

# Van Der Knaap Hastalığı: MRG ve MRS Bulguları ile Bir Olgu Sunumu

VAN DER KNAAP DISEASE: A CASE REPORT WITH MRI AND MRS FINDINGS

Dr. Ayca ÜNALP,<sup>a</sup> Dr. Nedret URAN ŞAHİN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Nörolojisi Kliniği, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastahkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İZMİR

## Özet

Van der Knaap hastalığı, megalensefalik lökoensefalopati ve subkortikal kistlerle karakterize, nadir rastlanan ve son yıllarda tanımlanmış olan bir antidedir. Bu yazıda Van der Knaap hastalığı tanı kriterlerine uyan 3.5 yaşında bir erkek olgunun manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) bulguları tartışılmıştır. Hasta ilk kez 1.5 yaşındayken başın büyük olması yakınması ile çocuk nörolojisi polikliniğimize getirilmişti. Fizik muayenesinde makrosefali dışında patoloji yoktu. On beş aylıkken yürümeye başlayan olgunun tek kelimeler çıkarabildiği öğrenildi. Olgunun yapılan MRG'inde T2 ağırlıklı kesitlerde diffüz beyaz cevher hiperintensitesi, volüm artışı ile birlikte temporal subkortikal kistler, MRS'da ise N-asetil aspartat / kreatinin oranının (NAA/cr) azalması saptanmıştı. Megalensefali yapan diğer nörodegeneratif hastalıklarla ayırt etmek için yapılan CPK, idrar-kan aminoasit kromatografisi, idrar organik asitleri normaldi. Hastanın ilk başvurusunda makrosefali ve MRG bulgularına rağmen nörolojik muayene bulguları normale yakın olup 2 yıllık izlemi sırasında mental fonksiyonlarının önemli ölçüde korunurken spastik tetraparezi ve motor fonksiyon kaybının geliştiği saptandı. Bu klinik bulgular ve MRG-MRS verileri sonucunda hastaya Van der Knaap hastalığı tanısı konuldu. Sonuçta tanısı klinik bulgular ve nörogörüntüleme yöntemleri ile konulabilen, genetik geçişli olan Van der Knaap lökoensefalopatısının makrosefalisi olan nöromotor gelişimi normal ya da normale yakın, yavaş ilerleyici nörolojik bulguları olan olgular da düşünülerek görüntülemenin beyin MRG ve MRS şeklinde yapılması gerektiği vurgulanmak istendi.

**Anahtar Kelimeler:** Manyetik rezonans görüntüleme; çocuk; manyetik rezonans spektroskopisi; nörodegeneratif hastalık

## Abstract

Van der Knaap disease is characterized by infantile onset megalencephaly and cerebral leucoencephalopathy with subcortical cysts; it was first defined in 1995. Patients have normal or near-normal neurological development in early childhood; however slowly-progressing ataxia and spasticity are observed years after the disease onset. We present, in this study, cranial MR imaging (MRI) and MR spectroscopy (MRS) findings of a 3.5 year; old boy as a new Van der Knaap disease patient. Patient had been presented to neurosurgery department with head enlargement complaint when he was 1.5 year old. Physical examination was normal except for macrocephaly and hyperactive DTRs. The patient's history revealed that he had been delivered via vaginal route as a term baby; had not been asphyxiated; had walked and started speaking individual words at 15 months of age. His parents have made a consanguineal marriage; however the parents and patient's two sisters (who are 3 and 8 years old) are healthy. For differentiation other megalencephalic neurodegenerative diseases laboratory tests performed and CPK, urine-blood amino acid chromatography, urine organic acids were found to be normal. Cranial MRI revealed increased hemispheric white matter volume, diffuse T2 hyperintensity, T1 hypointensity and anterior temporal subcortical cysts. N-acetyl aspartat / creatinin ratio (NAA/cr) was found to be decreased with MRS. In this study, we aimed to emphasize the necessity of considering Van der Knaap disease among differential diagnoses and performing a cranial MRI in macrocephalic patients with normal or near-normal neurological development but slowly-progressing neurological findings.

