

Wilson's Disease: Brain MR Imaging and Proton-MR Spectroscopy Findings

Wilson Hastalığı: Beyin Manyetik Rezonans (MR) Görüntüleme ve Proton-MR Spektroskopisi Bulguları

Hasan Aydın, Çağrı Damar, Volkan Kızılgöz, Baki Hekimoğlu

ABSTRACT ÖZET

Wilson's disease is a rarely seen, autosomal recessive disorder which leads to degenerative changes in the liver and brain due to copper accumulation in them. A Wilson syndrome case who was diagnosed 5 years previously with classic symmetric basal ganglia and thalamus involvement in brain MR imaging and increased glutamate-glycine peaks, decreased N-Acetyl Aspartate(NAA)/Creatin(Cre, increased Myoinositol(Mi)/Cre ratios in Multivoxel proton MR spectroscopy with short and long time to echo(TE) values, was presented here. Spectroscopic findings observed at basal ganglia and both thalami in Wilson's disease might be due to the neuronal tissue loss and anaerobic glycolysis.

Key words: Wilson syndrome, magnetic resonance, basal ganglia

Wilson hastalığı, bakır metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olarak karaciğer ve beyinde bakır birikiminin neden olduğu dejeneratif değişikliklere yol açan, otozomal resesif geçiş gösteren, nadir görülen bir hastalıktır. Beş yıl önce Wilson hastalığı tanısı almış bir olguda, Beyin manyetik rezonans görüntülerinde gözlenen klasik simetrik talamus ve bazal ganglion tutulumu, kısa ve uzun TE değerli Multivoksel proton manyetik rezonans spektroskopide, artmış glutamat ve glisin pikleri, azalmış N-Asetil Aspartat(NAA)/Kreatin(Kre) oranı ve artmış Myoinositol(Mi)/Kre oranı saptandı. Wilson hastalığında bazal ganglionlarda ve talamusalarda saptanan spektroskopik bulguların yaygın nöral doku kaybı ve anaerobik glikolize bağlı olduğu düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Wilson hastalığı, manyetik rezonans, bazal ganglionlar

Giriş

Wilson hastalığı (WH), bakır metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olarak karaciğer ve beyinde dejeneratif değişikliklere yol açan, 13. kromozomun uzun kolunda değişik mutasyonlarla karakterize, otozomal resesif geçiş gösteren nadir bir hastalıktır (1-3). İlk defa 1912 de Kinner Wilson tarafından tanımlanmış olan hastalığın insidansı 1/30.000 olarak bildirilmiştir (2, 4, 5). Bakırın seruloplazmine bağlanmasında ve safra ile atılımında azalma görülür (6). Serumda düzeyi yükselen bakır; karaciğer, beyin, böbrek ve korneada birikerek hastalığa neden olur. Klinik olarak sirotik ve nöro-psikiyatrik bulgular ön plandadır (1-4). Hızlı ilerleyebilen ve tanısı erken konulamazsa ölümcül seyreden bir klinik tablodur. Beyin manyetik rezonans (MR) görüntülerinde izlenen T2A sekanslarda bilateral simetrik bazal ganglion hiperintensiteleri ve beraberinde talamus-lentiform ve dentat çekirdek tutulumları tanıya yardımcıdır (2, 3, 5). Son yıllarda MR Spektroskopisi de Wilson hastalığı tanısında önemli klinik ve patofizyolojik veriler sağlamaktadır (2, 5). Bu yazıda bilateral bazal ganglion ve talamus tutulumu olan bir Wilson hastasında kısa-uzun Time to echo (TE) değerleri ile Multivoksel Spektroskopik analiz yapılmış ve literatür bilgileri ile birlikte sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Otuz bir yaşında, 5 yıl önce karaciğer biyopsisi ile Wilson hastalığı tanısı almış erkek hasta 3-6 ayda bir klinik muayene, rutin laboratuvar tetkikleri, EEG, batin USG ve Beyin MR görüntüleri ile takip edilmekteydi. Rutin tetkiklerine Multivoksel MR Spektroskopisi eklenerek bazal ganglion ve talamus lezyonlarında spektroskopik analiz yapıldı. Hastanın rutin kontrollerinde vital bulguları stabil olup solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal ve ürogenital sistem muayeneleri normal bulundu.

