

Çocukluk çağıının ender kronik ilerleyici lökoensefalopatisi: Kaybolan beyaz cevher hastalıklı iki yenidoğan olgusu

A rare chronic progressive leukoencephalopathy of childhood: Two newborn cases with vanishing white matter disease

Özgür OLUKMAN, Şebnem ÇALKAVUR, Fatma KAYA KILIÇ, Derya OKUR, Füsün ATLIHAN, Aycan ÜNALP

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

ÖZET

Çocukluk çağıının en yaygın kalıtsal lökoensefalopatilerinden biri olan kaybolan beyaz cevher hastalığı oldukça geniş bir fenotipik varyasyona sahiptir. Klasik fenotipi, serebellar ataksinin baskın olduğu, erken çocukluk döneminde başlayan kronik nörolojik bozulma ile karakterizedir. Ancak, literatürde antenatal başlangıç gösteren, yenidoğan döneminde ağır klinik seyir ve erken ölümlle sonuçlanan olgular da tanımlanmıştır. Tanı alan yenidoğanların hemen tümü doğumdan hemen sonra beliren hızlı nörolojik bozulma ve nedeni açıklanamayan koma ile kliniğe yansır. Diğer bulgular arasında beslenme intoleransı, hipotoni, nöbetler, apne ve ağır solunum sıkıntısı yer alır. Kesin patogenezi bilinmemektedir. Serebral manyetik rezonans görüntüleme ve spektroskopi tanısaldir. Yenidoğan döneminde ayırıcı tanı güçtür ve hastalık sıklıkla hipoksik iskemik ensefalopati, konjenital infeksiyonlar ve doğumsal metabolizma hastalıkları ile karışır. Burada açıklanamayan koma tablosu ve ağır nörolojik bulguları olan ve serebral görüntüleme çalışmalarında beyaz cevherde hacim kaybı ve kistik dejenerasyon tespit edilen iki prematüre infant, özellikle yenidoğan döneminde ayırıcı tanıya ve görüntüleme çalışmalarının önemine vurgu yapılarak sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Kaybolan beyaz cevher, yenidoğan, manyetik rezonans görüntüleme

ABSTRACT

Vanishing white matter disease, which is one of the most prevalent inherited childhood leukoencephalopathies, has an extremely wide phenotypic variation. The classical phenotype is characterized by early childhood onset of chronic neurological deterioration, dominated by cerebellar ataxia. However cases with antenatal onset, severe clinical course in the neonatal period and early demise have been also defined in the literature. Almost all diagnosed newborns present with rapid neurological deterioration and unexplained coma soon after birth. Other symptoms include feeding intolerance, hypotonia, seizures, apnea and severe respiratory distress. The exact pathogenesis is not known. Cerebral magnetic resonance imaging and spectroscopy are diagnostic. Differential diagnosis is difficult in the neonatal period and the disease may be misdiagnosed as hypoxic ischemic encephalopathy, congenital infections and inborn errors of metabolism. Here we present two premature infants with unexplained comatose state and severe neurological symptoms whose cerebral imaging studies were indicative of rarefaction and cystic degeneration of the cerebral white matter, and particularly emphasize on the differential diagnosis and the importance of cerebral imaging studies in the newborn period.

Key words: Vanishing white matter, newborn, magnetic resonance imaging

Alındığı tarih: 06.05.2012

Kabul tarihi: 17.05.2012

*Bu makale poster bildirisi olarak 10-14 Mayıs 2011'de Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde düzenlenen 47. Türk Pediatri Kongresi'nde sunulmuştur.

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Özgür Olukman, 1374 Sok. No:11, Alsancak-35220-İzmir

