

KERNİKTERUS: AKUT MR GÖRÜNTÜLEME BULGULARI Kernicterus: acute MR imaging findings

Abdulkhakim COŞKUN¹, Ali YIKILMAZ², Sefer KUMANDAŞ³, Ali MANAV⁴

Özet

Amaç: Kernikterusun akut dönem kranial manyetik rezonans görüntüleme bulgularını araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Sarılık, ensefalopati ve indirekt hiperbilirubinemi (ortalama 35.9 mg/dL) ile başvuran olan dokuz yenidoğan çalışmaya alınarak 1-10 gün içinde prospektif olarak kranial manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirildi. Patolojik sinyal değişiklikleri özellikle globus pallidusa dikkat edilerek değerlendirildi.

Bulgular: Dokuz olgunun altısında T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme de globus pallidusta değişik derecelerde bilateral, simetrik sinyal artışı izlendi. Bu değişiklikler T2 ağırlıklı görüntülerde izlenmedi. Globus pallidus tutulumu olmayan bir olguda hemoraji ile uyumlu çok sayıda parankimal noktasal odak izlendi. Geriye kalan iki olguda manyetik rezonans görüntüleme tamamen normaldi.

Sonuç: T1 ağırlıklı görüntülerde hiperintens olarak izlenen globus pallidus tutulumu akut kernikterusta sık görülen ve karakteristik bir manyetik rezonans görüntüleme bulgusudur.

Anahtar Kelimeler: Hiperbilirubinemi, Manyetik rezonans görüntüleme, Kernikterus

Abstract

Purpose: To investigate the cranial magnetic resonance imaging findings of kernicterus in the acute stage.

Material And Methods: Nine neonates who admitted with jaundice, encephalopathy and indirect hyperbilirubinemia (mean, 35.9 mg/dL) were prospectively evaluated with cranial magnetic resonance imaging. Pathological signal changes were evaluated paying particular attention to globus pallidus.

Results: Six of nine patients demonstrated bilateral, symmetrical, increased signal intensity in the globus pallidus on T1-weighted imaging in various degrees. These lesions were not apparent on T2-weighted images. In one patient without globus pallidus involvement multiple parenchymal punctate T1 hyperintense lesions consistent with hemorrhage were seen. The magnetic resonance imaging studies of other two patients showed no evidence of abnormality.

Conclusion: The involvement of globus pallidus seen as hyperintense on T1-weighted magnetic resonance imaging, is a common and characteristic finding of acute kernicterus.

Key Words: Hyperbilirubinemia, Magnetic resonance imaging, Kernicterus

Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) kernikterusu değerlendirmede büyük bir katkısı olmuştur. Bugün kernikterus tanısı MRG ile doğrulanabilmektedir. MRG'de bazal ganglion, talamik ve subtalamik tutulum bildirilmekle birlikte en karakteristik görüntüleme bulgusu globus pallidusta (GP) T1A (ağırlıklı) ve T2A görüntülerde izlenen bilateral, simetrik sinyal artışıdır. Ancak

çalışmaların çoğu akut ensefalopatinin ortaya çıkışından aylar ya da yıllar sonra beyin hasarının subakut ya da geç döneminde elde edilen görüntülerin üzerinde durmaktadır. Bütün bu çalışmalar GP'un T2A görüntülerdeki hiperintensitesini vurgulamaktadır. GP'da izlenen değişikliklerin ne kadar erken ortaya çıktığını ya da her olguda görülüp görülmediği tam olarak bilinmemektedir (1-3).

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Radyoloji. Doç.Dr.¹, Araş.Gör.Dr.², Uzm.Dr.⁴,
Pediatrik Nöroloji. Prof.Dr.³.

Geliş tarihi: 3 Kasım 2003

Bu çalışmada akut kernikteruslu dokuz yenidoğanda MRG ile kranial tutulumu değerlendirdik.

MATERYAL VE METOD

Kernikterus tanısı alan yedisi kız, ikisi erkek olmak üzere dokuz yenidoğan çalışmaya alındı. Yaşları 3-7 gün arasında (ortalama 5.8 gün); gestasyonel yaşları 34-40 hafta arasında (ortalama 37.4 hafta) değişmekteydi. Olgular beşi term, dördü preterm olarak, biri dışında normal spontan vajinal yolla doğmuştu. Bir olgu ise uzamış membran rüptürüne bağlı olarak sezaryan ameliyatı ile doğmuştu. Sarılığı olan tüm bu yenidoğanlar hastanemize sevkedilmişti ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Olguların tamamında birinci ve beşinci dakika Apgar skorları normaldi ve asfiksi öyküsü yoktu.

