

## Bölüm 16

# NÖROKUTANÖZ SENDROMLARDA KRANİAL GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Behice Kaniye YILMAZ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Nörokutanöz sendromlar veya fakomatözler primer olarak embriyonel ektodermden köken alan heterojen nadir bir grup genetik hastalıktır. Nörokutanöz sendromlar ilk kez oftalmolog Van der Hoeve tarafından 1932'de tanımlanmıştır. Güncel literatürde 60'dan fazla hastalık bu grup altında sınıflandırılmaktadır. Tipik olarak bu hastalık grubunda beyin ve cilt anormallikleri bulunmakla birlikte birlikte periferik sinir sistemi ve organlarda da tutulum bulguları izlenebilir. Bu bölümün amacı en sık nörokutanöz hastalıklardan olan nörofibromatoz tip 1 (NF1), nörofibromatoz tip 2 (NF2), tüberoskleroz (TS), Sturge-Weber sendromu (SWS) ve Von Hippel-Lindau (VHL) sendromlarının nörogörüntüleme bulgularını ana hatlarıyla sunmaktır.

### NÖROFİBROMATOZİS

Nörofibromatozis ilk olarak Von Recklinghausen tarafından 100 yıl önce tanımlanmıştır. Şu anda 8 tip klinik alttipi bulunmaktadır. NF1 ve NF2 tüm nörofibromatozisli olguların %90'ını oluşturmaktadır (1).

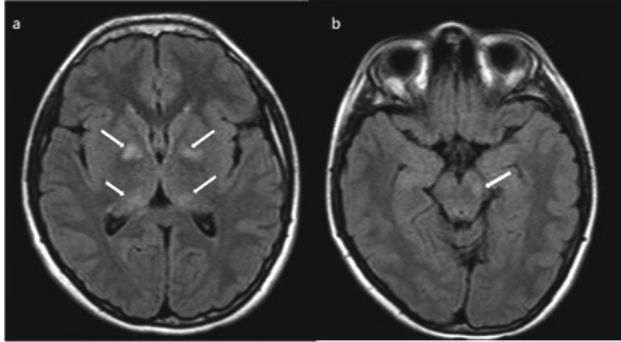
### NÖROFİBROMATOSİS TİP 1 (VON RECKLINGHAUSEN HASTALIĞI, PERİFERAL NÖROFİBROMATOZİS)

NF1, Von Recklinghausen Hastalığı olarak bilinen çok sayıda benign deri lezyonu (cafe-au-lait lekeleri, nörofibromatozis) ile karakterize, mezodermal displazi (dural ektazi) ve santral sinir sistemi tümörleri (SSS) (temel olarak gliomlar) ile prezente olabilen nörokutanöz bir hastalıktır (2,3). 17. Kromozomda otozomal dominant (OD) olarak kalıtılmaktadır. Hastaların %50'sinde aile hikayesi bulunmaz (4,5). NF1, NF2'den 10 kat daha sık görülür (6). Toplumda 1/4000 oranıyla en sık görülen fakomatöz hastalıktır (7,8). NF1 geninin, gen ürünü olan nörofibromin,

<sup>1</sup> Başaıştan, Uzm. Dr., Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniđi, behiceyilmaz@gmail.com

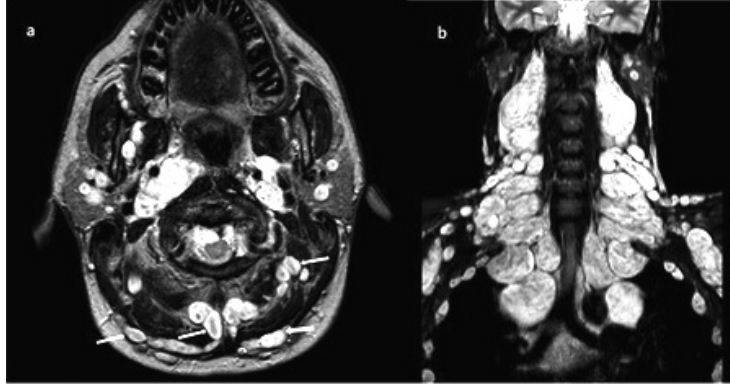
tümör supresör gen olarak rol oynar (7). Bu nedenle, NF1 genindeki mutasyon çeşitli tümörlerin gelişimine neden olur.