**Key Words:** Magnetic resonance imaging; child; magnetic resonance spectroscopy; neurodegenerative diseases

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2007, 16:202-205

**V**an der Knaap lökoensefalopatısı infantil başlangıçlı megalensefali ve serebral lökoensefalopati ile karakterize, 1995

yılında tanımlanan bir hastalıktır. Bu olgularda megalensefali ve şiddetli beyaz cevher tutulumuna rağmen başlangıç nörolojik muayene bulguları normal ya da normale yakın bulunmuştur. İlerleyen yıllarda yavaş ilerleyici ataksi ve spastisite gelişmiştir.<sup>1</sup> Çalışmamızda Van der Knaap hastalığı tanı kriterlerine uyan, makrosefali nedeniyle getirilen 1.5 yaşındaki bir erkek olguda beyin MR görüntüleme (MRG) ve MR spektroskopisi (MRS) verileri sunulmaktadır.

Geliş Tarihi/Received: 20.10.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 15.04.2007

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Ayca ÜNALP  
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastahkları ve Cerrahisi  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Çocuk Nörolojisi Kliniği, İZMİR  
aycanunalp@mynet.com

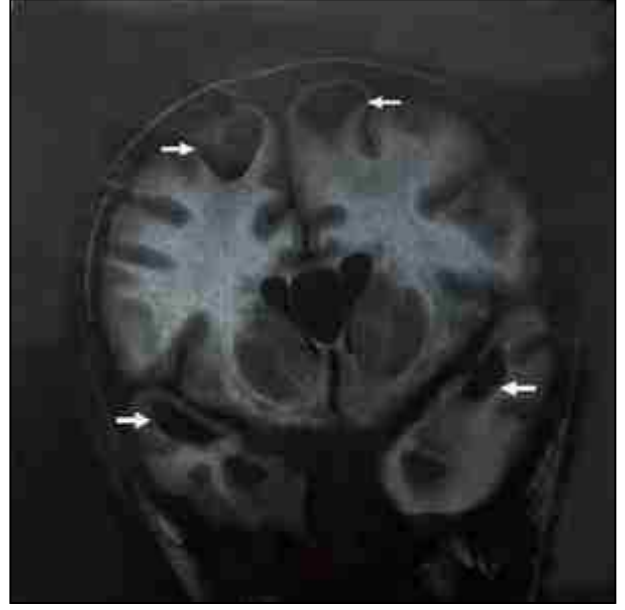
Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

### Olgu Sunumu

Bir buçuk yaşında erkek olgu baş büyüklüğü şikayetiyle çocuk nörolojisi polikliniğimize getirildi. Daha önce beyin cerrahisi polikliniğine götürülen olgunun yapılan beyin bilgisayarlı görüntülemesinde beyaz cevherde belirgin yoğunluk azalması saptanmıştı. Fizik muayenesinde makrosefali ve DTR'lerinin canlı olması haricinde patoloji yoktu. Özgeçmişinden normal spontan vajinal yol ile miadında doğduğu, asfiksi öyküsü olmadığı, 15 aylıkken yürüdüğü ve tek kelimeler çıkarmaya başladığı öğrenildi. Soygeçmişinden aralarında 2. derece akrabalık bulunan, sağlıklı anne babanın 3. çocuğu olduğu, 3 yaşında ve 8 yaşında 2 kız kardeşinin sağlıklı olduğu öğrenildi. Ailede makrosefali ve nörolojik hastalık öyküsü yoktu. Laboratuvar incelemelerinden rutin biokimyasal incelemeleri, CPK, LDH, idrar-kan amino asit kromatografisi, idrar organik asitleri ve aril sülfataz-A düzeyi normaldi. Olgunun beyin MRG'inde hemisferik beyaz cevherde volüm artışı, T2 ağırlıklı kesitlerde diffüz hiperintensite, T1 ağırlıklı kesitlerde hipointensite ve anterior temporal subkortikal kistler saptandı (Resim 1, 2). Beyin MRS ile NAA/kreatinin oranında azalma belirlendi (Resim 3). Hastanın izleminde yavaş progresif motor ve



**Resim 1.** Beyin MRG'inde hemisferik beyaz cevherde volüm artışı, T2 ağırlıklı kesitlerde diffüz hiperintensite görülmektedir.



