

Van der Knaap Lökoensefalopatisi

Van der Knaap Leukoencephalopathy: Case Report

Dr. Murat ANIL,^a
Dr. Gülşen DİZDARER,^a
Dr. Semra ŞEN,^a
Dr. Alkan BAL,^a
Dr. Mehmet TAŞTAN,^a
Dr. Nejat AKSU^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
İzmir Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 16.05.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 09.07.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Murat ANIL
İzmir Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
muratanil1969@hotmail.com

ÖZET Van der Knaap lökoensefalopatisi nadir görülen bir hastalık olup, erken başlangıçlı makrosefali, hafif motor gelişme geriliği, ataksi, spastisite ve geç başlangıçlı hafif mental bozulma ile karakterizedir. Kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) supratentoryal beyaz cevherde hacim ve yaygın patolojik sinyal artışı ile temporal yerleşimli kistler saptanmaktadır. Ancak manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) bulguları normaldir. Bu makalede Van der Knaap lökoensefalopatisi tanısı alan olgu nadir görülmesi ve megalensefali yapan diğer nörodejeneratif hastalıklardan farklılıklarının vurgulanması amacıyla sunulmuştur. Dört aylıktan itibaren makrosefalisi nedeni ile izlendiği bildirilen beş yaşındaki kız olgu nöbet geçirme yakınması ile kliniğimize başvurdu. Başvurusunda hafif mental gerilik, dizartri, alt ekstremitelerde spastisite, Romberg testi pozitifliği ve ataksi saptandı. Olgunun MRG bulgularının Van der Knaap lökoensefalopatisi ile uyumlu olduğu görüldü. Megalensefali yapan diğer nörometabolik hastalıklar açısından yapılan kan ve idrar analizleri ile MRS tetkiki normal olarak değerlendirildi. Sonuç olarak, bu hastalıkta tanı makrosefali, yavaş ilerleyen nöromotor gerilik ve tipik MRG bulguları ile konmaktadır. Megalensefali yapan diğer nörodejeneratif hastalıklardan ayırt etmek için kan ve idrarda metabolik hastalık tarama testleri ile MRS'nin normal olduğunun gösterilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nörodejeneratif hastalıklar; manyetik rezonans görüntüleme; manyetik rezonans spektroskopisi; çocuk

ABSTRACT Van der Knaap leukoencephalopathy is a rare disorder, which is characterized by early-onset macrocephaly, mild motor developmental delay, ataxia, spasticity and late-onset mild mental deterioration. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) reveals increased volume in supratentorial white matter, diffuse abnormality in signal intensity and cysts in temporal areas. However, magnetic resonance spectroscopic (MRS) findings are normal. We aimed to report a case with Van der Knaap leukoencephalopathy because of its rarity and to emphasize the differences from other neurodegenerative disorders with megalencephaly. A five years old girl who had followed since four months old for macrocephaly was admitted to our clinic with seizure. On admission, mild mental developmental delay, dysarthric speech, spasticity on lower extremities, positive Romberg sign and ataxia were determined. Her MRI findings were in consistent with Van der Knaap leukoencephalopathy. To differentiate from other neurometabolic disorders with megalencephaly, her blood and urine analyses and MRS results were normal. In conclusion, the diagnosis of this disorder is established by macrocephaly, slowly progressive neuromotor deterioration and typical MRI findings. Metabolic tests in blood and urine and MRS should be normal for differential diagnosis from other neurodegenerative disorders with megalencephaly.

Key Words: Neurodegenerative diseases; magnetic resonance imaging; magnetic resonance spectroscopy; child

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2010;19(1):66-9

Van der Knaap hastalığı, beyaz cevherin kistik dejenerasyonu ile seyreden yaygın lökoensefalopati ile karakterize bir hastalıktır. Hint kökenlilerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Otozomal resesif

geçişli olup, hastaların %56.5'inde akraba evliliği veya kardeş öyküsü saptanmaktadır.¹ İlk kez Van der Knaap tarafından tariflenen bu hastalığın 22qtel kromozomunda bulunan MLC1 genindeki mutasyonlara bağlı ortaya çıktığı bildirilmiştir.² Başlangıç yakınması genellikle yürümede gecikmedir. Motor gelişimde ılımlı gerilik, makrosefali, yavaş ilerleyen ataksi, spastisite ve ılımlı mental retardasyon hastalığın tipik klinik bulgularıdır. Hastaların çoğu 8-10 yıl içerisinde tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelmektedir.^{1,3}

