



Pelizaeus-Merzbacher Hastalığı ve MR-Spektroskopi Bulguları: Vaka Sunumu⁺

Mehmet Aslan*, Metin Doğan**, Derya Gümüş Doğan*, Cengiz Yakıncı*, Alpay Alkan**

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya

** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı, Malatya

Pelizaeus-Merzbacher hastalığı (PMH) SSS'nin nadir görülen bir dismiyelizan bozukluğu olup, miyelinin temel komponentlerinden biri olan proteolipit protein-1 üretimindeki anormallik sonucu oluşur. Rotatuar nistagmus, kas hipotonisi, baş sallama, ataksi, spastisite ve zeka geriliği ile karakterizedir. Tanı klinik, genetik ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları ile birlikte konulur. MR spektroskopi bulguları ise farklılık göstermektedir. Ancak PMH'nin tanı ve ayırıcı tanısında manyetik rezonans spektroskopi (MRS) yardımcı bir tanı yöntemi olarak kullanılabilir. Bu makalede PMH'li bir vaka ve MRS bulguları literatür bilgileri ışığında sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Pelizaeus-Merzbacher Hastalığı, Manyetik Rezonans, Spektroskopi

Pelizaeus-Merzbacher Disease and MR Spectroscopy Findings: A Case Report

Pelizaeus-Merzbacher disease (PMD) is a rare dysmyelinating disorder of the CNS. The cause is abnormal production of proteolipid protein-1 (PLP-1) that is a principal components of myelin. It is characterised by rotatory nistagmus, early muscular hypotonia, head shake, ataxia, spasticity and mental retardation. The diagnosis of PMD is with clinical findings, MRI and genetic analysis. MR spectroscopy findings of PMD show differences. However the MR spectroscopy may be helpful in the diagnosis and differential diagnosis of PMD. In this article, a case with PMD and MRS findings is reported in light of the literature.

Key Words: Pelizaeus-Merzbacher Disease, Magnetic Resonance, Spectroscopy

+ İstanbul'da 21 – 23 Ekim 2003 tarihleri arasında yapılan 47. Milli Pediatri Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Giriş

Pelizaeus-Merzbacher hastalığı (PMH) nadir görülen bir dismiyelizan hastalık olup, proteolipit protein-1'in (PLP-1) üretimindeki anormallik sonucu oluşur.¹ Miyelin periferik sinir sistemi ve SSS' de akson boyunca sinir uyarılarının iletimi için önemli bir yapıdır. PLP SSS miyelininin temel membran proteinlerinden biridir ve SSS'de miyelin membran proteinlerinin yaklaşık olarak %50'sini oluşturur.² PLP gen mutasyonları 1989'dan itibaren bildirilmiştir.² Ancak PLP gen mutasyonları tüm PMH'li vakaların sadece %10-25'inde saptanmış ve bu diğer genetik bozuklukların görülebileceğini desteklemiştir.² Son zamanlarda PLP gen duplikasyonları da gösterilmiştir.³

PMH erken rotatuar nistagmus, kas hipotonisi, baş sallama, ataksi, spastisite ve mental retardasyon ile karakterizedir.¹ Tanı klinik, genetik ve MRG ile birlikte konulur. MR spektroskopi (MRS), çocuklarda nörodejeneratif bozukluklarda beyin lezyonlarındaki biyokimyasal anormalliklerin değerlendirilmesinde faydalı bir metottur.¹ Değişik PMS'li vakalarda MRS bulguları farklılık göstermektedir.

Başvuru Tarihi : 10.11.2009, Kabul Tarihi: 31.12.2009

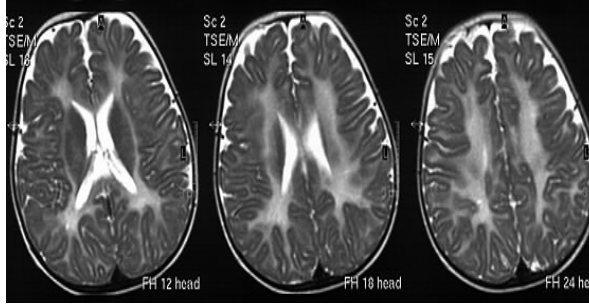
Vaka

On sekiz aylık kız çocuk desteksiz oturamama, konuşamama, başını sallama ve dengesini sağlayamama şikayetleri ile getirildi. Öyküsünde sorunsuz bir doğumunun olduğu, başını bir yaşında dik tutabildiği ve on dört aylık iken destekli oturabildiği, ebeveyn akrabalığının olmadığı ve aile öyküsünde benzer hastalık görülmediği öğrenildi.