e-mail: drolukman2002@yahoo.com

GİRİŞ

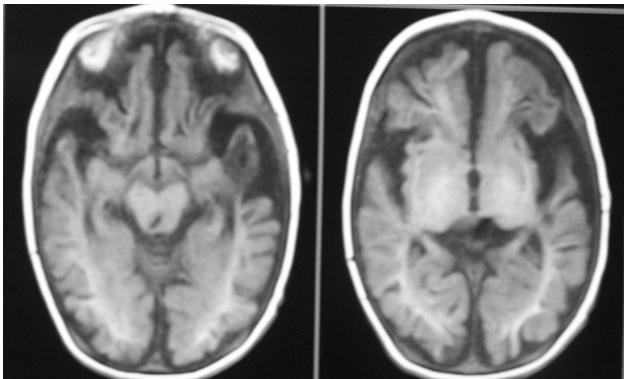
Kaybolan beyaz cevher hastalığının (KBCH) çocukluk çağıının en yaygın kalıtsal beyaz cevher hastalıklarından birisi olduğu tahmin edilmekle birlikte gerçek sıklığı henüz belirlenememiştir ^(1,2). Ökaryotik translasyon başlatıcı faktör eIF2B'nin alt ünitelerini kodlayan 5 genden herhangi birinde mutasyon sonucu ortaya çıkar. Çok geniş bir fenotipik varyasyona sahip olan ve tüm yaş gruplarını etkileyebilen bu hastalığın klasik fenotipinde erken çocukluk döneminde kronik nörolojik bozulma ve serebellar ataksi dikkat çekicidir. Ancak, klinik bulgular antenatal başlangıçlı ve erken yenidoğan ölümüyle sonlanan en ağır formdan, erişkin dönemde tanı alan yavaş seyirli hastalığa kadar değişen bir yelpazede karşımıza çıkabilir ^(3,4). Hastalığın karakteristik özelliklerinden birisi kronik ilerleyici seyrinin yanı sıra bazı stres faktörleriyle tetiklenebilen hızlı ve ağır nörolojik bozulma epizotlarının olmasıdır. Serebral manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve MR spektroskopisi (MRS) bulguları tanısaldır ⁽⁵⁾. Olguların çoğu tanıdan sonra birkaç yıl içinde kaybedilirler. Burada yenidoğan döneminde ağır nörolojik bulgular ve açıklanamayan koma tablosuyla gelen, serebral MRG'de yaygın kistik lökoensefalomalazik değişiklikler saptanan iki yenidoğan olgusu hastalığın yenidoğan döneminde ender görülmesi ve pek çok hastalıkla kolayca karışıp tanı almasının zor olması nedeniyle ilginç bulunarak sunulmuştur.

OLGU 1

On dokuz yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden, 32. gestasyon haftasında, plasenta dekolmanı nedeniyle acil sezaryenle, 1240 g, 1. ve 5. dk. Apgar skorları sırasıyla 6/7 olarak doğurtulan kız bebek solunum sıkıntısı ve hipotoni nedeniyle yatırıldı. Antenatal öyküsünden annenin ilk gebeliğinden olan 32 haftalık kız kardeşin doğumdan hemen sonra kaybedildiği, bu gebeliğin izleminde hiçbir sorun olmadığı halde 32. gestasyon haftasında aniden poşun açılıp kanlı

amniyon sıvısının geldiği, kontraksiyonların başladığı ve ablasyo plasenta saptanan gebenin acil sezaryene alındığı öğrenildi. Ebeveynler arasında akrabalık olmayan bebeğin geliş muayenesinde asimetrik intrauterin büyüme geriliği, belirgin hipotoni, yenidoğan reflekslerinde azalma, solukluk, takipne, inleme ve gallo ritmi mevcuttu. Maternal hemoglobin Apt testiyle doğrulanan yutulmuş anne kanına bağlı masif kanlı kusması olan bebek, derin apneleri olması üzerine nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ile izleme alındı. Erken sepsis ön tanısıyla ikili antibiyoterapi başlandı. Perinatal asfiksinin biyokimyasal belirleyicilerinde hafif düzeyde yükselme dışında rutin laboratuvar tetkikleri normal olan olgunun kültürlerinde üreme olmadı. Kan gazları miks tipte asidozla uyumluydu. Akciğer grafisinde, batın ultrasonografisinde, ekokardiyografisinde özellik yoktu. Transfontanel ultrasonografisinde (TFUS) ise bilateral evre 1 germinal matriks kanaması mevcuttu. Yatışının 10. gününde destek tedaviyle mevcut bulguları gerileyen, solunumu düzelen ve beslenmeye başlanan hastanın bir süre sonra kusmaları, poliürisi, ağır dehidratasyonu, anoreksisi ve kilo kaybı gelişti. Yinelene laboratuvar değerlerinde hipoalbuminemi, hipokalemik hiperkloremik metabolik asidoz, hipofosfatemi, hipöürisemi, proteinüri, glikozüri ve fosfatüri saptanması sonucu Fanconi Sendromu düşünülen hastaya alkali ve potasyum replasmanı yapıp rehidratasyonu sağlandı. Etiyolojiye yönelik istenen tandem mass, kan ve idrar organik asit analizleri normal bulundu. Uzun kemik grafilerinde osteopeni lehine bulguya rastlanmadı. Destek tedavi ile semptomları gerileyen ve laboratuvar bulguları düzelen olgunun izleminde önce jeneralize tonik, sonra myoklonik tipte nöbetleri gelişti. Postnatal 21. günde (postkonsepsiyonel 35. haftada) yinelene TFUS'de hidrosefalik dilatasyon ve bilateral kaudotalamik oluk düzeyinde multipl kistik ensefalomalazik değişiklikler olduğu görüldü. Elektroensefalografisinde (EEG) hemisferlerin sentrotemporal bölgesinden kaynaklanan epileptik aktivite nedeniyle sırasıyla fenitoin ve fenobarbital tedavileri başlandı. Ancak, myoklonik