SSS lezyonları neoplastik ve non-neoplastik olmak üzere iki gruba ayrılır. NF1'i olan hastaların %75'inde, MRG'de T2AG'de karakteristik, fokal artmış sinyal intensiteleri mevcuttur (FASİ) (9). Bu lezyonlar genellikle çok sayıda, kitle etkisi bulunmayan, kontrast tutmayan lezyonlardır. En sık globus pallidus, putamen, serebellar pedinküller, pons, orta beyin, talamus, serebellar beyaz cevher, dentat nükleus, daha az sıklıkla internal kapsül ve periventriküler beyaz cevherde yerleşim gösterirler (6) (Resim 1). Genellikle 3 yaşında ortaya çıkarlar. 10-11 yaşına kadar boyut artışı göstererek, sonrasında progresif olarak ortadan kaybolurlar. MRG'de çoğunlukla T1 ağırlıklı görüntülerde (T1AG) izointens, T2AG'de ise hiperintens sinyal özelliği göstermektedir. Bununla birlikte lezyonlardan bazıları, özellikle bazal gangliyonlarda yerleşim gösterenler T1AG'de hiperintens olabilirler (10-12). FASİ'nin hamartom, anormal glial hücre ya da displastik myelinizasyonu temsil ettiği düşünülür. Bu lezyonların düşük dereceli neoplazilerden ayrımı için takip edilmeleri gereklidir (9,13-15). Lezyonların kontrast tutması ve kitle etkisi oluşturmaları neoplazi olasılığını düşündürmelidir (16).



**Resim 1:** FASİ; aksiyal FLAIR görüntülerde a) bilateral globus pallidusta ile talamusta ve b) mezensefalon sol yarıda FASİ ile uyumlu hiperintensiteler (beyaz oklar)

NF1'in en sık rastlanan ve karakteristik tümörü pleksiform nörofibromdur. Pleksiform nörofibromlar lokal agresif lezyonlar olup uzun sinir segmentleri ve dallarını tutar, epinöryumu aşarak çevre dokuya doğru uzanır. Herhangi bir sinirde görülebilmekle birlikte en sık trigeminal sinir sıklıkla tutulur. MRG'da pleksiform nörofibromların T1AG'de izointens olup postkontrast serilerde yoğun kontrastlanma gösterirler. T2AG'de klasik "hedef görüntüsü" mevcuttur. Lezyon merkezi fibrokollajenöz içerdiği nedeniyle T2AG'de hipointens, periferi ise miksoid içeriğinden ötürü T2AG'de hiperintensdir (Resim 2).



Dr. Tuba Selçuk Can'ın izniyle

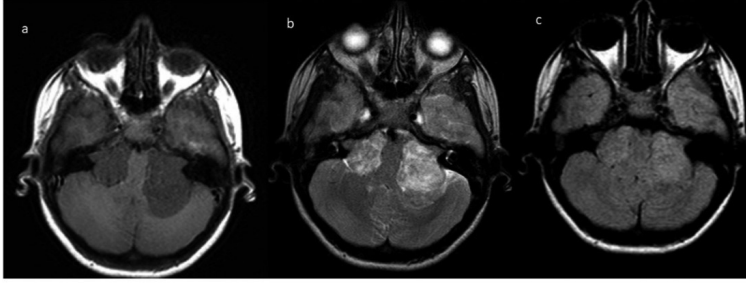
**Resim 2:** Pleksiform nörofibrom; a) aksial T2AG'de boyun posteriorunda, suboksipital düzeyde ve bilateral karotid boşluğunda, santrallerinde yer yer hedef işaretleri olan (beyaz oklar) ve b) koronal T2AG'de bilateral servikalde nöral foramenler ile ilişkili T2AG hiperintens sinyal özelliğinde, yaygın pleksiform ve kutanöz nörofibromatozis