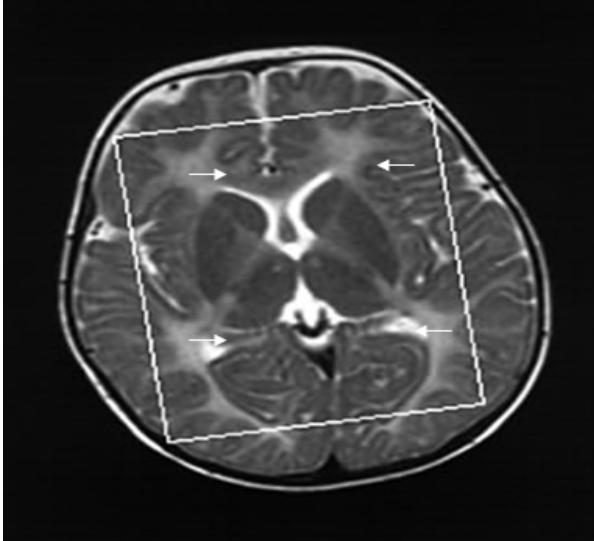
Fizik incelemesinde; maksimum motor kapasitesi destekli oturabilme olup rotatuar göz hareketleri, başını sallama ve vücut ataksisi saptandı. Derin tendon ve ışık refleksleri ile göz dibi normaldi.

Babinski refleksi negatifti. Laboratuvar bulgularında; tam kan sayımı, rutin biyokimyasal değerleri, tiroid fonksiyonları, serum galaktozil seramidaz, aril sülfataz A ve heksozaminidaz A/B seviyeleri normaldi. Kranial MRG'de; T2 ağırlıklı görüntülerde periventriküler beyaz cevher içerisinde simetrik yerleşimli önden arkaya doğru bir hat boyunca uzanım gösteren, ayrıca infratentorial alanda bilateral dentate nükleus lokalizasyonunda simetrik sinyal artışları izlendi (Şekil 1). Bunlar miyelinize olmaması alanlar olarak değerlendirildi. Multivoksel MRS'de

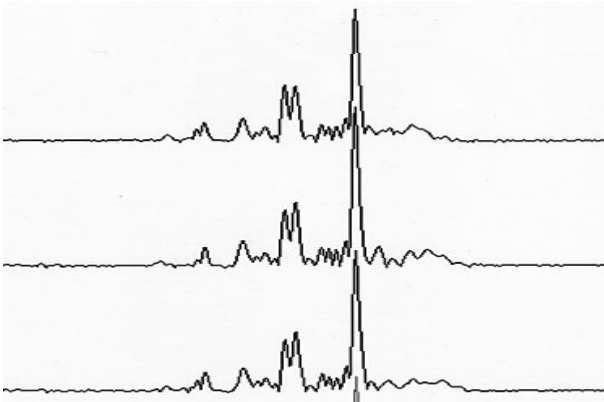
(PRESS, TR: 2000, TE: 136 ms) periventriküler beyaz cevher, talamus, bazal gangliyonlarda NAA normal, Cho azalmış olarak saptandı (Şekil 2,3) ve bu bulgular gecikmiş miyelinizasyon ile uyumlu değerlendirildi.



Şekil 1. T2 ağırlıklı görüntülerde periventriküler beyaz cevher içerisinde simetrik yerleşimli önden arkaya doğru bir hat boyunca uzanım gösteren simetrik sinyal artışları.



Şekil2. Multivoksel MRS'in uygulanım yerleri (Ölçüm yapılan ROI alanları ok ile gösterilmiştir.)



Şekil 3. Multivoksel MRS'de NAA'nın normal, Cho'nin azalmış görünümü.

