

# Adrenolökodistrofi: tek voksel MR spektroskopisi bulguları

Alpay Alkan, Ramazan Kutlu, Mehmet Aslan, Cengiz Yakıncı

A. Alkan (✉), R. Kutlu  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi,  
Radyodiagnostik Anabilim Dalı, Malatya

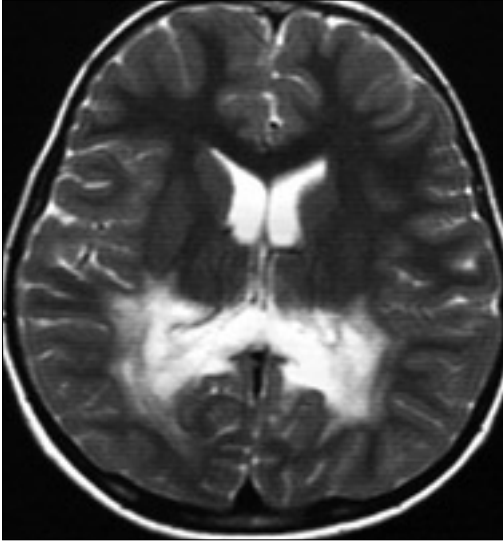
M. Aslan, C. Yakıncı  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi,  
Pediatri Anabilim Dalı, Malatya

**A**drenolökodistrofi (ALD), santral sinir sistemi ve adrenal kortekste çok uzun zincirli yağ asitlerinin birikimine bağlı olarak ortaya çıkan metabolik bir hastalıktır. Nöropatolojisinde serebral beyaz cevherde demyelinasyon, aksonal kayıp ve inflamasyonlu bölgelerde IgG ve sitokin birikimi bildirilmiştir (1-4).

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), değişik hastalıklarda hücresel düzeyde metabolit değişikliklerini gösterebilen bir görüntüleme yöntemidir (1,4-6). Bu çalışmada, ALD'li bir olguda tutulum alanlarında ve normal görünen beyaz cevherde metabolit değişikliklerin olup olmadığının MRS ile ortaya konması amaçlanmıştır.