Nörolojik muayenede bilinci açık olan hastada motor yetmezlik, dizartri, hipokinezi, postural ve aksiyon tremor gözlemlendi. Alt ekstremitelerde rijidite, bilişsel bozukluk (unutkanlık, bilinç bulanıklığı, algı bozukluğu), net anlaşılmayan konuşma tarzı, işaretlerle derdini anlatma ve yardımla yürüme dikkati çekiyordu. Göz muayenesinde patognomik Kayser Fleischer halkası bulunmayan olguda rutin tam kan ve biyokimya değerleri normal sınırlarda idi. Serum seruloplazmin düzeyi 3,2 mg/dL (referans değer=25-63 mg/dL), serum bakır düzeyi 367 µg/dL (referans değer=85-190 µg/dL) ve 24 saatlik idrardaki bakır düzeyi 49 µgram olarak ölçüldü. Batın ultrasonografisinde karaciğerde 3 cm kadar büyüme ve parankim ekosunda özellikle sağ lobda kaba heterojen granülerite izlendi. Hepatit markerleri negatif olan olgu teşhisden bu yana D-penicillamine, pyridoxine ve çinko kullanıyordu. Beş yıllık takipte hastalığın seyrinde belirgin progresyon gözlenmedi.

Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Radyoloji Kliniği,
Ankara, Türkiye

Submitted/Geliş Tarihi
26.12.2010

Accepted/Kabul Tarihi
06.07.2012

Correspondance/Yazışma
Dr. Hasan Aydın
Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Radyoloji Kliniği,
06660 Ankara, Türkiye
Phone: +90 312 322 05 00
e.mail:
dr.hasanaydin@hotmail.com

©Copyright 2012
by Erciyes University School of
Medicine - Available on-line at
www.erciyesmedicaljournal.com
@Telif Hakkı 2012
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Makale metnine
www.erciyesmedicaljournal.com
web sayfasından ulaşılabilir.

Beyin MR görüntülerinde; T2A-Flair ve T1A serilerde mevcut olan simetrik bazal gangliyon ve talamus lezyonları, ilaveten simetrik mesensefalon ve tegmentum tutulumu gözlemlendi (Resim 1).