NF1'de SSS'de neoplazi gelişme riski genel popülasyona oranla 4 kat artmıştır (9). NF1'de en sık görülen intraksiyal tümör % 5-15 oranıyla optik gliomdur (14). Optik yolağı tutan bu tümörler benign seyirlidir ve düşük dereceli astrositom olarak kabul edilir. Nadiren agresif forma dönüşürler (17). Genellikle 3-5 yaş arasında ortaya çıkar (18). Optik gliom fokal bir lezyon olabileceği gibi, diffüz olarak tüm siniri de tutabilir (5). Kiazmanın ve optik sinirlerin diffüz tutulum görüntüsü bu hastalarda tanısaldır ve biyopsiye ihtiyaç duyulmaz (14).

Makrosefali, dural ektazi, sfenoid kemik displazisi ve eşlik eden pulsatif ekzoftalmus, intimal proliferasyona bağlı vasküler displazi stenoz ya da oklüzyon, anevrizma, arteriyovenöz malformasyon ve moya-moya fenomeni NF1'de tanımlanan diğer SSS anomalilerdendir (16,19).

## NÖROFİBROMATOSİS TİP 2

Bilateral vestibüler şivannom ile karakterize NF tipidir. OD geçişli olup 22. kromozomda delesyon bulunmaktadır. Bu gen tarafından, tümör süpresör protein olan merlin proteini diğer isimleriyle "nörofibromin 2 veya şivannomini" üretilir. Toplumda 1/50000 oranda görülmektedir. Kutanöz bulgular nadirdir. Karakteristik lezyonları 8. ya da diğer (5. ve 10.) kranial sinirlerin şivannomları (Resim 3), menenjiom, ve ependimomdur. Şivannomlar kistik olabilirler. En sık klinik prezentasyon işitme kaybıdır (7,9,19).



**Resim 3:** Bilateral akustik şivannom; aksial a) T1AG, b) T2AG ve c) FLAIR'da her iki pontose-rebellar köşede, internal akustik kanal içinde uzanan akustik şivannom ile uyumlu yer kaplayan lezyonlar

## TÜBEROSKLEROZ (BOURNEVILLE HASTALIĞI)

Tüberoskleroz ilk kez Bourneville tarafından tanımlanmıştır. 1908 yılında Vogt nöbet, adenoma sebaseum ve mental retardasyondan oluşan klinik triadını tanımladı (20). Farklı organlarda (beyin, deri, kalp, böbrek vb) benign hamartomları içeren çeşitli anomaliler ile karakterizedir (21).

OD geçişli bir hastalık olup 9 ve 16. kromozomdaki anormallikle ilişkilendirilmiştir. 2/3'ü spontan mutasyon ile kalıtlıdır. Hamartin ve tuberin proteinlerini üreten TSC1 ve TSC2 genlerindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. NF'nin ardından ikinci en sık fakomatözdür. 1/6000 prevalans ile dünya genelinde 1.5 milyon insanı etkilediği tahmin edilmektedir (19, 22).

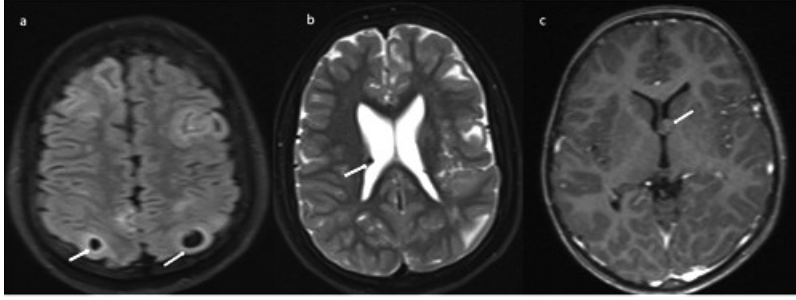
Tuberosklerozun SSS bulguları subkortikal tuber, serebral beyaz cevher, radial bantlar, subependimal nodül ve subependimal dev hücreli astrositomu (SEDA) içermektedir (Resim 4).