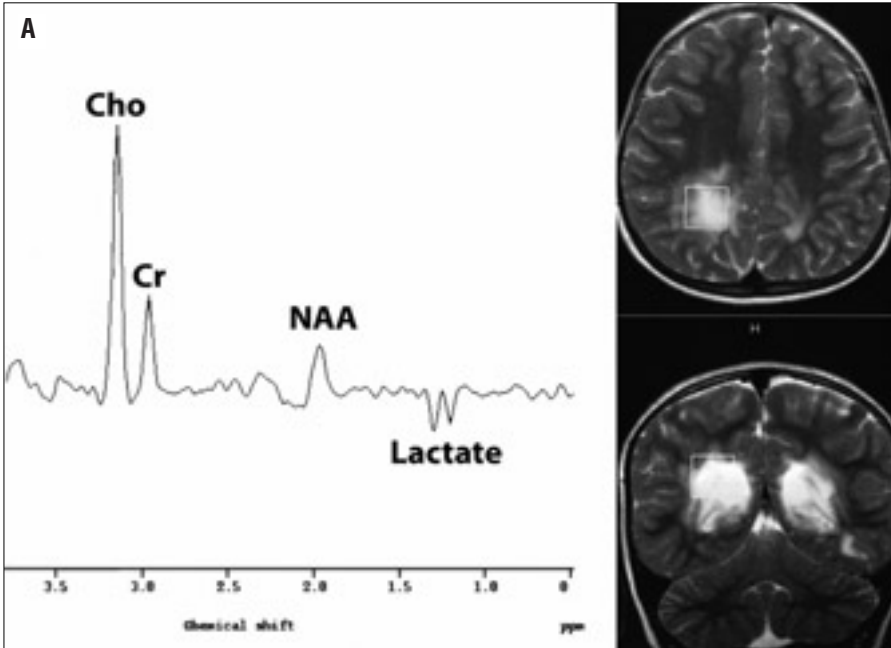
## Olgu bildirisi

Altı yaşındaki erkek çocuk, son bir aydır davranış değişikliği ve yürüme bozukluğu şikayetleri ile ailesi tarafından çocuk polikliniğine getirildi. Yapılan fizik muayenede boy 112 cm (<3%), vücut ağırlığı 20 kg (%25-50) olarak belirlendi. Nörolojik muayenede ataksik yürüyüş, bilateral Babinski pozitifliği ve derin tendon reflekslerinde hiperaktivite tespit edildi. Rutin kan biokimyası normaldi. Özgeçmişinde üç erkek kardeşinin ALD tanısı aldığı ve 2, 8 ile 13 yaşlarında hayatlarını kaybettikleri bildirildi. Olgu, pediatri bölümü tarafından yakın laboratuvar ve radyolojik takibe alındı. Bir yıl önce çekilen MRG normal olarak değerlendirildi. Şikayetlerin başlamasını takiben ikinci kez MRG (Philips 1.5 T, Gyroscan Intera, Best, Hollanda) incelemesi yapıldı. Aksiyel planda T1A spin eko (TR: 560 ms, TE:15 ms) koronal, aksiyel ve sagittal planda T2A (TR: 4530 ms TE: 100 ms) görüntüler elde edildi. MRG'de her iki serebral hemisfer oksipital lob posteriorunda peritrigonal bölgede T2 hiperintens lezyonlar saptandı (Resim 1). Lezyonlara yönelik tek voksel MR spektroskopisi (PRESS; point resolved surface coil spectroscopy, nokta çözümlenmeli) uygulandı. Kısa (TR: 2000, TE: 31 ms) ve uzun eko (TR: 2000, TE:136 ms) kullanılarak, voksel boyutu 2x2x2 cm olarak seçildi. Vokseller bilateral paryetookspital beyaz cevherde peritrigonal bölgeye ve normal görünen sol frontal beyaz cevhere yerleştirildi. Su baskılanması CHESS (chemical-shift selective saturation pulse) yöntemi ile yapıldı. Spektral band genişliği 1000 Hz olarak kullanıldı. Spektrumlar elde edildikten sonra metabolit oranların hesaplanmasından önce manuel olarak "baseline" düzeltme (sıfıra yaklaştırma) işlemleri yapılarak metabolit pikleri belirlendi. Kreatin (Cr) pik değeri (3.02 ppm) referans alındı. Sırasıyla N-asetil aspartat (NAA) (2.02 ppm), Cr, Kolin (Cho) (3.2 ppm) ve myo-inositol (MI) (3.56

