

Hemofagositik lenfositiositozda kranial MR ve proton MR spektroskopisi bulguları

M. Akif Özdemir¹, Yasemin Altuner Torun², Ali Yıkılmaz³, Musa Karakükçü⁴, Dilek Çoban⁵
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Profesörü, ²Pediyatri Uzmanı, ³Pediyatrik Radyoloji Uzmanı, ⁴Pediyatri Yardımcı Doçenti, ⁵Pediyatri Araştırma Görevlisi

SUMMARY: Özdemir MA, Altuner Torun Y, Yıkılmaz A, Karakükçü M, Çoban D. (Department of Pediatrics and Radiology, Erciyes University of Medicine, Kayseri, Turkey). Cranial MR and proton MR spectroscopy findings in hemophagocytic lymphohistiocytosis. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006; 49: 307-311.

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a nonmalignant disorder of immune regulation, with overproduction of cytokines and diminished immune surveillance. Symptoms are nonspecific and may affect multiple organs, including the central nervous system (CNS). Seizures, focal neurologic deficits, and gait abnormalities are the most common neurologic manifestations. Neuroimaging findings have been described in case reports and small series; however, magnetic resonance spectroscopy (MRS) findings have not been described extensively. We report a 19-month-old boy with HLH with CNS involvement. Brain MR imaging basically revealed non-specific confluent white-matter involvement. On MRS major metabolite ratios were found as: NAA(N-acetylaspartate)/Cho(choline) 1.85, NAA/Cre(creatine) 2.40, and Cho/Cre 1.29, which did not statistically differ from the control group ($p>0.05$). This presence of lactate indicates that the normal cellular oxidative respiration is no longer in effect, and that carbohydrate catabolism is taking place. MRS findings has been reported in one case before. Herein, we report the abnormal lactate peak that have been shown for the first time with MRS in HLH.

Key words: cranial MR, hemophagocytic lymphohistiocytosis, proton MR spectroscopy.

ÖZET: Hemofagositik lenfositiositoz (HLH) immün denetimin azaldığı ve sitokinlerin aşırı üretimi ile immün regülasyonun bozulduğu malign olmayan bir hastalıktır. Semptomları spesifik değildir ve santral sinir sisteminin de dahil olduğu birçok organı etkileyebilir. En sık görülen nörolojik semptomları havale geçirme, fokal nörolojik kayıp ve yürüme bozukluğudur. Nörolojik görüntüleme bulguları bazı olgu sunumlarında ve küçük serilerde tanımlanmıştır; bununla birlikte manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) bulguları ayrıntılı olarak tanımlanmamıştır. Burada santral sinir sistemi tutulumu olan 19 aylık bir erkek çocuğu bulunmuştur. Beyin MR incelemesinde spesifik olmayan beyaz cevher tutulumu, MRS'de anormal laktat zirvesi gözlemlendi. Laktat varlığı normal hücrel oksidatif mekanizmanın etkili olmadığı ve karbohidrat katabolizması olduğunu göstermektedir. Ana metabolit oranları NAA (N-asetilaspartat)/Cho (kolin) 1.85, NAA/Cre (kreatin) 2.40, Cho/Cre 1.29 olarak bulundu. Bu oranlar kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$). Daha önce sadece bir vakada MRS bulguları rapor edilmiştir. Bu vakada laktat zirvesi HLH'de kranial MRS ile ilk kez gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: kranial MR, hemofagositik lenfositiositoz, proton MR spektroskopisi.

Hemofagositik lenfositiositoz (HLH) kemik iliğinde hemofagositoz, kontrolsüz T hücre ve makrofaj aktivasyonu ve enflamatuar sitokinlerin aşırı üretimi ile karakterize immün sistem bozukluğudur. İnsidansı 50.000 canlı doğumda birdir. Hemofagositik sendrom ailevi, X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom, Chediak-Higashi

sendromu ve Griselli sendromunda görüldüğü gibi primer; malignensi, enfeksiyon, otoimmün hastalıklar veya ilaçlara bağlı sekonder olabilir¹. Hastamızda da görülen primer şeklin tedavi edilmezse ortalama yaşam şansı iki aydır. Tanı sonrası beş yıllık yaşam beklentisi kemik iliği transplantasyonundan sonra %66, sadece