Bu çalışma Erciyes Üniveristesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde gerçekleştirildi. Tüm olguların ebeveynlerine çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı bir izin alındı.

Tüm infantların bir nöropediatrist ve neonatolog tarafından nörolojik muayenesi yapıldı. Bilirubin düzeyleri için kan örnekleri alındıktan sonra tüm infantlara acil olarak kan değişimi ve fototerapi tedavileri uygulandı. İndirek bilirubin tepe değerleri 30-57 mg/dL (ortalama 35.9 mg/dL) arasında değişmekteydi. Kranial MRG tetkiki ensefalopatinin klinik olarak başlangıcından itibaren 1-10 gün (ort.4.8 gün) sonra, 1.5 T klinik MR cihazı ile (Philips Gyroscan, Best, the Netherlands) sedasyon altında gerçekleştirildi.

Aksiyel, sagittal ve koronal T1A spin eko (TR: 550 msec; TE: 14 msec) ve T2A turbo spin eko (TR: 2000 msec; TE: 100 msec) ve aksiyel FLAIR (TR: 4700 msec; TE: 100 msec; IT: 2000 msec) görüntüleri elde olundu. MRG tetkiki hastaların vital durumu taşıma için uygun hale gelince yapıldı. Her hasta yanında sürekli bulunan bir doktor tarafından sedatize edildi, taşındı ve monitörize edildi. Görüntüleme işlemi sırasında tüm hastalar hareketsizliği sağlamak ve vücut ısısını sabit tutmak için battaniyeye sarıldı.

MR görüntüleri nörolojik manifestasyonlar ve bilirubin düzeylerinden haberdar olmayan iki deneyimli radyolog tarafından birbirinden bağımsız olarak değerlendirildi. Tüm beyin alanları ve bazal ganglionlar herhangi bir patolojik sinyal değişikliğini belirlemek için gözden geçirildi ve patolojik sinyal değişiklikleri tutulum olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Tüm hastalarda sarılık vardı ve ana klinik bulgular sıklık sırasına göre yetersiz beslenme (n=6), letarji (n=4), hipertoni (n=2), havale (n=1), hipoaktivite (n=1) ve yüksek tonlu ağlama (n=1) idi. Bir hastada Rh uygunsuzluğu ve başka bir hastada ABO uygunsuzluğu saptandı (Tablo I).

Her iki radyoloğun MRG değerlendirmesi birbirinden farklılık göstermedi. Dokuz hastanın altısında (%67) T1A görüntülerde GP'da değişik derecelerde bilateral, simetrik, anormal artmış sinyal intensitesi vardı. Bu lezyonlar T2A görüntülerde izlenmiyordu (Resim 1). GP tutulumu olmayan bir hastada (no. 4) hemoraji ile uyumlu

Tablo I. Çalışma grubunun klinik ve MRG bulguları

Olgu no. ve cinsiyet	Başvuru yaşı (gün)	MRG sırasındaki yaş (gün)	Matürite (hafta)	Tepe indirek bilirubin düzeyi (mg/dL)	Klinik bulgular	Globus pallidus tutulumu
1. K	4	6	T (38)	35	Sarılık, letarji, Rh uygunsuzluğu	+
2. K	7	11	P (35)	35	Sarılık, yüksek tonda ağlama, hipoaktivite, hipertoni, yetersiz beslenme, ABO uygunsuzluğu	+
3. K	6	12	T (40)	32	Sarılık, yetersiz beslenme	+
4. K	7	8	P (36)	33	Sarılık, yetersiz beslenme, letarji	- *
5. K	7	8	P (34)	33	Sarılık, letarji, hipotoni	-
6. E	5	15	T (39)	36	Sarılık, yetersiz beslenme, hipertoni	+
7. K	7	17	P (36)	30	Sarılık, yetersiz beslenme	-
8. K	3	5	T (40)	57	Sarılık, letarji, havale	+
9. E	6	13	T (39)	32	Sarılık, yetersiz beslenme	+

* Parankimal hemoraji ile uyumlu noktasal görünümler izlendi.