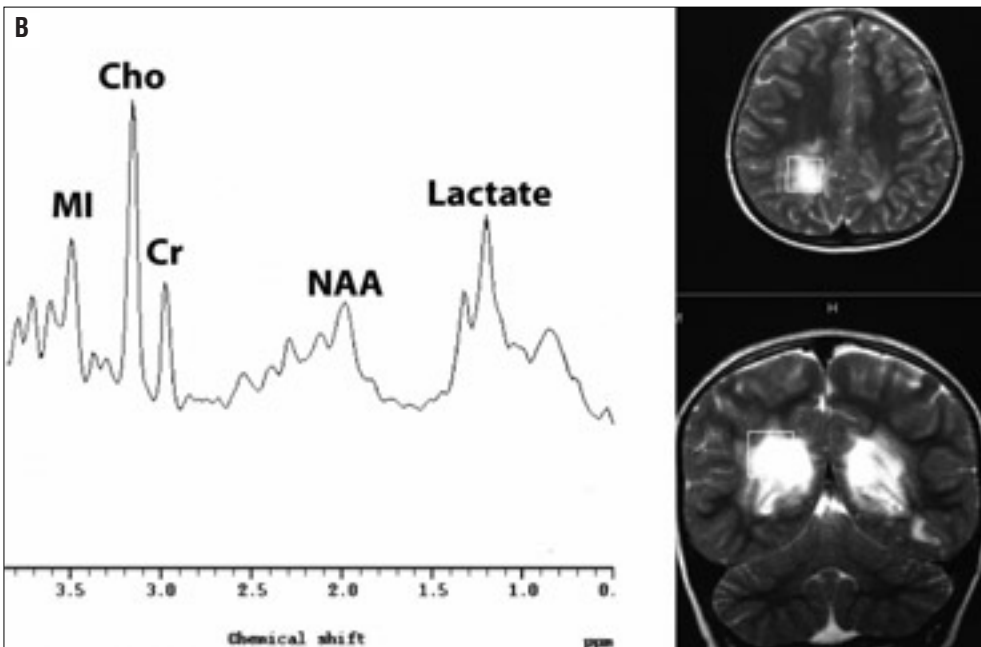


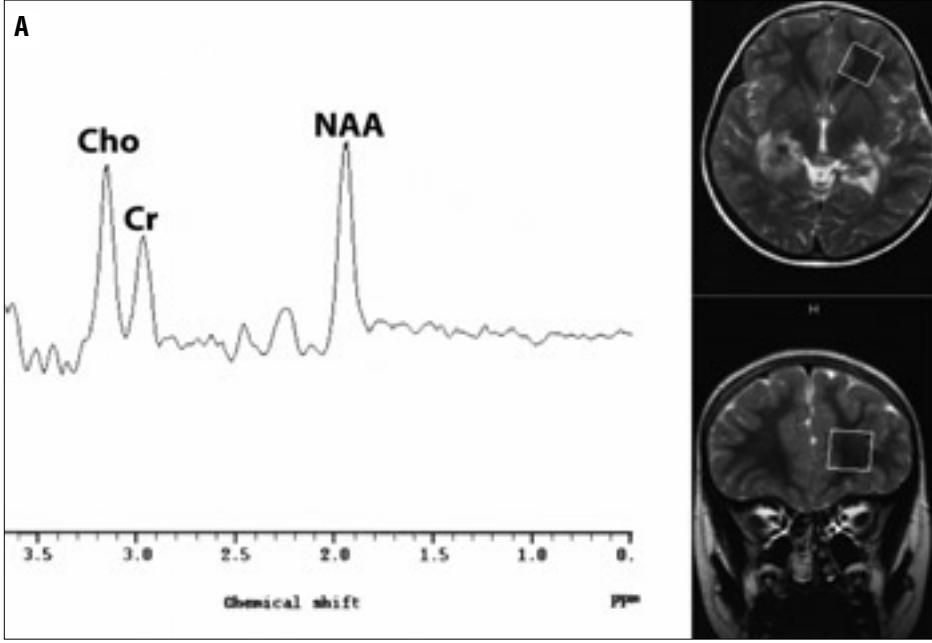
**Resim 1.** T2 ağırlıklı aksiyel MRG'de bilateral paryetooksipital bölgede peritrigonal lezyonlar izlenmekte.

ppm) pikleri elde edildi. Her metabolit için pik alanları tespit edilerek NAA/Cr, Cho/Cr ve MI/Cr oranları hesaplandı. Olgumuzda, sağ paryetooksipital bölgedeki lezyondan yapılan MRS incelemesinde metabolit oranları NAA/Cr: 0.75, Cho/Cr: 2.62, ve MI/Cr: 1.65 olarak belirlendi. Bu bulgulara ilaveten laktat ve lipid piki saptandı. Normal görünen frontal beyaz cevherden yapılan incelemede NAA/Cr: 2.2, Cho/Cr: 1.86, ve MI/Cr: 0.87 olarak hesaplandı.