Bu makalede, beş yaşında Van der Knaap lökoensefalopatisi tanısı alan bir olgu nadir görülmesi nedeni ile sunulmuş olup, bu hastalığın megalensefali yapan diğer nörodejeneratif hastalıklardan ayırıcı tanısının vurgulanması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

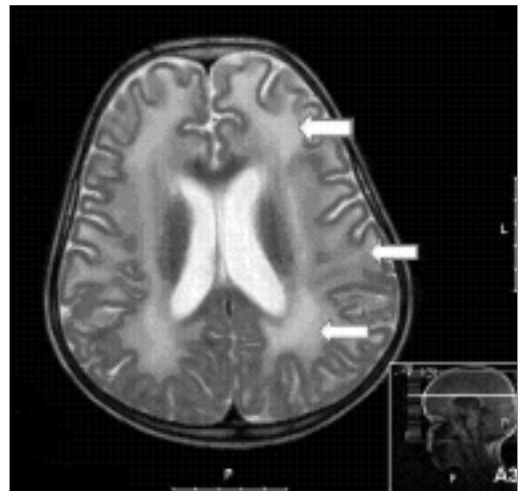
Baş çevresinin normalden fazla büyümesi nedeni ile dört aylıktan itibaren bir başka merkezde izlendiği bildirilen ve bir yıl önce Alexander hastalığı olabileceği düşünülen beş yaşındaki kız olgu, ateşsiz dönemde jeneralize tonik klonik nöbet geçirme yakınmasıyla hastanemize başvurdu. Normal spontan vajinal yolla 2750 gr olarak doğduğu öğrenilen olgunun özgeçmişinde hipoksik iskemik ensefalopatiye yönelik öykü tariflenmedi. Doğumda baş çevresinin bilinmediği, ancak normal olduğu ifade edildi. Olgunun nöromotor gelişimi değerlendirildiğinde baş kontrolüne üçüncü, desteksiz oturmaya dokuzuncu, yürümeye 18., tek kelimeleri söylemeye 18. ve en az iki kelimededen oluşan cümle kurmaya 36. ayında başladığı öğrenildi. İki yaşında iken çekilmiş beyin tomografisi (BT)'nde oksipital bölgenin kısmen korunduğu, beyaz cevher hipodansitesi ve temporal lobların anteriorunda kistik görünümüne olduğu saptandı. Soygeçmişinde nöromotor hastalık öyküsü tariflenmeyen olgunun anne ve babası arasında akrabalık olduğu (hala-dayı çocukları) ve 11 yaşında sağlıklı bir erkek kardeşinin olduğu belirtildi.

Fizik bakışında; genel durumu iyi, bilinci açık, vücut ağırlığı 15 kg (10-25 persentil), boyu 100 cm (3-10 persentil), baş çevresi 55 cm (98 persentil üzerinde), ateşi 37°C (koltuk altı), kalp tepe atımı

112/dakika, solunum sayısı 20/dakika, kan basıncı 85/55 mmHg olarak saptandı. Sinir-kas sistemlerinin değerlendirilmesinde hafif mental yetersizlik dizartri, solda daha belirgin olmak üzere iki taraflı alt ekstremitelerde spastisite ve Romberg testi pozitifliği saptandı. Ataksik yürüyüşü olan olgunun diğer sistem bakılarında patolojik bulguya rastlanmadı.