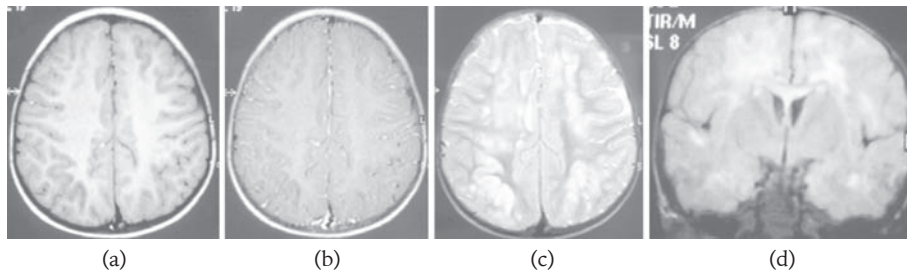
kemoterapi ile %10'dur². Tutulan organlar tipik olarak kemik iliği, lenf nodu, dalak, karaciğer ve santral sinir sistemidir (SSS)¹. SSS tutulumunda, ilerleyici ensefalopati ile birlikte kusma, huzursuzluk, kranial sinir felci, konvüsiyon, hemipleji/tetrapleji, ataksi, nistagmus, yürüme ve görme bozukluğu, psikomotor gelişimde gecikme, intrakranial basınç artması ve koma tanımlanmıştır¹. SSS tutulumu MR görüntüleme ile ayrıntılı bir şekilde gösterilebilmektedir ve vaka sunumu şeklinde daha önce bildirilmiştir²⁻⁴. Ancak MR spektroskopisi (MRS) bulguları daha önce sadece bir defa bildirilmiştir⁵. Burada SSS tutulumu olan HLH'li bir vakanın kranial MR ve MRS bulguları ayrıntılı olarak anlatılmışken MRS'de patolojik laktat zirvesi ilk defa sunulmuştur.

Vaka Takdimi

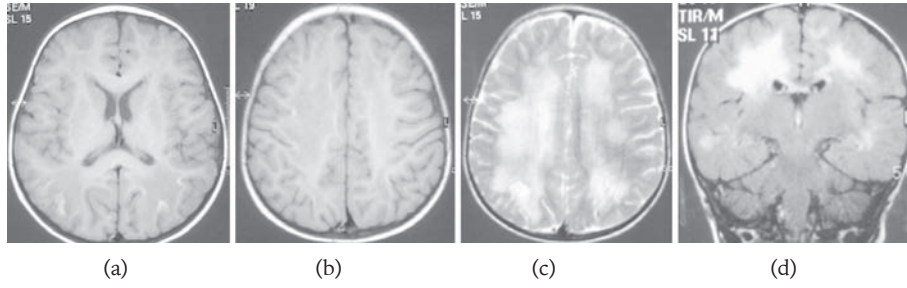
On dokuz aylık erkek hasta üç haftadır devam eden ateş ve öksürük şikayeti ile getirildi. Fizik muayenesinde hepatosplenomegali olan hastanın kan sayımında hemoglobin 6.1 gr/dl, lökosit sayısı 3400/mm³, mutlak nötrofil sayısı 100/mm³, trombosit sayısı 7000/mm³ idi. Trigliserid yüksekliği, hipofibrinojenemi ve hiperferritinemi ile desteklenen hemofagositik sendrom tanısı için üç kez kemik iliği aspirasyonu yapılmasına rağmen hemofagositoz gösterilemedi. Büyük boyutlarda dalağı ve hipersplenizm bulguları olması nedeniyle splenektomi yapıldı. Histopatolojik olarak hemofagositoz görülen hastanın anne ve babasının akraba olması nedeniyle primer HLH düşünülen hastada perforin geninde ekzon 3'de 120. kodonda polimorfizm (CAC yerine CAT) olduğu, Munc mutasyonu olmadığı tespit edildi (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk

Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Genetik Ünitesi tarafından). Başlangıçta beyin-omurilik sıvısı (BOS) değerlendirmesi normal olan hasta, tedavisinin 25. haftasında konvülsiyon geçirme ve görmeme şikayetleriyle getirildi.