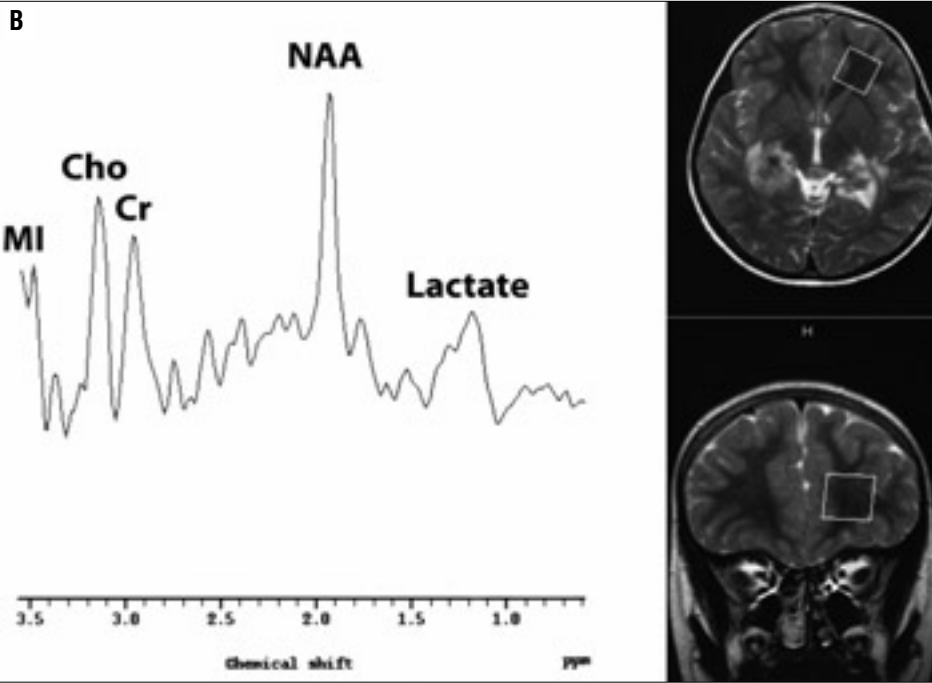


**Resim 2.** Sağ paryetooksipital bölgedeki lezyonlardan yapılan uzun eko zamanlı (TE: 136 ms) MR spektrumunda (A) NAA/Cr oranında belirgin azalma ve Cho/Cr oranında artış izlenmekte. Ayrıca 1.3 ppm'de ters dönmüş laktat piki dikkati çekmekte. Aynı lokalizasyondan elde edilen kısa eko zamanlı MR spektrumunda (B) (TE: 31 ms) ilave bulgu olarak MI/Cr oranında artış ve laktat ile lipid piki izlenmekte (NAA: N-asetil aspartat, Cr: kreatin, Cho: kolin, MI: myo-inositol).





**Resim 3.** Normal görünen frontal beyaz cevherden yapılan MR spektrumda (TE: 136 ms) (A) normal NAA/Cr oranı ve belirgin artmış Cho/Cr oranları izlenmekte. TE: 31 ms MR spektrumda (B) ilave bulgu olarak MI/Cr oranında hafif artış ve laktat piki görülmekte. (NAA: N-asetil aspartat, Cr: kreatin, Cho: kolin, MI: myo-inositol).



## Tartışma

ALD, adrenal korteks ve santral sinir sisteminin etkilendiği adrenal yetmezlik ve demyelinasyona bağlı nörolojik bulgularla seyreden genetik bir hastalıktır. Temel bozukluk peroksisomal acyl-CoA ligaz enziminin eksikliğine bağlı olarak çok uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonunun bozulması olarak bilinmektedir (2,7). X'e bağlı geçiş gösterdiğinden dolayı sadece erkek çocukları etkilese de çok az sayıda kadında hastalığın daha hafif formu görülebilmektedir. İnsidans

1/25.000 ile 1/100.000 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (8).

Çocukluk çağında görülen serebral formunda başlama yaşı genellikle 4-8 yaş civarındadır. İlk belirtiler davranış değişiklikleri, okul başarısızlığı ve dikkat eksikliğidir. Daha sonra demans, görme ve işitme bozukluğu, konvülsiyonlar ve motor fonksiyon kaybı izler (2). Olgumuzun 30 günlük hikayesi olup klinik belirti olarak davranış değişiklikleri ve ataksik yürüme mevcuttu. Aile hikayesi bulunması nedeniyle yakın takip edilmesi ve bir yıl

önce çekilen MRG incelemesinin normal olmasına rağmen mevcut MRG görüntülerde ALD'ye spesifik bulgularının izlenmesi olayın çok hızlı ilerlediğini düşündürmektedir.