nöbetleri dirençle devam edince midazolam infüzyonu ve klonazepam uygulanarak nöbetlerine hâkim olundu. Fizik tedavi ve rehabilitasyon (FTR) programına alındı. Kranyal MRG'de FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) imajlarda periventriküler ve subkortikal beyaz cevher alanlarında diffüz dansite kaybı ve atrofi, kortekste ileri derecede incelmeye, serebral sulkus ve sisternalarda silinme, kaudotalamik oluk düzeyinde boyutları 1 cm'den küçük multipl hipodens kistik alanlar, her iki serebellar hemisfer ve inferior serebellar vermiste ileri derecede atrofi, ventriküler sistemde belirgin dilatasyon görüldü ve bulgular KBCH lehine yorumlandı (Resim 1). MRS inceleme genel durum bozukluğu nedeniyle yapılamadı. Göz dibi bakışında retinal damarlarda incelmeye ve atrofik görünüm saptanan olgunun postnatal 30 günlükken yapılan işitsel beyin sapı yanıtı (BERA) ve otoakustik emisyon testi (OAE) normaldi. İzleminde bilinci giderek kapanan, aksiyel hipotonisi ağırlaşan, ekstremitelerde hipertoni gelişen, refleksleri alınamayan, koma tablosuna ilerleyen olgu spontan solunumunun durması üzerine entübe edilerek mekanik ventilatör ile izleme alındı. Ancak, tüm destek tedaviye rağmen izleminin 186. gününde ventilatörle ilişkili stafilokok pnömonisi nedeniyle kaybedildi.

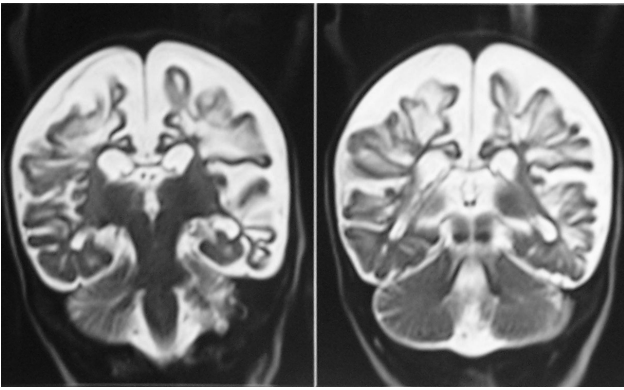


Resim 1. Olgu 1 Kranyal MRG (FLAIR imaj): Periventriküler ve subkortikal beyaz cevherde diffüz dansite kaybı ve atrofi, ileri derecede incelmış korteks, her iki serebellar hemisfer ve inferior serebellar vermiste ileri derecede atrofi, ventriküler sistemde belirgin dilatasyon.

OLGU 2

Yirmi dokuz yaşındaki oligohidramniyoslu annenin ikinci gebeliğinden, 35. gestasyon haftasında, acil sezaryenle, 1850 g, 1. ve 5. dk. