşında bayan olgu. Sol parahipokampus yerleşimli kontrastlanan, gliom ile uyumlu benzer MR spektroskopisi bulguları görülmektedir (NAA: n-asetil aspartat, Cr: kreatin, Cho: kolin, MI: myo-inositol).

olmayabilir. NF1'li olgularda fokal lezyonların farklılaşarak glioma dönüşmesi ve gerileyerek kaybolması açısından MRS'nin çok daha duyarlı olduğu rapor edilmiştir (1).

MRS, NF1'li olgularda fokal lezyonların ayırt edilmesinde noninvazif, nörokimyasal biyopsi vazifesi görmektedir (4). Çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında NAA/Cr oranında gliom şüpheli lezyonlarda belirgin, hamartomlarda ise daha hafif azalma saptandı. Azalmış NAA/Cr

oranı, nöronal/aksonal sayı ve dansitede azalmayı, nöronal fonksiyonda bozulmayı, nöronların yer değiştirmesini ve nöronal yıkımı yansıtabilir (25). Gliomlarda, NAA/Cr oranındaki belirgin azalma, nöronların malign hücreler tarafından harap edilmesi ile açıklanabilir (4).

Cho, fosfolipid metabolizmasında rol oynamakta olup membran dönüşümünü yansıtmaktadır. Artmış membran ve/veya hücre sentezi Cho düzeyinin yükselmesine neden olabilir. Aynı

**A** şekilde myelin yıkım ürünleri de Cho düzeyini yükseltir. Tümör gelişimi ile ilişkili hücre proliferasyonu Cho yükselmesi ile birlikte görülebilir. Cr, beyin hücrelerinde enerji bağımlı sistemlerde önemli rol oynar. Metabolizma hızının arttığı durumlarda azalırken, metabolizma hızının azaldığı durumlarda artar. MI, hücre içi sodyum içeriği ve glial aktivasyon ile ilişkili olabilir. Artmış MI seviyeleri beyindeki artmış osmolalite ve gliosis ile ilişkilendirilmiştir (15,25). Hamartomlu olgularımızdaki artmış Cho/Cr oranı, hüresel büyüme ve proliferasyondan kaynaklanan artmış membran metabolizmasını yansıtabilir (4). Cho/Cr ve MI/Cr oranındaki artışlar fokal lezyon içerisindeki demyelinizasyonu ve gliosisi desteklemektedir. Bu bulgular ise hamartomun histopatolojisindeki temel değişiklikler ile uyumlu olarak değerlendirilebilir.

**B** Tümör gelişimi ile ilişkili olarak myelin yıkımı ve hücre proliferasyonu, kolin yükselmesine yol açmaktadır. Çalışmamızda, gliom şüpheli olgularda Cho/Cr ve MI/Cr oranı hamartom ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin olarak yüksek bulundu. Bu bulgu artmış hücre sayısını ve tümör gelişimini yansıtabilir. MI plazma membranları ile ilişkili ozmolit olduğundan dolayı, tümörlü olgulardaki MI/Cr oranındaki artış, nöronal hasarı takiben ozmolit salınımına bağlı olabilir (5).

Asemptomatik fokal lezyonlar genellikle erişkinlerde görülmezler. Bu lezyonların ikinci dekattan itibaren spontan olarak gerileyip kayboldukları bildirilmiştir (18). Çalışmamızda, fokal lezyonu bulunan olgularımızın yaş ortalaması 12.9 yıl olup literatür bilgileriyle uyumlu idi. Çalışma kapsamına almadığımız fokal lezyonu bulunmayan 9 olgumuzda ise yaş ortalaması 32.2 olarak tespit edildi. Uzun süreli takibi yapılmadığından dolayı bu olgularda daha önceden fokal lezyon bulunup bulunmadığı ya da lezyonların gerileyip kaybolduğu hakkında bilgiye sahip değiliz. Ancak, literatür bilgileri göz önüne alındığında, 20 yaş üzerindeki bazı olguları

mızda daha önceden fokal lezyonların bulunup zaman içerisinde kaybolmuş olduğu olasılık dahilindedir. Bu nedenle, fokal lezyonların gerileyip kaybolması ya da ilerleyerek maligniteye dönüşmesinin belirlenmesi açısından MRS ile uzun süreli takipleri gereklidir.

NF1'li olgularda, MRS beyindeki fokal lezyonların hücresel düzeydeki metabolit değişikliklerini saptayabilmesi nedeniyle, lezyonların ayırıcı tanısı, tedavi planlanması ve takibinde kullanılabilecek ümit vadeden bir görüntüleme yöntemidir.

#### MR SPECTROSCOPY IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF FOCAL BRAIN LESIONS IN NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 PATIENTS

**PURPOSE:** To determine the role of MR spectroscopy in the differential diagnosis of focal brain lesions in neurofibromatosis type 1.

**MATERIALS AND METHODS:** Fifteen patients with neurofibromatosis type 1 were evaluated by routine MRI and single voxel MR spectroscopy (TE: 31). The posterior parietal white matter of 20 age-matched healthy volunteers constituted the control group. NAA/Cr, Cho/Cr and MI/Cr ratios were calculated and compared with the control group.