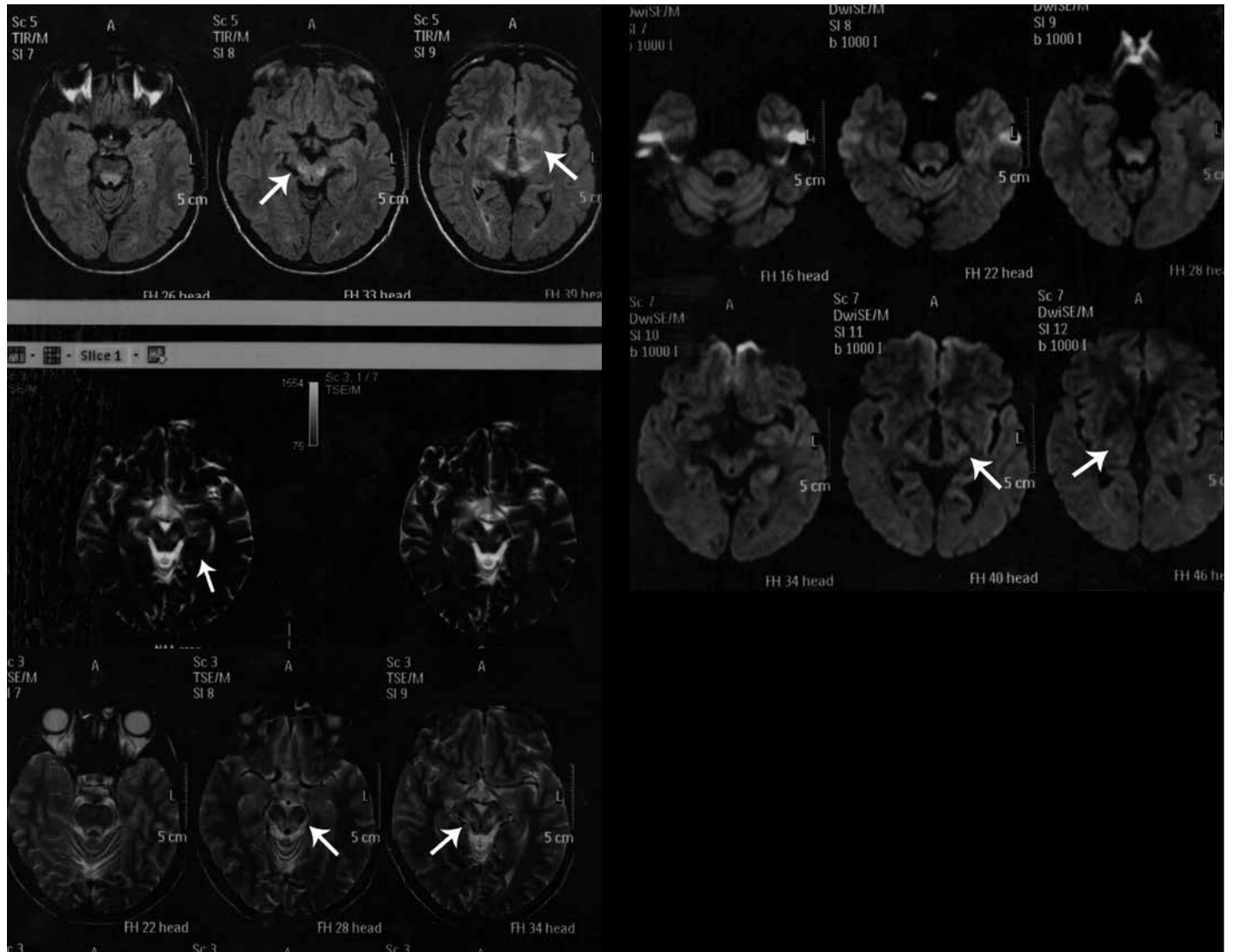
Simetrik talamus ve sağ bazal gangliyon lezyonuna TE:42 ms değeri ile yapılan multivoksel Spektroskopik analizde, talamus ve sağ bazal gangliyon lezyonlarında glutamat (Glu) pikinde, referans karşı beyaz cevhere göre belirgin artış ve beyaz cevhere göre artmış myoinositol -glisin ve süksinat pikleri izlendi (Resim 2). Glutamat (Glu)/Kreatin (Kre) ve Myoinositol (Mi)/Kre oranları artmıştı (sırasıyla: 2,3 ve 4.3).

TE: 144 ms değerinde yapılan analizde, lezyonlarda dominant metabolit olarak fosfokreatin saptandı. Her iki lezyonda da NAA (N-Asetil Asetat)/Kre oranı (0,84), sağ bazal ganglionda NAA/Kol (Kolin) oranı (0,78) ve talamuslarda Kol/Kre oranları (0,96) normal beyaz cevhere göre daha azdı ve lezyonlarda artmış laktat piki gözlemlenmedi. Sol talamus lezyonunda hafif artmış lipid piki saptandı (Resim 3). Beyin MRG ve MR Spektroskopi tetkikleri 1,5 T Philips Achiva 8 kanal HD sistem ile yapıldı.