Bulguları açıklamak için 1.5 Tesla MR cihazı (Philips, Gyroscan Intera, Best, The Netherlands) ile standart kafa sargısı kullanarak kranial MR incelemesi yapıldı. Sedasyon altında intravenöz 0.1 mmol/kg gadopentetate dimeglumine (Magnevist, Berlex Laboratories, Wayne, NJ, USA) öncesi ve sonrası aksiyel, sagittal ve koronal T1A (ağırlıklı) spin eko (TR 550 ms; TE 14 ms), aksiyel T2A (TR 2000 ms; TE 100 ms) turbo spin eko, koronal fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) (TR 4700 ms; TE 100 ms; IT 2000 ms) görüntüleri elde edildi. Bilateral serebral beyaz cevherde paryeto-okspital loblarda daha belirgin olmak üzere T1A görüntülerde izo-hipointens, T2A ve FLAIR görüntülerde hiperintens tutulum izlendi (Şekil 1). Her iki paryetal lobda kısmi olarak gri cevherde tutulum ve şişme izlendi. Lezyonlarda ya da meninkslerde kontrast tutulumu izlenmedi. Bu görünüm HLH'nin kranial tutulumu olarak değerlendirilerek intratekal metotreksat ve deksametazon (15 mg/m², intravenöz infüzyon) tedavisi başlandı. Bir aylık tedavi sonrası hastanın görememe şikayetlerinin düzelmesine rağmen kontrol kranial MR görüntülemesinde daha önce var olan beyaz cevher tutulumunda artış ve sağ paryetal lobda tutulan beyaz cevher içerisinde kistik dejenerasyon tespit edildi (Şekil 2). Ek olarak T1A görüntülerde subarkuat beyaz cevher liflerinde çizgisel giral şekilli görünüm izlendi. Ayrıca anterior ekstraaksiyel BOS'de ılımlı artış izlendi. Bunun üzerine intratekal metotreksat tedavisine dört doz daha devam edildi. Birer ay

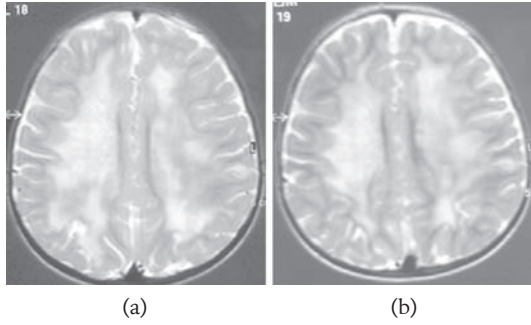


Şekil 1. İlk kranial MR incelenmesinde supraventriküler düzeyden aksiyel T1A (a), intravenöz kontrast sonrası T1A (b), T2A (c) görüntüleri ve lateral ventrikül frontal hornu düzeyinden koronal FLAIR (d) görüntüleri elde edilmiştir. Her iki serebral beyaz cevherde T1A görüntülerde beyaz cevher ile izointens, T2A ve FLAIR görüntülerde hiperintens, kontrast tutulumu göstermeyen yaygın yamalı tutulum alanları izlenmekte. Derin beyaz cevherde yer yer korunan alanlar vardır. Her iki paryetal lobda giruslar ödemi görünümünde olup patolojik sinyal artışı izlenmektedir.



Şekil 2. İlk MR incelemelerinden yaklaşık bir ay sonra yapılan kranial MR incelemesinde her iki serebral hemisferde lateral ventriküller (a) ve supraventriküler (b) düzeyden alınan aksiyel T1A görüntülerde kortikomedüller bileşkede laminer nekroz ile uyumlu çizgisel giral şekilli hiperintens görünüm izlenmekte. Aksiyel T2A (c) ve koronal FLAIR (d) görüntüde beyaz cevherde hiperintens izlenen tutulumun daha yaygınlaştığı, lezyonların birbiri ile birleşerek homojen hale geldiği ve beyaz cevherin tamama yakın tutulduğu izlenmekte. Sağ paryetal lobda tutulan beyaz cevherde kistik dejenerasyon ortaya çıkmıştır. Ekstraaksiyel anterior periferik BOS mesafeleri bir ay önceki MR ile karşılaştırıldığında genişlemiştir.

ara ile yapılan MR görüntülemelerde lezyonlar devam etmekle birlikte lezyonların ödeminde ılımlı bir azalma ve hafif hacim kaybı gözlemlendi (Şekil 3).