Kortikal tuberler hastaların %95'inde görülür. Kortikal tuberlerde yaşla birlikte kalsifikasyon oranı artar. 10 yaşında hastaların % 50'sinde kalsifiye tuber bulunmaktadır (4). Kortikal tuberler kortikal-subkortikal lokalizasyonlu, kama şekilli T2AG'de hiperintens alanlardır. Kortikal tuberlerin %10'u kontrastlı serilerde kontrastlanma gösterebilirler (23).

Radial bantlar kortikal tuberlerden sonra en sık beyaz cevher anomalisidir. T2AG-FLAIR sekanslarında, korteksten ventriküle uzanan lineer ya da kurvilineer artmış sinyal intensitesi şeklindedir (24,25).

Subependimal nodüller ya da hamartomlar hastaların %90'ında bulunur ve çoğunluğu kalsifiye olur. Kontrastlı serilerde kontrast tutulum gösterebilirler.

Subependimal nodüller %5-10 oranında SEDA'ya dejenerer olur (24). SEDA en sık foramen Monro komşusunda yerleşim göstermektedir ve bası etkisine bağlı olarak hidrosefaliye neden olabilmektedir. Subependimal nodülden ayırımında takipte boyut artışı en önemli kriterdir (9).



**Resim 4:** Tuberoskleroz; aksial a) FLAIRde BOS ile izointens, kistik intensitesinde (kistik dejenerasyon) tuberler (beyaz oklar) b) T2AG'de sağda periventriküler beyaz cevherde, lateral ventrikül içerisine protrude görünümde subependimal nodüller (beyaz ok) c) Solda foramen monro komşuluğunda, kontrastlı T1AG'de kontrast tutulumu göstermeyen takipte boyut artışı kaydedilmeyen subependimal nodul (beyaz ok)

### **STURGE-WEBER SENDROMU (ENSEFALO-TRİGEMİNAL-ANJİYOMATOZİS)**

SWS trigeminal sinir alanında fasiyal vasküler nevus, leptomeningeal anjiomatozis, oküler koroidal anjiom ve koroid pleksus anjiomları, venöz drenajda bozulma ve serebral kortikal kalsifikasyonlar ile karakterize bir hastalıktır (15,26,27). Genelde sporadik olarak görülmekte olup OD geçiş çok nadir bildirilmiştir (19). Prevalansı  $1 < 50000$ 'dir. (28).

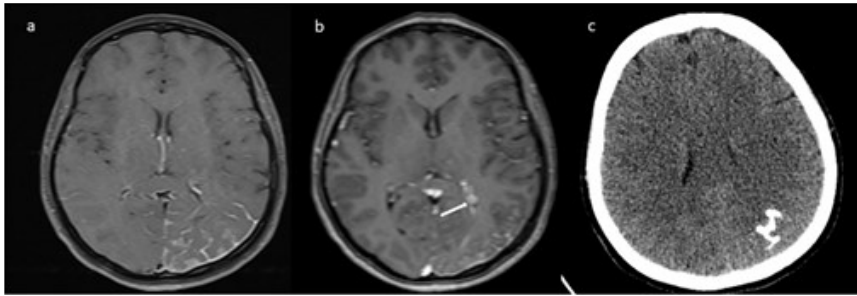
SWS mutant gen defektine bağlı hastalık oluşturur. Mutant gen ekspresyon bölgesine bağlı olarak 3 farklı bulunmaktadır. Tip I'de fasiyal ve leptomeningeal anjiomatozis birlikte; Tip II'de fasiyal anjiomlar varken, SSS tutulumu yoktur; Tip III izole leptomeningeal anjiomatozis olarak tanımlanmıştır (7).