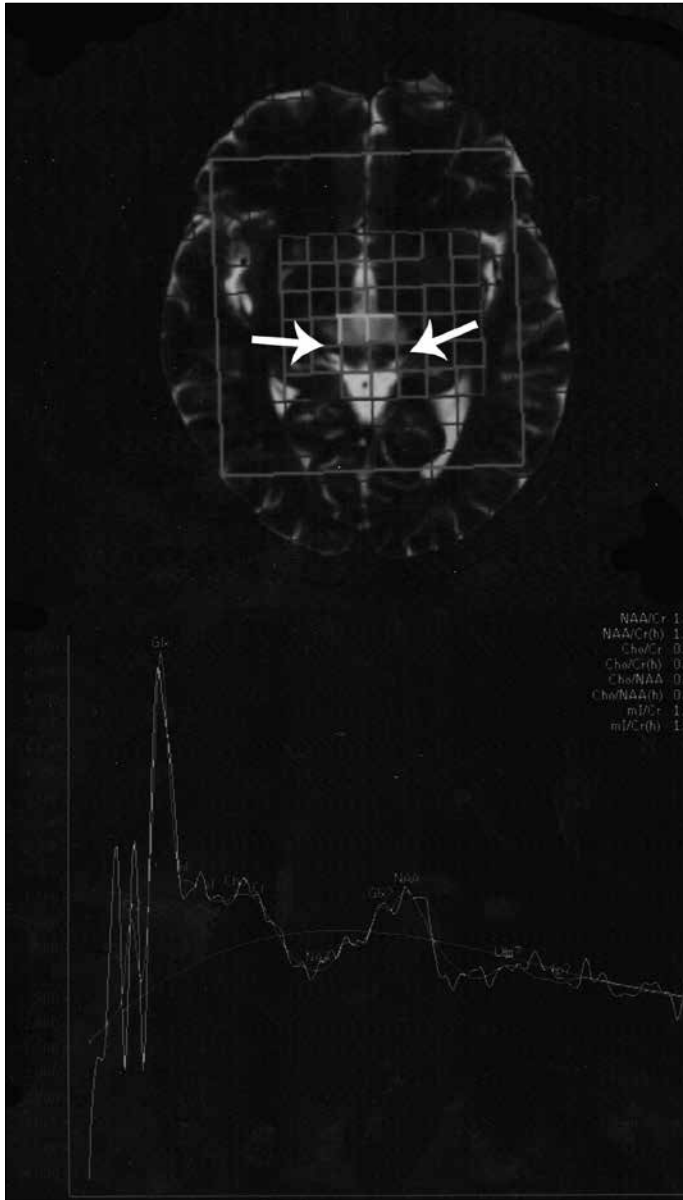
Tartışma

Bakır metabolizmasındaki bozuklukla seyreden Wilson hastalığı hereditör bir hastalık olup karaciğer, beyin ve kornea gibi dokularda yaygın bakır birikimi ile seyreder (1, 3). Nükleus lentikularis, substansiya nigra, globus pallidus ve korpus striatum beyinde bakır birikiminin en fazla gözlemlendiği serebral odaklardır (1, 2, 7). Serebellar tutulumda ise en çok dentat çekirdek etkilenir (2, 3, 5). Nörolojik semptomlar sinir hücrelerinde bakır birikimine bağlı yıkımdan dolayı olup distoni, tremor, disfazi, dizartri, nöropsikiyatrik bulgular ve yürüme bozukluğu en çok rastlanan klinik bulgulardır. Nadiren konvülsiyon gelişir, serumdaki yüksek bakırın korneada çökmesi sonucu kahverengi-yeşil patognomonik Kayser-Fleischer halkası görülebilir (1, 2, 5). Histopatolojik analizde bazal ganglionlarda ödem, vasküler değişiklikler, nekroz ve spongiform dejenerasyonlar izlenir (1, 2, 5, 7).

Radyolojik olarak Wilson hastalığının beyin lezyonlarını en iyi MR görüntüler göstermekte iken son yıllarda MR Spektroskopide tanıya yardımcı olmaktadır. Beyin MR görüntülerde T1A sekanslarda özellikle asemptomatik hastalarda serebral ve serebellar atrofi izlen-



Resim 1. Wilson hastalığı alan olgunun Manyetik Rezonans Görüntüleri. Sol üstte simetrik bazal gangliyon ve talamus tutulumu; sol ortada mezensefalon tutulumu; sol altta mezensefalon ve tegmentum tutulumu ve sağda beyin sapı tutulumu



Resim 2. Wilson hastalığı tanısı alan olgunun TE:42 ms değeri ile yapılan multivoksel Spektroskopik analizde her iki talamusda dominant glutamat piki, azalmış Kol/Kre ve Kol/NAA oranları