E: Erkek, K: Kız, T: term, P: preterm

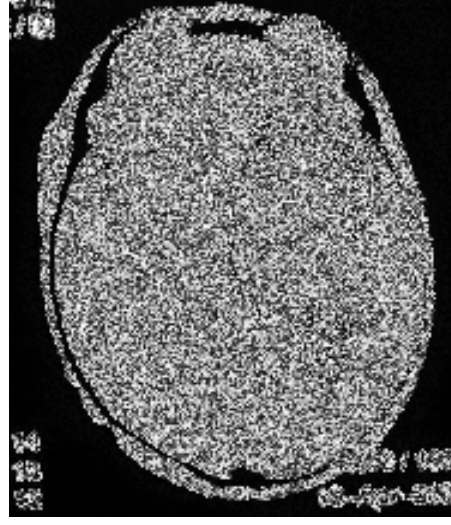
Tablo II. Literatürde akut dönemde MRG yapılan kernikteruslu olguların gözden geçirilmesi

Yazar ve yayınlanma yılı	No.	MRG sırasındaki yaş (gün)	T1A Globus pallidus hiperintensitesi	T2A Globus pallidus hiperintensitesi
Penn et al. 1994	1	8	+	+
Martich-Kriss et al. 1995	2	18	-	+
Harris et al. 2001	3	5	+	-
	4	9	-	-
	5	9	-	-
	6	21	-	-

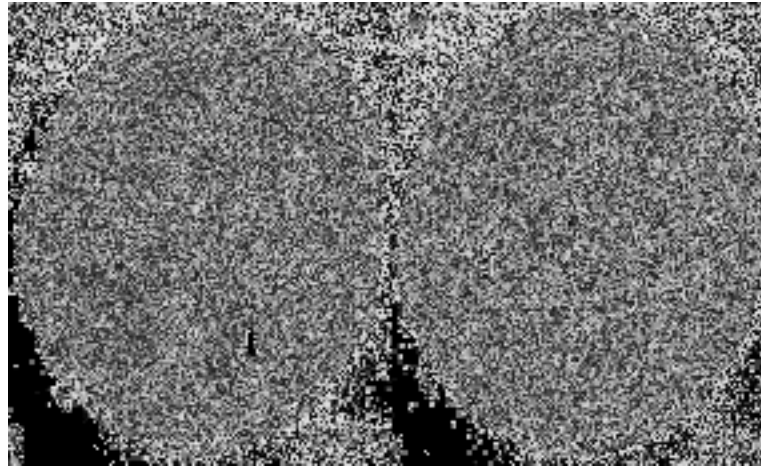
T1A görüntülerde hiperintens çok sayıda noktasal olarak değerlendirilen beyin parankimine dağılmış



Resim 1 A. Bazal ganglion düzeyinden alınan aksiyel T1A MR görüntüsünde bilateral, simetrik, hiperintens GP tutulumu izlenmekte.



Resim 1 B. Aynı düzeyden alınan T2A görüntüde GP'da anormal sinyal değişikliği izlenmiyor.



Resim 2. Centrum semiovale düzeyinden alınan ardışık aksiyel T1A görüntülerde hemoraji ile uyumlu hiperintens odaklar (oklar) izleniyor.

lezyon izlendi (Resim 2). Geriye kalan iki hastanın MRG'leri tamamen normaldi. Klinik ve MRG bulguları Tablo I'de özetlendi.

TARTIŞMA

Kernikterus beyin hücrelerinde serbest bilirubin depolanması ile sonuçlanan nörolojik bir

sendromdur. Serbest bilirubinün sitotoksik etkisi ile oluşan histopatolojik değişiklikler etkilenen nöronların harabiyeti ve dez-kolorasyonudur. Nöropatolojik çalışmalarda GP, sub-talamik nükleus ve hipokampus en sık etkilenen bölgeler iken serebral korteks, beyaz cevher, mezensefalun ve beyin sapı korunmaktadır. Talamus, striatum, substansia nigra, serebellar nükleuslar ve çeşitli kranial sinirler gibi diğer yapılar da tutulabilir. En

karakteristik nöropatolojik lezyon paterni simetrik ve seçici olarak GP tutulumudur (4, 5). Seçici tutulumun nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Kernikterus santral sinir sisteminin çeşitli bölgelerini etkilemekle birlikte, sadece GP MRG'de dikkate değer bir şekilde belirgin sinyal değişikliğine yol açmaktadır (6).

Geç dönemde, kernikterusun en sık rapor edilen ve en karakteristik MRG bulgusu GP'da T2A görüntülerde hiperintens olarak izlenen lezyonlardır. MRG ile GP'un posteromedial kısmının tutulumunun kernikterusa daha hassas olduğu gösterilmiştir (7). Talamus ve subtalamik nükleusta da sinyal değişiklikleri bildirilmiştir (8-10). Ancak akut dönemdeki hastaları içeren çalışma grubumuzda GP'ta herhangi bir bölge seçiciliği ya da talamik veya subtalamik tutulum gözlenmedi.