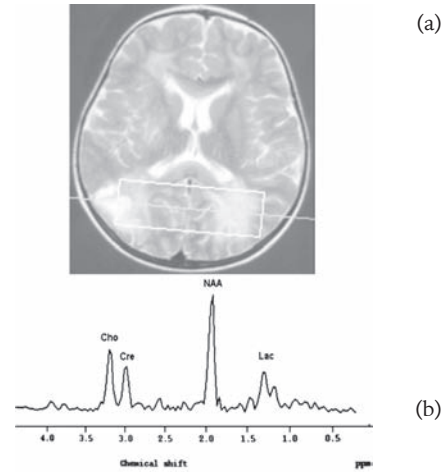
Şekil 3. Bir ay sonra yapılan üçüncü kontrol kranial MR incelemesinde T2A aksiyel görüntüde bulgularda belirgin fark izlenmezken (a), bir ay sonraki dördüncü kontrol kranial MR incelemesinde lezyonların ödeminde ılımlı bir azalma ve hacim kaybı izlenmektedir (b).

Lezyonlara yönelik multivoksel MR spektroskopisi (PRESS; point resolved surface coil spectroscopy) uygulandı. Veriler nokta çözümü (point resolved), uzun eko (PRESS sekansı, TR 1500, TE 136 ms) kullanılarak elde edildi. Vokseller bilateral paryetookspital beyaz cevhere yerleştirildi.

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 transformasyonu, faz ve baseline düzeltme) işlemleri yapıldıktan sonra metabolit zirveleri saptandı. Keratin (Cr)

zirve değeri (3.02 ppm) referans alındı. Sırasıyla N-asetilaspartat (NAA) 2.02 ppm, Cr 3.02 ppm, kolin (Cho) 3.2 ppm, laktat 1.32 ppm zirveleri elde edildi. Her metabolit için zirve alanları tespit edilerek NAA/Cr, Cho/Cr ve Cho/Cr oranları hesaplandı. Kontrol grubu olarak benzer yaş grubunda üç sağlıklı çocukta aynı yöntemle MR spektroskopisi incelemesi yapıldı. Kontrol grubunda ortalama NAA/Cho, NAA/Cre, Cho/Cre oranları sırası ile 1.91, 2.50 ve 1,19 idi. Laktat zirvesi hiçbir vakada izlenmedi.

Vakamızda ana metabolit oranları NAA/Cho 1.85, NAA/Cre 2.40, Cho/Cre 1.29 olarak bulundu (Şekil 4). Bu oranlar kontrol grubu ile istatistiksel



Şekil 4. Hastaya ikinci kranial MR incelemesi ile eş zamanlı olarak gerçekleştirilen multivoksel MR spektroskopisi incelemesinde tutulan bilateral paryetookspital beyaz cevherden (a) yapılan ölçümlerde ana metabolit oranları NAA/Cho: 1.85, NAA/Cre: 2.40, Cho/Cre: 1.29 olarak hesaplandı. Bu oranlar kontrol grubu ile farklılık göstermezken 1,32 ppm'de patolojik laktat zirvesi izlendi (b).

olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$). Ancak kontrol grubunda izlenmeyen patolojik laktat zirvesi 1.32 ppm'de tespit edildi.

Hasta halen Türk HLH Tedavi Protokolü almaya devam etmektedir.

Tartışma

Hemofagositik sendromda nörolojik semptomlar hastaların yaklaşık %20'sinde başlangıç sistemik semptomlar arasında vardır. Etkilenmiş çocukların %73'ünde klinik gidiş sırasında nörolojik semptomlar gelişmektedir. Bildirilmiş vaka serilerinde SSS tutulumu %20 ile %100 arasında değişmektedir⁶.