mekte iken T2A sekanslarda, hastaların üçte birinde bakırın paramanyetik etkisine bağlı bazal ganglion, talamus, serebral ve serebellar beyaz cevherde hipointensite, diğer bir üçte birinde ise özellikle bazal ganglion ve talamusda simetrik fokal hiperintensiteler görülür (2, 3, 5, 8). Sunulan olguda da putamen, globus pallidus ve talamusda hiperintens sinyalde fokal lezyonlar gözlemlendi. MR görüntü bulguları tek başına non-spesifik olup Leigh hastalığı, hipoksik-iskemik ensefalopati, metil alkol zehirlenmesi, ensefalit, extrapontine myelinolizis, ürik asid ve aminoasid metabolizma defektlerinde de gözlenebilir (8). Bu nedenle radyolojik bulgular ile klinik ve biyokimyasal parametreleri birlikte değerlendirilmelidir. Son yıllarda rutine girmekte olan MR Spektroskopisi nöronal-axonal bütünlük, selüler membran ve nöronların enerjisi hakkında çok faydalı bilgiler vermektedir. Wilson hastalığında lezyonlarda laktat birikimi, NAA/Kre ve Kol/Kre oranlarında azalma saptanmıştır (2-5). Laktat birikimi hücrelerde aerobik metabolizma yetmezliğine; NAA/Kre ve Kol/

Kre oranlarındaki azalmalar ise nöronal kayba ve hücre membran sentez bozukluğuna bağlı olabilir (2, 5, 8). Kreatin ve fosfokreatin beyinde özellikle glial hücrelerde konsantre olduğundan Wilson hastalığında en az etkilenen metabolitlerdir (2, 3, 5, 8). Normal bazal ganglion ve talamusda ortalama NAA/Kre oranı $1,60 \pm 0,34$ NAA/Kol oranı $1,83 \pm 0,44$ ve Kol/Kre oranı ise $0,89 \pm 0,12$ hesaplanmıştır (2, 5, 8). Sunulan olguda ise lezyonlarda belirgin laktat birikimi saptanmazken, NAA/Kol oranı normal sınırlarda bulunmuştur; diğer radyolojik parametreler literatürde Wilson hastalığında bildirilen değerlerle paraleldir. Wilson hastalığı ile ilgili verilerin normal sınırlarda bulunmasının nedeni hastanın uzun süreli tedavi altında olması olabilir. Sol talamus lezyonunda saptanan lipid piki ise lezyonda nekroz varlığını düşündürmektedir.

Sunulan olgudan farklı olarak, Savranlar ve ark. (2) bilateral bazal ganglion tutulumu olan Wilson hastasında single voksel MR spektroskopik analiz ile, ters laktat piki-NAA/Kre ve Kol/Kre oranlarında azalma saptadılar. Sunulan olgumuzda laktat pikinin izlenmemesi, uzun süreli hepatolitiküler dejenerasyona sekonder basal ganglion ve talamusta artmış aerasyon sonucundadır.