En sık klinik prezentasyon, vakaların %71-89'unda genellikle tedaviye dirençli çocukluk çağı epilepsi nöbetleridir. Büyüme geriliği, hemipleji-hemiparazi ve hemianopsi gibi hemisferik semptomlar da eşlik edebilir. Vakaların 1/3'ünde koroidal ya da skleral anjiomatozis bulunmaktadır. Bu hastalar retina dekolmanı, buftalmus ya da glokom ile komplike olabilirler (29,30). SWS diğer fakomatözlerden farklı olarak intrakranial kitlelerle birliktelik göstermez.

Fasial anjiomlar, leptomeningeal anomali ile ipsilateral trigeminal sinir trasesinde (genellikle V1 trasesi) porto şarabı lekesi olarak tanımlanır ve ilerleyen yaşla birlikte değişmez (4,19). Leptomeningeal anjiom, embriyolojik venöz pleksusun anormal persistansı sonucu oluşur (31). Bu bölgede superfisial kortikal venöz drenajın bulunmaz. Buna bağlı olarak bu düzeyde kronik venöz hipertansiyon ve kronik hipoksi ortaya çıkar (4, 32).

Leptomeningeal vasküler kontrastlanmalar en iyi kontrastlı MRG kesitlerinde görülür. Radyolojik bulguların çoğu venöz staza bağlıdır 1 yaşından itibaren serebral kalsifikasyon ve komşu kortekste atrofi izlenebilir (9). Kalsifikasyonlar hem BT'de, hem de gradient eko ya da SWI MRG sekanslarında kolaylıkla gösterilebilir. Kalsifikasyon giral yüzeye paralel, tipik "tramvay izi" belirtisi verir (32) (Resim 5).

Atrofi ve buna bağlı kranial asimetri görülebilir. Kafa tabanında diploe mesafesinde kompensatuar genişleme ve paranasal ve mastoid havalanmalarında artışa neden olabilir. Kemik değişiklikleri en iyi BT ile gösterilir (32). BT ve MRG'da görülen serebral hemisferde derin yerleşimli genişlemiş damarlar, olası genişlemiş derin venöz sistem ile ilişkilendirilmiştir (9). Venöz drenajın yüzeyel sistemden, derin venöz drenajına kayması; etkilenen taraftaki koroid pleksus genişlemesi ve kalsifikasyonuna neden olur (33).

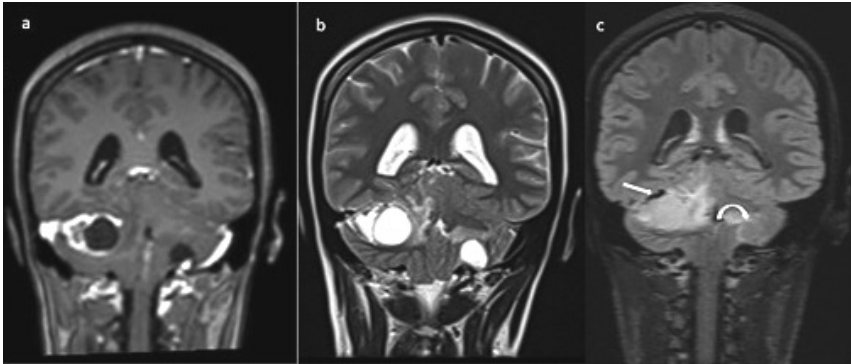


**Resim 5:** Sturge Weber sendromu; sol oksipital lobda, aksial postkontrast T1AG'de a) beyaz çevheri kateden, belirgin, anormal vasküler yapılar ve pial anjiomatozis ile uyumlu leptomeningeal kontrastlanma b) sol lateral ventrikül oksipital hornundaki koroid pleksusta boyut artışı ve asimetrik kontrastlanma (beyaz ok) c) BT'de aynı seviyede kurvilineer kalsifikasyonlar

## VON HIPPEL LINDAU SENDROMU

Von Hippel Lindau (VHL) sendromu; SSS ve böbrek, pankreas, adrenal bezler ve reproduktif organlarda benign ve malign olmak üzere çeşitli tümörlerle karakterize bir hastalıktır. Bir tümör süpresör gen olan VHL geni 3. kromozomda yerleşir ve hastalığın oluşumundan sorumlu tutulur (19). 1/36000 doğumda bir görülmekte olup OD kalıttır (34).