Hastalığın histopatolojik bulguları olarak demyelinasyon ve aksonal kayıp bildirilmektedir (4). Demyelinasyon, genellikle bilateral parietookspital bölgeden başlayıp korpus kallozuma doğru uzanmaktadır. Konfluen lezyonlar olarak anterior ve laterale doğru ilerleyerek temporal, parietal ve frontal lobların beyaz cevherleri tu-

tulabilirse de subkortikal arkuat fibriller nispeten korunmaktadır (4). Patolojik çalışmalarda, etkilenen alanların üç zona ayrıldığı belirtilmektedir. Santral zonda (Zon A) astrosit, oligodendroglia, akson ve myelin hasarı mevcuttur. İnflamatuar hücreler yoktur. Komşu periferik zon (Zon B) perivasküler inflammatuar hücreler içermekte olup demyelinasyonla karakterizedir. Aksonlar korunmuştur. En dıştaki zonda (Zon C) myelin kılıfında aktif destrüksiyon ve demyelinasyon mevcuttur. İlave olarak perivasküler inflammatuar hücrelerin kaybı vardır (4).

MRS, değişik hastalıklarda hücrenin membran metabolizması, enerji ve nöroaksonal durumu hakkında önemli bilgiler vermektedir. Uzun eko zamanı (TE: 135, 136 ve 270 ms) kullanılarak elde edilen spektrumlardaki ana metabolitler NAA, Cr, ve Cho olarak bilinmektedir. Fakat kısa eko zamanı (TE: 31) kullanıldığında ana metabolitlere ilaveten MI ve lipid gibi metabolitler eklenebilir (5). Normal spektrumda laktat piki saptanmaz. Patolojik olgularda, 1.3 ppm'den uzun eko zamanlı (TE: 136 ms) spektrumlarda ters pik olarak, kısa eko zamanlı spektrumlarda ise düz pik olarak izlenebilir. NAA, nöroaksonal belirleyicidir. Azalmış NAA/Cr oranı, nöronal/aksonal sayı ve dansitede azalmayı, nöronal fonksiyonda bozulmayı, nöronların yer değiştirmesini ve nöronal yıkımı yansıtmaktadır. Artmış membran ve/veya hücre sentezi Cho düzeyinin yükselmesine neden olabilir. Cho/Cr oranındaki artış demyelinasyon ve glial proliferasyonu gösterebilir. ALD hastalığında aktif demyelinasyon alanlarındaki kolin artışı membran yıkımı ve myelin yıkım ürünlerinin birikmesine bağlıdır (4). Myo-inositol hücre içi sodyum içeriği ve glial aktivasyon ile ilişkili olabilir (1,5,6). Artmış MI/Cr oranları beyindeki artmış osmolalite ve gliozis ile ilişkilendirilmiştir. Laktat piki normal spektrumda görülmez. Bu pikin saptanması hücrenel anaerobik glikolizisi gösterebilir.

Eichler ve arkadaşlarının (4) yaptığı

çok kesitli spektroskopik çalışmada lezyonların en içteki zonunda NAA azalırken, en dıştaki zonda (Zon B ve C) kolin artışının daha belirgin olduğu bildirmektedirler. Ayrıca demyelinan lezyonların kenarlarındaki Cr seviyelerinin artışının muhtemelen gliozise bağlı olduğu belirtilmektedir. Bizim olgumuzda lezyonlar patolojik zonlara ayrılmadı. Etkilenen ve normal görünen beyaz cevherden tek voksel spektrumlar elde olundu. Sağ paryetokoksipital bölgedeki lezyon alanından yapılan spektroskopik incelemede NAA/Cr oranında belirgin azalma, Cho/Cr oranında belirgin artış saptanırken ters dönmüş laktat piki mevcuttu (TE: 136 ms) (Resim 2A). Kısa eko zamanı (TE: 31) ile yapılan incelemede MI/Cr oranında belirgin artış ve ilave olarak lipid piki saptandı (Resim 2B). Bu bulgular, ALD'li olgumuzdaki lezyon alanlarında belirgin nöro-aksonal kayıp, demyelinasyon, anaerobik metabolizma ve hücrenel nekrozu gösterebilir. Normal görünen frontal beyaz cevherden yapılan incelemede NAA/Cr oranı normal olarak