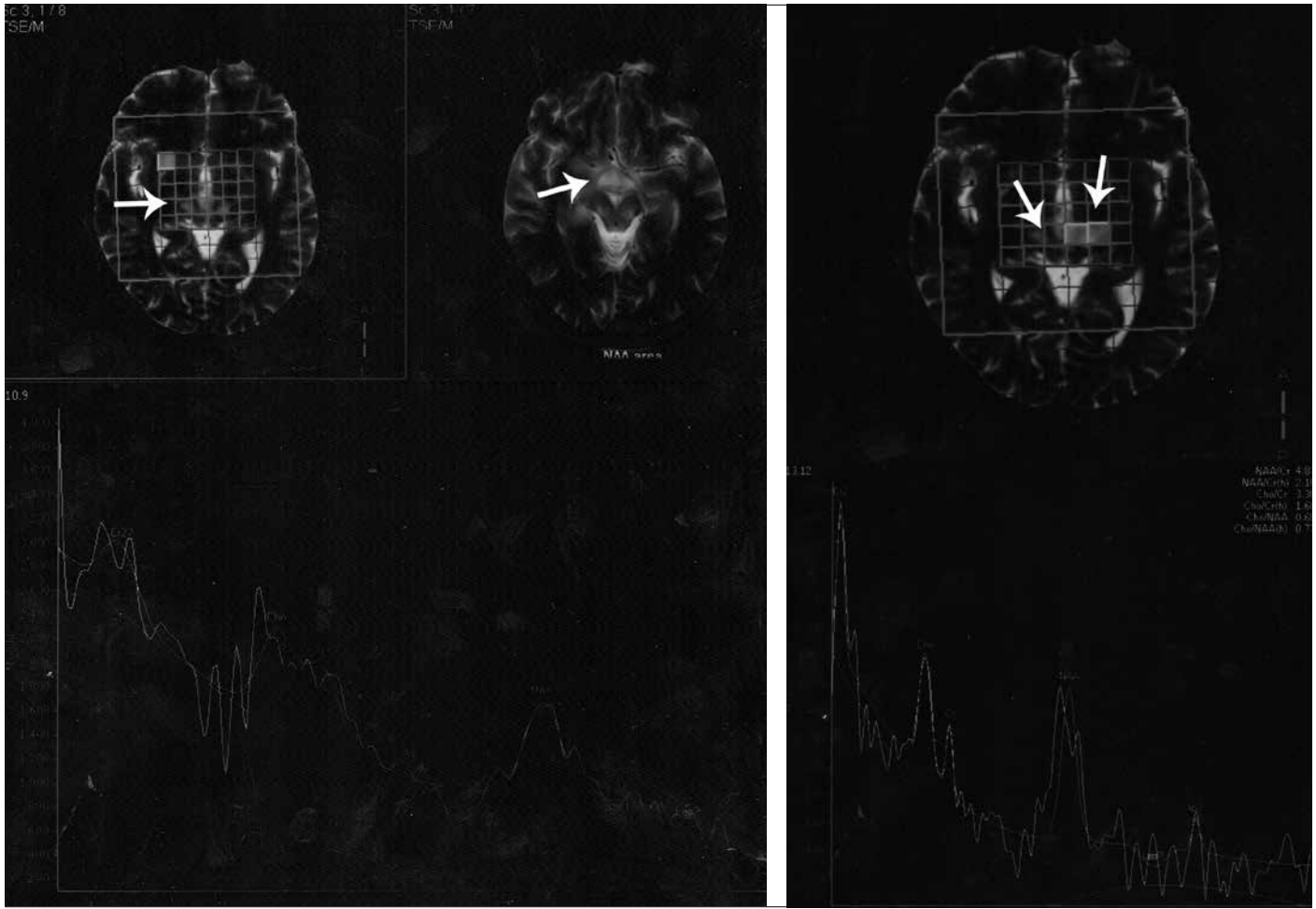
Jayasundar ve ark. (3) bilateral bazal ganglion tutulumu bulunan 3 Wilson hastasında tedavi öncesi ve sonrasında multivoksel MR Spektroskopik analiz ile; tedavi öncesi azalmış olan NAA/Kre ve Kol/Kre oranlarının, tedavi sonrasında %30-40 oranında arttığını buldular. Hastanın genel durumunun kötüleşmesi ve takipten çıkması nedeniyle tedavi öncesi ve sonrası olgumuzda bu oranlar karşılaştırılamamıştır.

Kraft ve ark. (9) tedavi altında ve sirozu bulunan 13 Wilson hastasında putaminal lezyonlardan yaptıkları MR Spektroskopik analizde hiç bir olguda NAA/Kre ve Kol/Kre oran azalması saptamadılar. Tedavili olgularla, normal grup arasında kreatin konsantrasyon farkı da bildirilmedi. Sunulan olguda da lezyon alanlarındaki kreatin konsantrasyonu, normal beyaz cevhere göre normale yakın değerlerde veya hafif azalmıştı.

Alanen ve ark. (5) 3 asemptomatik, 1 klinik bulgusu bulunan 4 Wilson hastasında globus pallidus lezyonlarına yönelik MR Spektroskopik analizde, kontrol grubu ile 4 hastanın NAA/Kol, NAA/Kre ve Kol/Kre oranları arasında anlamlı fark gösterememişler ve MR Spektroskopinin teşhise ve hasta takibine katkıda bulunmadığını bildirmişlerdir. Bize göre, MR-Spektroskopisi Wilson hastalığı teşhisinde önemli bir yere sahiptir.

Lucato ve ark. (4) tedavi altında 36 Wilson hastasının MR Spektroskopik analizinde; kontrol grubuna göre NAA/Kre oranında azalma ve Mi/Kre oranında artma buldular ama Kol/Kre ve Glu/Kre oranlarında anlamlı farklılık bulamadılar. Hastalarda artmış lipid ve laktat piki bildirmedi. Sunulan olguda da NAA/Kre oranında azalma ve Mi/Kre oranında artış gözlemlendi. Farklı olarak, Glu/Kre oranı sunulan olguda belirgin olarak artmış idi ve talamus lezyonlarında Kol/Kre oranında azalma dikkati çekmekteydi, farklılığın kronik hepatolitiküler dejenerasyona sekonder nöral hasar, membran sentez bozukluğuna bağlı olduğu öngörülmüştür.