VHL ile en sık ilişkili tümör; beyin, spinal kord ve retina tutabilen hemanjioblastomdur. Serebellum en sık yerleşim gösterdiği yerdir. Kontrastlı BT ve MRG'da mural nodül yoğun kontrast tutulum gösterebilir. Hemanjioblastomlar %40 varan oranda çoklu tutulum mevcuttur. Yaklaşık %60-70'i kistikdir. Solid tümörler daha çok beyin sapında ve infratentorial yerleşim gösterirler. Kistik tümörler sıklıkla küçük (<1.5 cm), pial yüzle temas eden hipervasküler mural nodül içerirler (35). Mural nodüllerde %60 oranında serpentin vasküler yapılar görülebilir (7) (Resim 6).



**Resim 6:** Serebellar hemanjioblastom: koronal görüntülerde sağ ve sol serebellar hemisferde a) postkontrast T1AG'de yoğun kontrastlanma gösteren mural nodülü bulunan kistik kitleler b) bilateral kitle komşuğunda vazojenik ödem c) FLAIR'de sağda yerleşim gösteren kitle komşuluğunda eşlik eden serpentin vasküler yapılar (beyaz ok) ve solda FLAIR'de baskılanma göstermeyen kitle lezyonu (beyaz kıvrık ok)

## KAYNAKLAR

1. Ruggieri M, Polizzi A, Marceca GP, et al. Introduction to phacomatoses (neurocutaneous disorders) in childhood. Child's Nervous System. 2000;36: 2229-68. doi: 10.1007/s00381-020-04758-5.
2. Riccardi vM. Neurofibromatosis: clinical heterogeneity. Curr Probi Cancer.1982;7:1-34. doi: 10.1016/s0147-0272(82)80016-0.
3. Mulvihill JJ. Neurofibromatosis 1 (Recklinghausen disease) and neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis). Ann Intern Med. 1990;113:39-52. doi: 10.7326/0003-4819-113-1-39.
4. Barkovich AJ. Pediatric Neuroimaging. 2nd edn. New York, Raven Press, 1995; 277-320.