Santral sinir sistemi tutulumunda sıklıkla meninkslerin lenfositler ve eritrofagositik histiositlerle infiltrasyonu görülür. Makrofajların ve histiositlerin sitoplazmasında eritrosit ve lenfositler tespit edilmiştir. Meningeal infiltrasyonun içeriği de vakalara göre değişiklik göstermektedir. Çoğunlukla histiosit (makrofaj) infiltrasyonu olurken bazen lenfosit infiltrasyonu dikkati çeker. En yaygın değişiklikler serebrum ve serebellumda görülür⁶. Hastalarda görülen miyelin değişikliklerinin sorumlusu olarak lökosit infiltrasyonu ile sekrete edilen sitokinler ve diğer nörotoksik faktörler (özellikle TNF- α) gösterilmektedir. İnfiltrat lökositler beyin makrofajlarını (mikroglial hücreler) ve astrositleri de aktive etmekte ve bunlardan da glutamat ve serbest radikaller salınarak miyelin değişiklikleri oluşturmaktadır⁷.

Ciddi tutulum varlığında infiltrasyon perivasküler alana yayılarak reaktif astrosit ve mikroglial hücre proliferasyonuna yol açar. Özellikle etkilenen beyaz cevherde masif doku infiltrasyonu görülebilir ve nekroz alanları ile sonuçlanır. Hücresel proliferasyona ek olarak, hemofagositoz bulguları görülebilir. Diffüz leptomeningeal ve perivasküler genişleme bulunması muhtemelen lenfosit ve histiosit infiltrasyonunun yaygınlığını gösterir.

Henter ve arkadaşları⁸ hemofagositik sendrom nedeniyle hayatını kaybeden 23 hastanın postmortem nöropatolojik bulgularını araştırmış ve olguların çoğunda makroskopik olarak ödem tespit etmişlerdir. Mikroskopik değerlendirmede, normal beyinden ileri derecede etkilenmiş değişikliklere kadar geniş bir yelpazede hasta grubu vardı. Son yıllarda nörolojik semptomların daha başlangıçta tabloya egemen olduğu serebromeningeal

HLH tanımlanmıştır. Yine bu çalışmada çoğu hastada (n:15) nörolojik değişiklikler varken konvülsiyon (n:11), kranial sinir felci (n4) ve ense sertliği de (n6) görülmekteydi. Yedi hastada bilinç kaybı ve dört hastada da belirgin mental retardasyon vardı. Artmış kafa içi basıncının nonspesifik bulguları en yaygın ve en erken bulgu olarak dikkati çekmekteydi⁸.

Haddad ve arkadaşları⁹ 34 hastanın 25'inde tanıyla birlikte SSS tutulumu tespit etmişler, kalan dokuz hastanın remisyona giren altısının dördü SSS relapsı ile kendini göstermiştir. Arico ve arkadaşları¹⁰ 94 hastanın 55'inde (%58) başlangıçta BOS anormallikleri tespit etmişken, Janka¹¹ ise 33 hastanın 17'sinde BOS anormallikleri tespit etmiş olup nörolojik semptomlar hastaların %10'undan azında görülmüştür.

Kranial MR görüntüleme bulguları gecikmiş miyelinizasyon, parankimal atrofi ile birlikte gri ve beyaz cevherde diffüz anormal sinyal artışları ile karakterizedir. Beyin görüntülemesindeki anormallikler hastalığın klinik bulgularının şiddeti ile orantılıdır. Fitzgerald ve McClain⁶ retrospektif olarak değerlendirdikleri 18 hastanın 16'sında bilgisayarlı tomografi ve MR görüntüleme ile serebral anormallik gösterdiler. En sık görülen bulgular; anormal beyaz cevher sinyal değişikliklerine ek olarak beyin hacminde azalma, ventriküllerde genişleme ve ekstraaksiyal sıvı aralığının artışı idi. Bu bulgular üç hastada ilerlemiş, bir hastada stabil kalmış ve iki hastada da gerilemiştir. Çalışmalarında, beş hastada beyaz cevher anormallikleri olmaksızın beyin hacminde azalma görülmüştür. Posterior fossa tutulumu da olan bir 11 aylık bir hastada daha sonra intraparakranial kanama ve obstrüktif hidrosefali gelişmiştir. Hiçbir hastada kontrast tutulumu izlenmemiştir⁷. Kendi vakamızda farklı olarak birinci ay kontrolünde kistik dejenerasyon ve subarkuat beyaz cevher liflerinde T1A hiperintens laminer nekroz ile uyumlu görünüm izlendi. Ayrıca bu çalışmada belirtilen ekstraaksiyal periferik BOS aralığında genişleme vakamızda hafif olarak izlendi. Bu çalışma ile benzer şekilde vakamızda patolojik kontrast tutulumu izlenmedi.