GP'da T1A görüntülerde izlenen hiperintens sinyal değişikliğinin nedeni ve neden her hastada görülmediği kesin olarak bilinmemektedir. Ancak bilirubinün nöronlara yaptığı toksik etki kadar stresörlere intrinsik duyarlılık da büyük önem taşımaktadır (11). Bilirubinün toksik etkilerini arttıran durumlar düşük doğum ağırlığı, hipotermi, hipoalbuminemi, anoksi, asidoz ve enfeksiyondur (12). Çalışmamıza üç olguda GP tutulumu izlenmedi. Kronik dönemde yapılan çalışmalarda ağır nörolojik sekeli olan ve MRG'de patolojik bulgu izlenmeyen kernikteruslu olgular bildirilmiştir (6). Bu nedenle, GP tutulumu izlenmeyen üç olguda direnç mekanizmalarının daha güçlü olduğu ya da beyinde oluşan hasarın MRG ile tespit edilebilme sınırının altında kaldığı düşünülebilir. İleri sürülen bir diğer teori hasarlı nöronların tamamen ölmesi ile MRG'de izlenen anormal sinyal değişikliklerinin kaybolduğudur (13).

GP'da T1A hiperintens lezyonlar aşfiksi, karaciğer hastalıkları, nörofibromatozis, total parenteral nutrisyon ve metastatik melanomda bildirilmiştir (14-17). Ancak bu hastalıkların kernikterustan ayırımında klinik bulgular genellikle yardımcıdır.

Kernikterus tanısı geleneksel olarak klinik bulgular

temel alınarak konulmaktadır. Ancak son yıllarda, fototerapi ve kan değişimi ile hiperbilirubinemiye kontrol altına almaya yönelen gelişmiş ve agresif tedavi yöntemleri kernikterusun tanısız klinik bulgularını hemen tamamen ortadan kaldırmıştır. Kernikteruslu yenidoğanların %10'unda akut ensefalopati gelişmemektedir ve tanı güçleşmektedir (18). Bu yüzden akut kernikterusun karakteristik MRG özelliklerini yakından tanınması, erken tanı için katkı sağlayabilir. Ancak kernikterusun akut MRG bulgularını tarifleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (13, 19, 20). Ayrıca, klinik gidişat ve nörolojik sonuçlarla akut MRG bulguları arasındaki ilişki kapsamlı çalışmalarla araştırılmamıştır.

Ulaşılabilen literatürde akut dönem MRG bulguları ile ilgili bir kaç adet olgu bulunmaktadır (Tablo II) (13, 19, 20). Kernikterusun akut MRG bulguları ilk defa Penn ve ark. tarafından sekiz günlük bir infantta yayınlandı (19). Bu olgu aynı zamanda kernikterusa bağlı gelişen beyin hasarını gösteren ilk MRG çalışmasıydı. Çalışmalarında; T1A görüntülerde GP, internal kapsül ve talamusta hiperintens lezyonlar izlendi. Sekiz gün sonra yapılan MRG tetkikinde hipokampüste de T1A görüntülerde anormal sinyal artışı ortaya çıktı. Tariflenen alanlarda T2A görüntülerde, normalde sinyal artışı izlenen alanlar nedeniyle güçlükle farkedilen sinyal artışları gözlemlendi. T2A görüntülerde en önemli bulgu GP, internal kapsül ve anterior talamusta demarkasyonun kaybı idi. Bu olgunun MRG bulguları çalışmamızdaki bulgulardan yaygın tutulum göstermesi ve T2A görüntülerde patolojik sinyal artışı gözlenmesi ile farklılık gösteriyordu. Çalışmamızda GP'da T2 sinyal anormalliği ve demarkasyon kaybı gözlenmedi.

Harris ve ark. yaşları 5-21 gün arasında değişen kernikteruslu 4 olgunun akut MRG bulgularını rapor ettiler (13). Dört olgunun birinde GP'da T1A görüntülerde hiperintensite izlenmiştir. Bu olgunun 3-24 ay içerisinde yapılan takiplerinde MRG'de hiperintens lezyonlar kayboldu ve olgu normal bir nörolojik gelişim göstermiştir. Bu çalışma T1 hiperintens GP lezyonlarının düzeldiğini gösteren

ilk çalışmaydı. Sonuç olarak yazarlar bu hiperintens lezyonların uzun dönem prognozu etkilemeyen geçici bir fenomen olduğunu öne sürmüşlerdir. Ancak kesin bir yargıya varmak için olgu sayısının yetersiz olduğu aşikardır.

Martich-Kriss ve ark. nörolojik sekeli olan kernikteruslu bir infantın bir yıllık takip sonuçlarını bildirdiler (20). İlk MRG incelemesi 18 günlükken yapılmıştı ve T2A görüntülerde bilateral hiperintens olarak izlenen GP lezyonları vardı. Altıncı ay ve birinci yıl MRG incelemelerinde de aynı bulgu sebat etti.