### Güncel Radyoloji Çalışmaları III

5. Smirniotopoulos JG, Murphy FM. The phakomatoses. *Am J Neuroradiol.* 1992;13:725-46.
6. Ltoh T, Magnaldi S, White RM, et al. Neurofibromatosis Type 1: The Evolution of Deep Gray and White Matter MR Abnormalities. *AJNR* 1994;15:1513-9.
7. Varghese R, Nandolia K, Saxena S, Syed A, Sharma P. Neurocutaneous syndromes: Imaging of systemic manifestations. *J Med Evid.* 2021;2:147-54. doi: 10.4103/JME.JME\_80\_20.
8. Keleşoğlu KS, Keskin S, Sivri M, et al. Nörofibromatozis tip 1: Kraniyal MRG Bulguları. *Genel Tip Derg.* 2014;24:150-4. doi: 10.15321/GenelTipDer.2014415320.
9. Herron J, Darrah R, Quaghebeur G. Intra-Cranial Manifestations of the Neurocutaneous Syndromes. *Clinical Radiology.* 2000;55:82-98. doi: 10.1053/crad.1999.0328.
10. Rubenstein AE, Huang P, Kugler S, et al. Unidentified signals on magnetic resonance imaging in children with neurofibromatosis. *Neurology* 1988;38:282.
11. Mirowitz SA, Sartor K, Gado M. High-intensity basal ganglia lesions on T 1-weighted MR images in neurofibromatosis. *AJNR* 1989;10:1159-63.
12. Braffman BH, Bilaniuk L T, Zimmerman RA. The central nervous system manifestations of the phakomatoses on MR. *Radial Clin North Am.* 1988;26:773-800.
13. Elster AD. Radiologic screening in neurocutaneous syndromes: strategies and controversies. *AJNR* 1992;13:1078-82.
14. Van Es S, North KN, McHugh K, et al. MRI findings in children with neurofibromatosis type 1: a prospective study. *Pediatr Radiol.*1996;26:478-87.
15. Braffman BH, Bilaniuk LT, Zimmerman RA. MR for central nervous system neoplasia of the phakomatoses. *Semin Roentgenol.* 1990;25:198-217.
16. Tuncel E, Yazıcı Z. Çocuk Hastalıklarında Radyolojik Bulgular. Nobel&Güneş Kitapevi; Bursa; 2002.
17. Saltık S, Dönmezer B, Yüksel E et al. Clinical and cranial magnetic resonance aspects in patients with neurofibromatosis type 1. *Türk Pediatri Arşivi.* 2005; 40: 94-101.
18. Zaroff CM, Isaacs K. Neurocutaneous syndromes: Behavioral features. *Epilepsy & Behavior.* 2005;137:3-142.
19. Bulduk EB, Börcek AÖ. Nörokütanöz Sendromlar-Fakomatozlar Neurocutaneous Syndromes-Phacomatoses. *Türk Nöroşir Derg.* 2017;27(2):131-6.
20. Vogt H. zur Pithologie und pathologishen Anatomic der ver schiedenenidiotie-formen: II. Tuberoze sklerose. *Monatsschr Psychiatr Neuro.* 1908;24:106-50.
21. Roach ES, Sparagana SP. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2004; 19:643-9. doi: 10.1177/08830738040190090301.
22. Baron Y, Barkovich AJ. MR imaging of tuberous sclerosis in neonates and young infants. *AJNR.* 1999; 20:907-16.
23. Evans JC, Curtis J. The radiological appearances of tuberous sclerosis. *BrJ Radiol.* 2000;73:91-8. doi: 10.1259/bjr.73.865.10721329
24. Kalantari BN, Salamon N. Neuroimaging of tuberous sclerosis: Spectrum of pathologic findings and frontiers in imaging. *AJR* 2008;190:W304-9. doi: 10.2214/AJR.07.2928.
25. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114:97-109. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4.
26. Elster AD, Chen MY. MR imaging of Sturge-Weber syndrome: role of gadopentetate dimeglumine and gradient-echo techniques. *AJNR* 1990;1:685-9.
27. Chamberlain MC, Press GA, Hesselink JR. MR imaging and CT in three cases of Sturge-Weber syndrome: prospective comparison. *AJNR* 1989;10:491-6.
28. Haslam R. The nervous system. In: Nelson W, Behrman R, Kliegman R, Arvin A, editors. *Nelson textbook of pediatrics.* Bangalore: Prism Books (W.B. Saunders); 1996. p. 1667-738.
29. Reiser MF. *Magnetic Resonance Tomography.* Springer Verlag. (2007) ISBN:354029354X.
- 30- Wyllie E, Gupta A, Lachhwani DK. *The treatment of epilepsy, principles & practice.* Lippincott Williams & Wilkins. (2006) ISBN:0781749956.



### *Güncel Radyoloji Çalışmaları III*

- 31- Taly AB, Nagaraja D, Shankar SK, et al: Sturge-Weber-Dimitre disease without facial nevus. *Neurology*. 1987;37:1063, doi: 10.1212/wnl.37.6.1063
- 32- Griffiths PD. Sturge-Weber syndrome revisited: the role of neuroradiology. *Neuropediatrics*.1996;27:284-94. doi: 10.1055/s-2007-973796
- 33- Wohlwill FJ, Yakovlev PI. Histopathology of meningo-facial angiomatosis (Sturge-Weber's disease); Report of four cases. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1957;16:341-64. doi: 10.1007/BF03009806
- 34- Binet EF, Kieffer SA, Martin SH, Peterson HO. Orbital dysplasia in neurofibromatosis. *Radiology*. 1969;93:829-33.
- 35- Pont MS, Elster AD. *AJR* 1992;158(6):1193-203. doi:10.2214/ajr.158.6.1590106