Tartışma

Pelizaues-Merzbacher hastalığı SSS'nin büyük çoğunluğu X'e bağlı geçiş gösteren, yavaş seyirli dismiyelizan bir hastalıdır. Nadir olarak otozomal çekinik geçişli ve sporadik vakalar da bildirilmiştir. X kromozomu üzerinde $X_{q21.3} - q_{22}$ pozisyonunda PLP-1 geninde duplikasyonlar (vakaların %55-70'inde) ve farklı nokta mutasyonlar (vakaların %10-25'inde) sonucu ortaya çıkabilir.^{2,4} Geri kalan %20'sinde ise genetik defekt saptanamayıp, sıklıkla konnatal tip olarak kendini gösterir. Bu grupta otozomal çekinik kalıtımın olduğu ileri sürülmektedir.^{4,7} Metakromatik lökodistrofi, adrenolökodistrofi gibi diğer demiyelinizan hastalıklarda miyelin başlangıçta oluşup, daha sonra yıkılırken; PMH'da ise miyelin oluşumunda yetersizlik söz konusudur.⁸

Pelizaues-Merzbacher hastalığının başlangıç yaşı, progresyonu ve MRG ile gösterilen miyelin patolojisinin şiddetine göre üç farklı tipi belirlenmiştir. Bunlar; klasik tip, konnatal tip ve geçiş tipidir.⁹ PMH'nın klasik formu veya tip I olan hastalarda semptomların gelişimi genellikle yaşamın erken döneminde tamamlanır: Doğum sonrası başlangıç aylarında belirgin hipotoni ve spontane nistagmus görülür.

Spastisite geç çocukluk döneminde oluşur. Mental retardasyon, atetoz ve motor ataksi erken çocukluk çağında tanımlanır. Bununla beraber genellikle yavaş bir seyir gösterir.⁷ Konnatal tip veya tip II; gebelikte veya yaşamın birinci haftasında başlar. Şiddetli nörolojik hasar, total demiyelinizasyon ve hızlı progresyon ile yaşamın ilk on yılında çoğunlukla ölümle sonuçlanır. Geçiş tipi veya tip III ise tip I ve II arasında Geçiş gösteren semptom ve bulgulara sahiptir.⁹ Hastamız başlangıç yaşı ve yavaş seyri nedeniyle tip I'e uymaktadır. PLP-1 duplikasyonları olan hastalar daha çok PMH'nın klasik tipi olarak görülürken, PLP-1'in nokta mutasyonları ise sıklıkla hastalığın şiddetli formları ile ilişkilidir.^{10,3} Klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile tanısı konulan Pelizaues-Merzbacher hastalığının farklı MRS bulguları saptanmış olup bu konuda tam bir görüş birliği yoktur.

Lokalize proton MRS in vivo doku metabolizmasının incelemesinde noninvazif yeni bir teknik olup nörometabolik ve nörodejeneratif hastalıklar hakkında önemli bilgiler elde etmeyi sağlamaktadır.¹ Yenidoğan döneminde toplam NAA konsantrasyonu normal erişkin değerlerine göre düşüktür. Çocukluk çağı boyunca NAA konsantrasyonu beyaz cevherde direkt artarken, Cho konsantrasyonu ise giderek azalır. Bu sinir ağı ve miyelin birikimindeki olgunlaşmayı yansıtır. Cr konsantrasyonu ise bir yaşından sonra sabit kalır ve beyindeki farklı metabolik durumlarda fazla değişmez. Bu nedenle sıklıkla NAA ve Cho ölçümlerinde referans olarak kullanılır.⁸ Ancak son zamanlarda bazı hastalıklarda Cr konsantrasyonundaki değişiklikler de bildirilmiştir.^{11,12}

Pelizaeus-Merzbacher Hastalığı ve MR-Spektroskopi Bulguları: Vaka Sunumu

Demiyelinizan hastalıklarda NAA/Cr oranı çoğunlukla azalır ve bu aksonal hasarı veya kaybı yansıtır. Cho/Cr oranı ise sıklıkla yükselir ki bu miyelin oluşumundaki kesintiye gösterir.⁸ PMH ile ilgili yapılan MRS çalışmalarının bazılarında normal NAA/Cr oranı ile azalmış Cho/Cr oranı^{1,13} ve azalmış NAA/Cr oranı ile normal Cho/Cr oranı saptanmıştır.¹⁴ Bazı çalışmalarda ise belirgin olarak Cho pikinde azalma saptanmış,¹⁵ yine genetik olarak PMH tanısı alan hastalarda yapılan bir çalışmada ise beyaz cevherde Cho ve NAA piklerinde normale göre belirgin bir farklılık saptanmamıştır.¹⁶

Bizim vakamızda ise NAA normal, Cho azalmış olarak saptandı ve bu sonuç gecikmiş miyelinizasyon olarak değerlendirildi. Mevcut bulgular NAA/Cr'nin azalıp, Cho/Cr'nin arttığı diğer lökodistrofilerden farklılık göstermektedir.