Akut dönemde T1 sinyal artışı gösteren kernikteruslu olgularla kronik dönem T2 hiperintens sinyal değişiklikleri arasında herhangi bir ilişkinin varlığı, ve aynı zamanda akut dönemde GP'da izlenen T1 hiperintens sinyal değişikliğinin nöroklirik prognostik değerinin belirlenmesi için ilave çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, karakteristik T2 hiperintens GP tutulumunun iyi bilindiği kronik dönem kernikterustan farklı olarak, akut kernikterusta GP tutulumu T1A görüntülerde hiperintens olarak izlenmektedir. Bu MR görünümü akut kernikterusun sık görülen ve karakteristik bir bulgusudur.

KAYNAKLAR

1. Barkovich AJ. *Pediatric Neuroimaging* (3 rd ed.). Williams and Wilkins, Philadelphia 2000, pp 209-211.
2. Maisels MJ. Jaundice. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG (eds), *Neoanatology. Pathophysiology and management of the newborn* (5th ed). Williams and Wilkins, Philadelphia 1999, pp 794-795.
3. Newman TB, Maisels MJ. Magnetic resonance imaging and kernicterus. *Pediatrics* 2002; 109:555.
4. Turkel SB, Miller CA, Guttenberg ME, Moynes DR, Hodgman JE. A clinical pathologic reappraisal of kernicterus. *Pediatrics* 1982; 69:267-272.
5. Kim MH, Yoon JJ, Sher J, Brown AK. Lack of predictive indices in kernicterus: A comparison of clinical and pathologic factors in infant with or without kernicterus. *Pediatrics* 1980; 66:852-858.
6. Yılmaz Y, Alper G, Kiliçorlu G, Çelik L, Karadeniz L, Degirmenci-Yılmaz S. MR imaging findings in patients with severe neonatal indirect hyperbilirubinemia. *J Child Neurol* 2001; 16:452-455.
7. Yokochi K. Magnetic resonance imaging in children with kernicterus. *Acta Pediatr* 1995; 84:937-939.
8. Sugama S, Soeda, Eto Y. Magnetic resonance imaging in three children with kernicterus. *Pediatr Neurol* 2001; 25:328-331.
9. Yılmaz Y, Ekinci G. Thalamic involvement in a patient with kernicterus. *Eur Radiol* 2002; 12:1837-1839.
10. Steinborn M, Seelos KC, Heuck A, von Voss H, Reiser M. MR findings in a patient with Kernicterus. *Eur Radiol* 1999; 9:1913-1915.
11. Johnston MV, Hoon AH. Possible mechanisms in infants for selective basal ganglia damage from asphyxia, kernicterus, or mitochondrial encephalopathies. *J Child Neurol* 2000; 15:588-591.
12. Hansen TWR, Bratlid D. Bilirubin and bilirubin toxicity. *Acta Pediatr Scand* 1986; 75:513-522.
13. Harris MC, Bernbaum JC, Polin JR, Zimmerman R, Polin RA. Developmental follow-up of breastfed term and near-term infants with marked hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2001; 107:1075-1080.
14. Mirowitz SA, Sartor K, Gado M. High-intensity basal ganglia lesions on T1-weighted images in neurofibromatosis. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154:369-373.
15. Mirowitz SA, Westrich TJ, Hirsch JD. Hyperintense basal ganglia on T1-weighted MR images in patients receiving parenteral nutrition. *Radiology* 1991; 181:117-120.
16. Gomori JM, Grossman RI, Shields JA, Augsburg JJ, Joseph PM, DeSimeone D. Choroidal melanomas: correlation of NMR spectroscopy and MR imaging. *Radiology* 1986; 158:443-445.
17. Coskun A, Lequin M, Segal M, Vigneron DB,

- Ferriero DM, Barkovich AJ. Quantitative analysis of MR images in asphyxiated neonates: correlation with neurodevelopmental outcome. AJNR Am J Neuroradiol 2001; 22:400-405.*
18. *Johnson WH, Angara V, Baumal R, et al. Erythroblastosis fetalis and hyperbilirubinemia, a five-year follow-up with neurological, psychological, and audiological evaluation. Pediatrics 1967; 39:88-92.*
19. *Penn AA, Enzmann DR, Hahn JS, Stevenson DK: Kernicterus in a full term infant. Pediatrics 1994; 93:1003-1006.*
20. *Martich-Kriss V, Koliaş SS, Ball WS: MR findings in kernicterus. AJNR Am J Neuroradiol 1995; 16:819-821.*