Rutin hematolojik (Hemoglobin: 11.4 gr/dL, beyaz küre sayısı: 8000/mm³, trombosit: 143.000/mm³) ve biyokimyasal (üre: 34 mgr/dL, kreatinin: 0.4 mgr/dL, sodyum: 138 mEq/L, potasyum: 3.8 mEq/L, kalsiyum: 9 mgr/dL, şeker: 92 mgr/dL, alinin transaminaz: 32 U/L, kreatinin kinaz: 84 U/L) testleri ile kan amonyak (15 mmol/L, normal aralığı: 9-33), laktat (1.97 mmol/L, normal aralığı: 0.5-2.2) ve arter kan gazı (pH: 7.38, PCO₂: 32, PO₂: 94, bikarbonat: 32 mEq/L) değerleri normal sınırlar içinde saptandı. Tam idrar bakışı normaldi. Denver II gelişim testinde kişisel-sosyal, ince motor, dil ve kaba motor açısından hafif gerilik olduğu görüldü. Elektroensefalografide çok sayıda odakta yaygın epileptik deşarjlar kaydedildi. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) T2 ağırlıklı kesitlerde her iki serebral hemisfer ak madde ve subkortikal alanlarda yaygın anormal sinyal yoğunluğu izlendi (Resim 1).

Ak madde U fibrillerini de tutan anormal sinyal artışının posterior internal kapsül kruslarına ka-

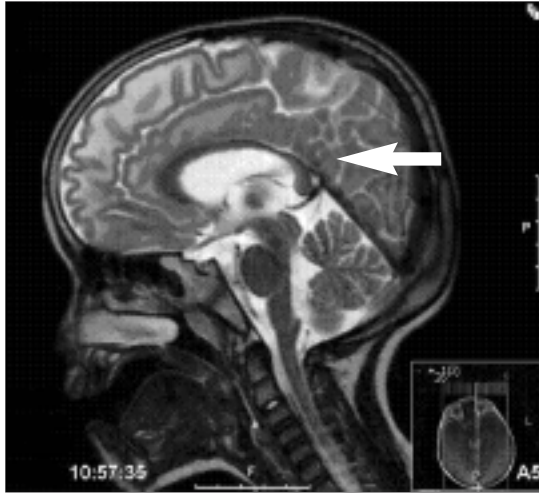


RESİM 1: MRG T2A kesitlerinde frontal, parietal, oksipital ve temporal lobların subkortikal ve derin beyaz cevher görüntülerindeki sinyal yoğunluğunda artış görülmektedir.

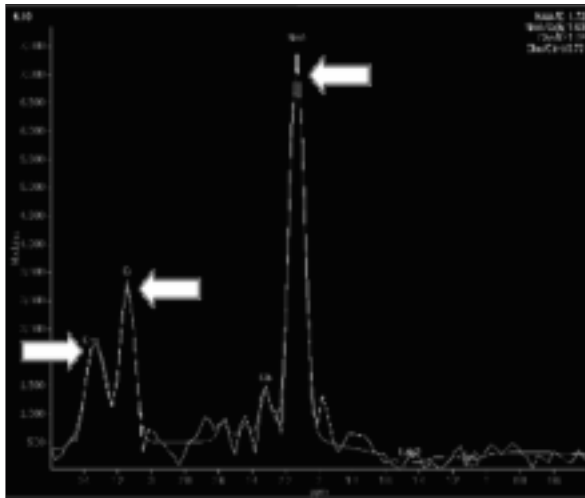
dar uzandığı, simetrik olduğu ve talamusun korunmuş olduğu görüldü (Resim 2).

Ayrıca frontoparietal ve anterior temporal bölgede kistler saptandı. Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) tetkikinde ise N-asetil aspartat (NAA), kolin ve kreatin konsantrasyonları normal düzeylerde saptandı (Resim 3).

Doğumsal metabolik hastalıklar açısından yapılan laboratuvar incelemelerinde (idrар kan aminoasit kromatografisi, idrар organik asit kromatografisi, aril sülfataz A enzim düzeyi) patolojik değer saptanmadı. İşitsel-görsel-somatosensorial uya-



RESİM 2: MRG'de talamusun korunmuş olduğu izlenmektedir.