değerlendirilirken, Cho/Cr oranında belirgin artış mevcuttu (Resim 3A). Kısa eko zamanı ile yapılan spektrumda ilaveten MI/Cr oranında hafif artış ve laktat piki saptandı (Resim 3B). Olgumuzun normal görünen beyaz cevherinde belirgin demyelinasyon, gliozis ve anaerobik metabolizma bulguları geliştiği söylenebilir. Normal rutin MRG incelemesinde bazı bölgelerde tutulum saptanmamasına rağmen metabolit değişikliklerin MR spektroskopisi ile gösterilebileceği sonucuna varıldı. Literatürde, MRG'de normal görünen parankime ait vokselin incelenmesinde NAA/Cho oranının düştüğü ve hastalığın şiddetli formlarında bu düşüşün daha belirgin olduğu bildirilmektedir (1). Olgumuzda, lezyon alanlarındaki metabolit değişiklikleri literatür bulgularıyla uyumlu olarak normal görünen beyaz cevhere oranla daha belirgindi.

MRS incelemesi, hastalığın erken sürecinde henüz konvansiyonel inceleme normal iken histopatolojik değişiklikleri yansıtmada etkili bir yöntemdir.

#### ADRENOLEUKODYSTROPHY: SINGLE VOXEL MR SPECTROSCOPY FINDINGS (CASE REPORT)

Adrenoleukodystrophy is a rare genetic disorder. Histopathological features of this disorder include demyelination and axonal loss in white matter. We describe a six-year-old boy with significantly decreased N-acetyl-aspartate (NAA)/Creatin (Cr), increased Choline (Cho)/Cr and Myo-inositol (MI)/Cr in parieto-occipital white matter by MR spectroscopy. In contrast to the normal appearance of frontal white matter on MR imaging, increased Cho/Cr and MI/Cr ratios were detected on MR spectroscopy. These changes in involved areas could be an indication of neuroaxonal loss, demyelination and gliosis.

Key words: • adrenoleukodystrophy • magnetic resonance spectroscopy

Tani Girişim Radyol 2004; 10:200-203

#### Kaynaklar

1. Eichler FS, Barker PB, Cox C, et al. Proton MR spectroscopic imaging predicts lesion progression on MRI in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2002; 58:901-907.
2. Ünay B, Ataç K, Gül D, Akın R, Gökçay E. Adrenolökodistrofi: vaka sunumu. *Çocuk Dergisi* 2002; 24:277-279.
3. Powers JM. The pathology of peroxisomal disorders with pathogenetic considerations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 54:710-719.
4. Eichler FS, Itoh R, Barker PB, et al. Proton MR spectroscopic and diffusion tensor brain MR imaging in X-linked adrenoleukodystrophy: initial experience. *Radiology* 2002; 225:245-252.
5. Alkan A, Sarac K, Kutlu R, et al. Early and late stage subacute sclerosing panencephalitis: chemical shift imaging and single voxel MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:501-506.
6. Valenzuela MJ, Sachdev P. Magnetic resonance spectroscopy in AD. *Neurology* 2001; 56:592-598.
7. Rizzo WB, Avigan J, Chemke J, Schulman JD. Adrenoleukodystrophy: very long chain fatty acid metabolism in fibroblasts. *Neurology* 1984; 34:163-169.
8. Moser HW. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain* 1997; 120:1485-1508.