MRS intrakranial in vivo metabolitlerinin kantitatif değerlendirmesine olanak veren tek yöntemdir. Klinik kullanımın kolaylaşması ile birlikte MRS son yıllarda oldukça önem kazanmıştır ve özellikle proton MRS ile beyin lezyonlarının değerlendirilmesi yaygın bir şekilde

uygulanmaya başlamıştır. Birçok hastalığın tanısında konvansiyonel MR incelemeye katkıda bulunan ek bulgular bildirilmiştir¹². Vakamızda ana spektral zirve oranları kontrol grubundan farklılık göstermedi. HLH beyin tutulumunda MRS bulguları Kollias ve arkadaşları⁵ tarafından tanımlanmış olup NAA/Cre oranında azalma, Cho/Cre oranında artış bulunmuş ve bu durum nöron dansitesinde azalma ve gliosis ile açıklanmıştır. Vakamızda patolojik olarak 1,32 ppm'de laktat zirvesi vardı. Laktat zirvesi görülmesi nonspesifik bir bulgudur. Laktat zirvesi akut iskemik patolojilerde, mitokondrial hastalıklarda, apse ve tümörlerde de izlenebilir. Normalde beyinde laktat düzeyleri çok küçük ya da yoktur. Laktat varlığı normal hücrel oksidatif respirasyon metabolizmasının bozulduğunu ve karbonhidrat katabolizmasının bunun yerini aldığını gösterir. Aynı zamanda laktat lokal nöronların uyarılabilirliğini değiştirerek nöromodülatör görevi yapmaktadır¹².

Sonuç olarak, pediatrişter ve radyologlar HLH'nin SSS tutulumunda karşılaşılan klinik tablodan haberdar olmalıdır. HLH'de SSS tutulumu konvansiyonel MR görüntüleme ile morfolojik olarak ayrıntılı bir şekilde gösterilebilmektedir. Bulgular yaygın beyaz cevher ve sınırlı gri cevher tutulumu, laminer nekroz, kistik dejenerasyon ve ekstraaksiyel periferik BOS mesafesinde artışı içermektedir. MRS'de tutulan beyaz cevherde laktat zirvesi izlenebilmektedir. MRS bulgularını tam olarak göstermek için hasta sayısının fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Imashuku S, Teramura T, Morimoto A, Hibi S. Recent developments in the management of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 1437-1448.
2. Munoz Ruano MM, Castillo M. Brain CT and MR imaging in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 802.
3. Sundgren PC, Geijer B, Bekassy AN, Dictor M. Abnormalities on brain MR images during the course of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis in a child. A case report. *Acta Radiol* 2000; 41: 22-26.
4. Huddle DC, Rosenblum JD, Diamond CK. CT and MR findings in familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Roentgenol* 1994; 162: 1504-1505.
5. Kollias SS, Ball WS Jr, Tzika AA, Harris RE. Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis: neuroradiologic evaluation with pathologic correlation. *Radiology* 1994; 192: 743-754.
6. Fitzgerald NE, MacClain KL. Imaging characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Radiol* 2003; 33: 392-401.
7. Rooms L, Fitzgerald N, McClain KL. Hemophagocytic lymphohistiocytosis masquerading as child abuse: presentation of three cases and review of central nervous system findings in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatrics* 2003; 111: 636-640.
8. Henter JI, Nennesmo I. Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr* 1997; 130: 358-365.
9. Haddad E, Sulis ML, Jabado N, Blanche S, Fischer A, Tardieu M. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997; 89: 794-800.
10. Arico M, Janka G, Fischer A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Leukemia* 1996; 10: 197-203.
11. Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnostic problems and differential diagnosis. *Pediatr Hematol Oncol* 1989; 6: 219-225.
12. Sanders JA. Magnetic resonance spectroscopy. In: Orrison WW, Lewine JD, Sanders JA, et al (eds). *Functional Brain Imaging*. St Louis: Mosby, 1995: 419-467.