RESİM 3: MRS'de (soldan sağa) kolin, kreatin ve NAA seviyelerinin normal olduğu görülmektedir.

rılmış potansiyel testlerinde bilateral görsel ileti bozukluğu ve santral somatosensorial ileti kaybı saptandı. Olgu bu klinik ve laboratuvar bulgularıyla Van der Knaap hastalığı tanısı aldı. Epilepsisi nedeni ile sodyum valproat (25 mgr/kg/gün, PO, iki dozda) tedavisi başlanan hasta Çocuk Nöroloji Polikliniğimiz tarafından izleme alınmıştır.

TARTIŞMA

Çocukluk yaş grubunda görülen bazı nörodejeneratif-metabolik hastalıkların en dikkat çekici fizik bakı bulgularından biri megalensefalidir.⁴ Olgumuz bir yaşından önce başlayan ve yavaş ilerleyen makrosefalisi, motor fonksiyonlarında yavaş ilerleyen kaybı, zaman içinde belirginleşen spastisite, ataksi ve konvülsiyon gibi semptomların klinik tabloya eklenmesi ve mental fonksiyonların kısmen korunmuş olması ile Van der Knaap tarafından tanımlanmış olguların klinik özelliklerine çok benzemektedir.⁵ Nadir görülen bu nörodejeneratif beyaz cevher hastalığının tanısı için klinik bulgulara ek olarak, hastalığa özgü radyolojik bulgulara da gereksinim vardır.⁴ Olgumuzun MRG'sinde bilateral subkortikal beyaz cevher tutulumu, frontoparietal ve anterior temporal bölgede kistlerin varlığı ve sinyal artışına karşın bazal ganglion, korpus kallozum ve internal kapsül bacağıının korunmuş olması Van der Knaap hastalığının tipik radyolojik özellikleriyle örtüşmektedir.

Çocukluk yaş grubunda Van der Knaap hastalığı dışında megalensefali ile giden lökodistrofik hastalıklar arasında Canavan hastalığı, Alexander hastalığı, glutarik asidüri Tip 1 ve L-2 hidroglutarik asidüri bulunmaktadır. Canavan hastalığı, NAA eksikliği sonucu idrар, kan ve beyinde NAA asit birikimiyle karakterize bir hastalıktır. Olgumuzda erken dönemde başlayan ilerleyici hipotoni ve ağır mental retardasyon olmaması, MRG'de globus pallidusta tutulum saptanmaması ve MRS'de artmış NAA düzeyinin gösterilememesi nedeni ile Canavan hastalığı düşünülmemiştir.⁶ Alexander hastalığı, glial fibriller asidik protein genindeki mutasyon sonucunda ortaya çıkmaktadır. Histolojik olarak astrositlerin sitoplazmasında Rosenthal liflerinin bulunması ve radyolojik olarak frontal bölgede yaygın beyaz cevher tutulumu ile karakterize olup, hasta-

lığın infantil tipi ilk iki yaş içinde klinik bulgu vermektedir. Olgumuzda mental-motor gelişim basamaklarında erken dönemde ağır kayıp, beslenme problemleri ve hidrosefali olmaması, MRG'de bazal ganglion ve talamus tutulumunun gösterilememesi nedeni ile Alexander hastalığı tanısından uzaklaşmıştır.⁷ Ayrıca, bu hastalığa özgü olmakla birlikte MRS'de NAA/kreatin oranında azalma saptanmaması da bu görüşümüzü desteklemiştir. Glutarik asidüri Tip 1, glutaril-Co A dehidrogenaz eksikliği sonucu bazal ganglionlarda gliosis ve nöron kaybının görüldüğü kalıtsal organik asit metabolizması bozukluğudur. Olgumuzda, özgeçmişte bir enfeksiyonu takiben gelişen akut nörolojik kriz tariflenmemesi, kan gazı, kan şekeri, transaminaz ve serum amonyak düzeyleri ile idrar organik asit kromatografisinin normal olması ve MRG'de bazal ganglion tutulumunun saptanmaması yanında fizik bakıda koreoatetoid ve distonik semptomların ön planda olmaması nedeni ile glutarik asidüri Tip 1 düşünülmemiştir.⁸ L-2 hidroksiglutarik asidüri, organik asidüri grubuna dahil olan kronik ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Olgumuzda orta-ağır mental gerilemenin olmaması, idrar organik asit kromatografisinin normal olması ve beyaz cevher tutulumunun merkezden dışarıya doğru "centripedal" olmaması L-2 hidroksiglutarik asidüri tanısından uzaklaşmıştır.⁹ Benzer şekilde, olgumuzda MRS bulgularının normal olması da ayırıcı tanıda yardımcı olmuştur.