**RESULTS:** A total of 58 focal brain lesions were detected by MR imaging. When patients with hamartomas and gliomas were compared with the control group, a decrease in the NAA/Cr ratio, and a significant increase in Cho/Cr and MI/Cr ratios were found. The decrease in the NAA/Cr ratio and the increase in Cho/Cr and MI/Cr ratios of gliomas were significant when compared with hamartomas. With MRI and MR spectroscopy findings, 52 hamartomas and 6 gliomas were detected.

**CONCLUSION:** Since MR spectroscopy has the ability to detect cellular metabolic changes, it could provide additional information to MR imaging about the differential diagnosis and treatment planning of focal parenchymal lesions in neurofibromatosis type 1.

**Key words:** • neurofibromatosis type 1 • magnetic resonance spectroscopy • brain • differential diagnosis

**TURK J DIAGN INTERVENT RADIOL 2003; 9:166-170**

#### Kaynaklar

1. Pont MS, Elster AD. Lesions of skin and brain: modern imaging of the neurocutaneous syndromes. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 158:1193-1203.
2. Metheny LJ, Cappione AJ, Skuse GR. Genetic and epigenetic mechanisms in the pathogenesis of neurofibromatosis type 1. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54:753-760.
3. Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1. *J Med Genet* 1996; 33:2-17.
4. Norfray JF, Darling C, Byrd S, et al. Short TE proton MRS and neurofibromatosis type 1 intracranial lesions. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23:994-1003.
5. Wilkinson ID, Griffiths PD, Wales JKH. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain lesions in children with neurofibromatosis type 1. *Magn Reson Imaging* 2001; 19:1081-1089.
6. Castillo M, Green C, Kwock L, et al. Proton MR spectroscopy in patients with neurofibromatosis type 1: evaluation of hamartomas and clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16:141-147.
7. Molloy PT, Bilaniuk LT, Vaughan SN, et al. Brainstem tumors in patients with neurofibromatosis type 1. A distinct clinical entity. *Neurology* 1995; 45:1897-1902.
8. Itoh T, Magnaldi S, White RM, et al. Neurofibromatosis type 1: the evaluation of deep gray and white matter MR abnormalities. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15:1513-1519.
9. DiMario FJ, Ramsby G. Magnetic resonance imaging lesion analysis in neurofibromatosis type 1. *Arch Neurol* 1988; 55:500-505.
10. Gonen O, Wang ZJ, Viswanathan AK, Molloy PT, Zimmerman RA. Three-dimensional multivoxel proton MR spectroscopy of the brain in children with neurofibromatosis type 1. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20:1333-1341.
11. Barkovich AJ. The phakomatoses. In: Barkovich AJ, ed. *Pediatric neuroimaging*. New York: Raven Press, 1995; 272-292.
12. Lewis RA, Gerson LP, Axelson KA, et al. Von Recklinghausen neurofibromatosis. II. Incidence of optic gliomata. *Ophthalmology* 1984; 91:929-925.
13. Listernick R, Charrow J, Greenwald MJ, Esterly NB. Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 1989; 114:788-792.
14. Elster AD. Radiologic screening in the neurocutaneous syndromes: strategies and controversies. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13:1078-1082.
15. Şener RN, Savaş R, Çallı C. MR spektroskopisi. İçerisinde: Şener RN, editör. *Pediyatrik nöroradyoloji*. Nürol matbaacılık, 1999; 95-102.
16. Danielsen ER, Ross B. Basics physics of MRS. In: Danielsen ER, Ross B, eds. *Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases*. New York: Marcel Dekker, 1999; 5-22.
17. Kreis R, Ross BD. Cerebral metabolic disturbances in patients with subacute and chronic diabetes mellitus: detection with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1992; 184:123-130.
18. Jones AP, Gunewardena WJ, Coutinho CMA. MR spectroscopy evidence for the varied nature of asymptomatic focal brain lesions in neurofibromatosis type 1. *Neuroradiology* 2001; 43:62-67.
19. Aoki S, Barkovich AJ, Nishimura K, et al. Neurofibromatosis type 1 and 2: cranial MR findings. *Radiology* 1989; 172:527-534.
20. Braffman BH, Bilaniuk LT, Zimmerman RA. The central nervous system manifestations of phakomatoses on MR. *Radiol Clin North Am* 1988; 26:773-780.
21. Bognanno JR, Edwards MK, Lee TA, Dunn DW, Ross KL, Klatte EC. Cranial MR imaging in neurofibromatosis. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 159:171-175.
22. Smirniotopoulos JG, Murphy FM. The phakomatoses. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13:725-746.
23. Lott IT, Richardson EP. Neuropathological findings and the biology of neurofibromatosis. *Adv Neurol* 1991; 29:23-32.
24. DiPaolo DP, Zimmerman RA, Rorke LB, Zackai EH, Bilaniuk LT, Yachnis AT. Neurofibromatosis type 1: pathological substrate of high-signal intensity foci in the brain. *Radiology* 1995; 195:721-724.
25. Cecil KM, Jones BV. Magnetic resonance spectroscopy of the pediatric brain. *Topic Magn Reson Imaging* 2001; 12:435-452.