Sonuç olarak, MRS beynin metabolik ve destrüktif bozukluklarının tanısında yeni ve faydalı bir tekniktir. Dismiyelinizan hastalıklardan biri olan Pelizaeus-Merzbacher hastalığı için MRS ile ilgili daha geniş hasta grubunu içeren çalışmalar yapıldığı takdirde, PMH'nin tanı ve ayırıcı tanısında yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilirdiği düşüncesindeyiz.

Kaynaklar

1. Spalice A, Popolizio T, Parisi P, et al. Proton MR spectroscopy in connatal Pelizaeus-Merzbacher disease. *Pediatr Radiol* 2000; 30: 171-5.
2. Wang PJ, Hwu WL, Lee WT, Wang TR, et al. Duplication of proteolipid protein gene: a possible major cause of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Pediatr Neurol* 1997; 17: 125-8.
3. Inoue K, Osaka H, Imaizumi K, et al. Proteolipid protein gene duplication causing Pelizaeus-Merzbacher disease: molecular mechanism and phenotypic manifestations. *Ann Neurol* 1999; 45: 624-32.
4. Boesplug-Tanguy O, Mimault C, Melki J, et al. Genetic homogeneity of Pelizaeus-Merzbacher disease: tight linkage to the proteolipoprotein locus in 16 affected families. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 461-7.

5. Begleiter MI, Haris DJ. Autosomal recessive form of connatal Pelizaeus-Merzbacher disease. *Am J Med Genet* 1989; 33: 311-3.
6. Cassidy SB, Sheehan NC, Farrell DF, et al. Connatal Pelizaeus-Merzbacher disease: an autosomal recessive form. *Pediatr Neurol* 1987; 3: 300-5.
7. Nezu A, Kimura S, Uehara S, et al. Pelizaeus-Merzbacher-like disease: female case report. *Brain Dev* 1996; 18: 114-8.
8. Takanashi J, Inoue K, Tomita M, et al. Brain N-acetylaspartate is elevated in Pelizaeus-Merzbacher disease with PLP1 duplication. *Neurology* 2002; 58: 237-41.
9. Bouloche J, Aicardi J. Pelizaeus-Merzbacher disease: clinical and nosological study. *J Child Neurol* 1986; 1: 233-9.
10. Sistermans EA, de Coe RFM, De Wijs IJ, et al. Duplication of proteolipid protein gene is the major cause of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Neurology* 1998; 50: 1749-54.
11. Mader I, Roser W, Kappos L, et al. Serial proton MR spectroscopy of contrast-enhancing multiple sclerosis plaques: absolute metabolic values over 2 years during a clinical pharmacological study. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1220-7.
12. Suhy J, Rooney WD, Googkin DE, et al. 1H MRSI comparison of white matter and lesions in primary progressive and relapsing-remitting MS. *Mult Scler* 2000; 6: 148-55.
13. Takanashi J, Sugita K, Ishii M, et al. Evaluation of Pelizaeus-Merzbacher disease with proton magnetic resonance spectroscopy. *Am J Neuroradiol* 1997; 18: 533-5.
14. Bonavita S, Schiffmann R, Moore DF, et al. Evidence for neuroaxonal injury in patients with proteolipid protein gene mutation. *Neurology* 2001;56: 785-8.
15. Şener RN. Pelizaeus-Merzbacher Disease: Diffusion MR imaging and proton MR spectroscopy findings. *J Neuroradiol* 2004;31:138-41.
16. Takanashi J, Sugita K, Osaka H, Ishii M, Niimi H. Proton MR spectroscopy in Pelizaeus-Merzbacher disease. *Am J Neuroradiol* 1997; 18: 533-5.

İletişim Adresi:

Yrd.Doç.Dr. Metin DOĞAN
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyodiagnostik Anabilim Dalı, MALATYA
422 341 06 60 /5709
0505 255 08 05
E-mail: metindogantr@gmail.com