Van der Knaap tanılı hastaların %50'den fazlasında epileptik nöbet gözlenmektedir.² Yavaş ilerleyen bir seyir göstermesine karşılık, zaman içinde olgular tekerlekli sandalyeye bağlı kalmaktadırlar. Literatürdeki en yaşlı hasta, tekerlekli sandalyeye bağımlı olmasına karşın çevresiyle iyi bir iletişim kurabilen 32 yaşında bir kız olgudur.⁵ Olgumuz beş yaşında ilk konvülsiyonunu geçirmiştir. Makrosefali, ataksi, alt ekstremitelerde spastisite ve hafif mental gerilik olgumuzun en tipik klinik özellikleridir. Hastaya epileptik nöbetleri nedeni ile antiepileptik tedavi başlanmış olup, Çocuk Nöroloji Polikliniğimizde izleme alınmıştır.

Sonuç olarak, ilk yaş içinde makrosefali gelişen ve yavaş ilerleyici nörolojik semptomlar gösteren olguların ayırıcı tanısında Van der Knaap hastalığı akla getirilmelidir. Bu hastalığı megalensefali ile seyreden diğer lökodistrofik hastalıklardan ayırmak için klinik öykü, fizik bakı ve metabolik tarama testlerine ek olarak MRG ve MRS tetkiklerine de gereksinim vardır. Ancak kesin tanı için genetik çalışma gerekliliği akıldan çıkarılmamalıdır.

Teşekkür

Bu yazının İngilizce özet kontrolü makale yazarlarından Doç. Dr. Nejat Aksu tarafından yapılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Ünalp A, Uran Şahin N. [Van der Knaap disease: a case report with MRI and MRS findings]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2007;16(3):202-5.
2. Yalçinkaya C, Yüksel A, Comu S, Kiliç G, Coşkun O, Dervent A. Epilepsy in vacuolating megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. *Seizure* 2003;12(6):388-96.
3. Gelal F, Apaydın M, Çallı C, Erdem G, Varer M, Uluç E. [Van der Knaap leukoencephalopathy: CT, MRI, MR spectroscopy and diffusion weighted MRI findings]. *Tanısıl ve Girişimsel Radyoloji* 2001;7(4):446-51.
4. van der Knaap MS, Barth PG, Stroink H, van Nieuwenhuizen O, Arts WF, Hoogenraad F, et al. Leukoencephalopathy with swelling and a discrepantly mild clinical course in eight children. *Ann Neurol* 1995;37(3):324-34.
5. Pascual-Castroviejo I, van der Knaap MS, Pronk JC, García-Segura JM, Gutiérrez-Molina M, Pascual-Pascual SI. Vacuolating megalencephalic leukoencephalopathy: 24 year follow-up of two siblings. *Neurologia* 2005;20(1): 33-40.
6. De Stefano N, Balestri P, Dotti MT, Grosso S, Mortilla M, Morgese G, et al. Severe metabolic abnormalities in the white matter of patients with vacuolating megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. A proton MR spectroscopic imaging study. *J Neurol* 2001;248(5):403-9.
7. Pridmore CL, Baraitser M, Harding B, Boyd SG, Kendall B, Brett EM. Alexander's disease: clues to diagnosis. *J Child Neurol* 1993;8(2):134-44.
8. Soffer D, Amir N, Elpeleg ON, Gomori JM, Shalev RS, Gottschalk-Sabag S. Striatal degeneration and spongy myelinopathy in glutaric acidemia. *J Neurol Sci* 1992;107(2):199-204.
9. Barth PG, Hoffmann GF, Jaeken J. L-2-Hydroxyglutaric acidemia: a novel inherited neurometabolic disease. *Ann Neurol* 1992;32: 66-71.