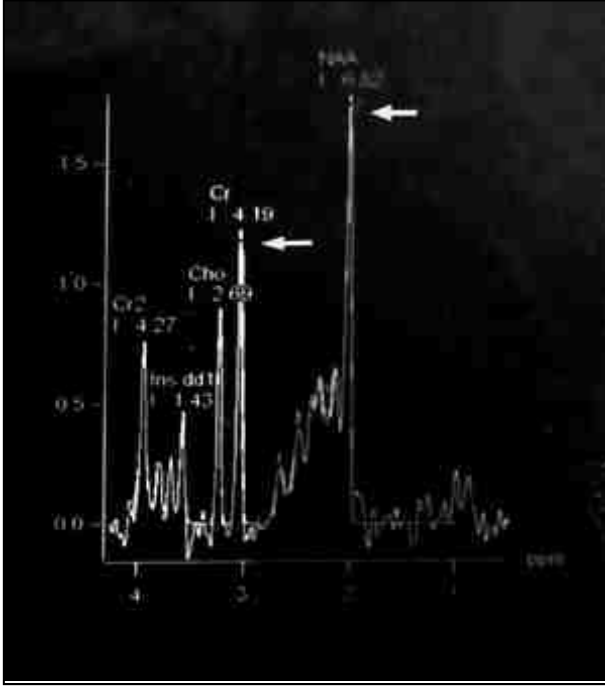
**Resim 2.** Axial, Beyin MR görüntüleme anterior temporal subkortikal kistleri göstermektedir.

mental retardasyon gelişti. Şu anda 3.5 yaşında olan hastanın yürüme, oturma ve konuşma fonksiyonlarında kayıp mevcut olup spastik tetraparezisi vardır. Hastamızda klinik bulgular ve nöroradyolojik bulgular ışığı altında Van der Knaap hastalığı tanısı konulmuş ve genetik inceleme yapılması planlanmıştır.

### Tartışma

Van der Knaap lökoensefalopatisi klinik ve MRG bulgularına dayanılarak tanımlanır. Ayırt edici özelliği şiddetli beyaz cevher tutulumuna rağmen fonksiyonel bozulmanın çok yavaş ilerleyici olmasıdır. Anne babada kan bağı sıklığı ve aynı ailede birden fazla kişide görülebilmesi nedeniyle otozomal resesif kalıtım düşünülmektedir.<sup>1</sup> Hastamız makrosefali ile birlikte normale yakın bir nörolojik gelişime sahip iken yavaş ilerleyici mental-motor fonksiyonlarının kaybının olması, beyin MRG ve MRS bulguları ile Van der Knaap hastalığı tanı kriterlerine uymaktadır.

Beyaz cevherde volüm artışı ve megalensefali yapan hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bunlar Canavan hastalığı, Alexander hastalığı, L-2 hidroksiglutarik asidüri ve konjenital müsküler distrofilerdir. Bunlardan Canavan hastalığı talamus



**Resim 3.** MR spektro görüntüsü ile NAA/kreatinin oranında azalma olduğu saptandı.

ve globus pallidus tutulumunun olmaması, temporal kistlerin varlığı, MRS'da NAA artışının olmaması, başlangıç nörolojik bulgularının normal olması ile ayırt edilmiştir.<sup>2</sup> Alexander hastalığında görülen hidrosefali, kaudat nukleus ve talamus tutulumu, periventriküler kontrast tutulumu gibi tipik bulgular hastamızda yoktu.<sup>3</sup> Alexander hastalığında MRG ve klinik bulguları hızlı ilerleyicidir.<sup>4</sup> Van der Knaap hastalığında ise demiyelinizasyonun gelişmesi daha yavaştır. Konjenital mükümler distrofinin bir varyantı ve L-2 hidrok-siglutarik asidüri CPK'nın normal olması, temporal lobların subkortikal beyaz cevherinde kistlerin varlığı, idrar organik asitlerinin normal olması ve subdural effüzyonun olmaması ile dışlandı.