Van Den Heuvel ve ark. (10) belirgin sirozu olmayan 22 Wilson hastasında bazal ganglion lezyonlarına yönelik MR Spektroskopik analizinde tüm olgularda kontrol grubuna göre NAA/Kre, Kol/Kre oranlarında azalma bildirdiler. Sunulan olguda ise Kol/Kre oranı talamus lezyonlarında azalmış olup sağ bazal ganglionda normal sınırlarda idi.



Resim 3. Wilson hastalığı tanısı alan olgunun TE: 144 ms değeri ile yapılan multivoksel Spektroskopik analizde üstte sağ bazal gangliyonunda azalmış NAA/Kol, artmış NAA/Kre oranları, dominant metabolit fosfokreatin ve sağda sol talamusta artmış Kol/Kre ve NAA/Kre oranları, hafif artmış lipid piki

Sonuç

Wilson hastalığının beyin tutulumunda rutin Beyin MR görüntülemenin yanında son yıllarda kullanıma giren Proton MR Spektroskopisi tanıya belirgin katkıda bulunmakta, tedavi altındaki hastaların takibinde ise oldukça önemli bir modalite olarak karşımıza çıkmaktadır.

Teşekkür

Hastanın takip ve tedavisinde önemli rol oynayan Dr. Bilge Renkli yıldız ve Dr. Hakan Güzel'e, resimlerin düzenlenmesindeki yardımlarından dolayı Şükrü Yılmaz'a çok teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazarlık katkıları: Olgunun fizik muayenesini yapanlar: HA, VK. Olgunun tanısında etkili olan laboratuvar yöntemlerini raporlayanlar: ÇD, BH. Yazının yazılmasına veya planlanmasına önemli bilimsel katkı verenler: VK, BH, ÇD. Yazıyı yazanlar: HA

Kaynaklar

1. Aluçlu MU. İlk bulgusu Ekstrapiramidal semptom olan Wilson hastalığı. Dicle Tıp Dergisi 2007; 34(2): 127-30.
2. Savranlar A, Ozer T, Aydemir S, Alkan A, Borazan A. Proton magnetic Resonance Spectroscopy Findings of Wilson's disease. J of Neurological sciences 2005; 22(3): 297-303.
3. Jayasundar R, Sahani AK, Gaikwad S, Singh S, Behari M. Proton MR spectroscopy of basal ganglia in Wilson's disease. Magnetic Resonance Imaging 2002; 20(1): 131-5. [CrossRef]
4. Lucato L, Otaduy MC, Barbosa ER, Machado AC, McKinney A. Proton MR Spectroscopy in Wilson disease. Analysis of 36 Cases. AJNR 2005; 26(5): 1066-71.
5. Alanen A, Komu M, Penttinen M, Leino R. Magnetic resonance imaging and proton MR Spectroscopy in Wilson's disease. British J of Radiology 1999; 72(860): 749-56.
6. Kalra V, Mhajan S, Kesarwani PK. Rare presentation of Wilson's disease, a case report. Int Urol Nephrol 2004; 36(2): 289-91. [CrossRef]
7. Sener RN. Diffusion MRI findings in Wilson's disease. Comput Med Imaging Graph 2003; 27(1): 17-21. [CrossRef]
8. Das SK, Ray K. Wilson's Disease: An update, Nature Clinical Practice in Neurology 2006; 2(9): 482-93. [CrossRef]
9. Kraft E, Trenkwalder C, Bergh FT, Auer DP. Magnetic resonance proton MR spectroscopy of the brain in Wilson's disease. J Neurol 1999; 246(8): 693-9. [CrossRef]
10. Van Den Heuvel AG, Van Der Grond J, Van Rooij, Van Wassenae HN, Hoogenraad TU, Mali WP. Differentiation between porto-systemic encephalopathy and neurodegenerative disorders in patients with Wilson disease: H-1 MR Spectroscopy. Radiology 1997; 203(2): 539-43.