Hastamızda literatürle uyumlu olarak NAA/kreatinin oranının azalmış olduğu gösterildi.<sup>1</sup> NAA nöron ve aksonlarda yerleşir, NAA azalması nöronal zedelenme ve astrogliozis için bir belirleyici olarak sayılmaktadır.<sup>5</sup> Van der Knaap lökoensefalopatisinde başlangıçta normal iken daha sonra azalma eğiliminde olan NAA/kreatinin oranı ilerleyen yaşlarda sekonder serebral hasar geliştiğini göstermektedir. Morita ve ark. van der

Knaap hastalığı olan bir olgularında MRS bulgularına göre demiyelinizasyonun diğer lökodistrofilere göre çok aktif olmadığını bildirdiler.<sup>6</sup>

Hastalığın akraba evliliği olan ailelerde daha sık görülmesi otozomal resesif kalıtım olduğunu düşündürmüştür. Yapılan çalışmalarda 22qtel kromozomu üzerinde MLC1 adı verilen ve membran proteinlerini kodlayan bir genin mutasyonlarının hastalığa yol açtığı gösterilmiştir.<sup>7,8</sup> Hastamız için de genetik inceleme yapılması planlanmış ve aileye bu konuda gerekli bilgi verilmiştir.

Hastalığın temelinde yatan patoloji kesin olarak bilinmemekte ancak miyelin lamellerinin arasında vakuol oluşumu, demiyelinizasyon/dismiyelinizasyon ve ekstrasellüler mesafenin artması gibi bazı teoriler öne sürülmektedir.<sup>9</sup> Gelal ve ark. 8 olgudan oluşan serilerinde diffüzyon MR bulgularına dayanarak, hastalığın temelinde miyelin vakuolizasyonu yanısıra diffüzyon hızını arttıracak bir etken, örneğin ekstrasellüler mesafede genişleme olabileceğini öne sürdüler.<sup>10</sup>

Nöromotor gelişimi normal ya da normale yakın, yavaş ilerleyici nörolojik bulgular ve makrosefali olan olgularda Van der Knaap lökoensefalopatisinin düşünülerek beyin MRG ve MRS yapılması gerektiği, kesin tanı konulmasının aileye genetik danışma verilebilmesi açısından önemi vurgulanmak istendi.

#### KAYNAKLAR

1. Van der Knaap MS, Barth PG, Stroink H, et al. Leukoencephalopathy with swelling and a discrepantly mild clinical course in eight children. *Ann Neurol* 1995;37:324-34.
2. Brismar J, Brismar G, Gascon G, Ozand P. Canavan disease: CT and MR imaging of the brain. *AJNR* 1990;11;805-10.
3. Pridmore CL, Baraitser M, Harding B, et al. Alexander's disease: clues to diagnosis. *J Child Neurol* 1993;8;134-44.
4. Imamura A, Orii KE, Mizuno S, Hoshi H, Kondo T. MR imaging and H-MR spectroscopy in a case of juvenile Alexander disease. *Brain Dev* 2002;24;723-6.
5. Barkovich AJ. *Pediatric neuroimaging*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia. PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.p.13-69.
6. Morita H, Imamura A, Matsuo N, et al. MR imaging and H-MR spectroscopy of a case of van der Knaap disease. *Brain Dev* 2006;28:466-69.

7. Leegwater PA, Yuan BQ, van der Steen J, et al. Mutations of MLC1 ( KIAA0027), encoding a putative membrane protein, cause megalencephalic leucoencephalopathy with subcortical cysts. *Am J Hum Genet* 2001;68:831-8.
8. Topcu M, Gartioux C, Ribierre F. Vacuoliting megalencephalic leucoencephalopathy with subcortical cysts, mapped to chromosome 22qtel. *Am J Hum Genet* 2000;66:733-9.
9. Harbord MG, Harden A, Harding B, Brett EM, Baraitser M. Megalencephaly with dysmyelination, spasticity, ataxia, seizures and distinctive neurophysiological findings in two sblings. *Neuropediatrics* 1990;21:164-8.
10. Gelal F, Apaydın M, Çallı C, Erdem G, Varer M, Uluç E. Van der Knaap lökoensefalopatisi: BT, MRG, MR spektoskopi ve difüzyon MR bulguları. *Tamsal ve Girişimsel Radyoloji* 2001;7:446-51.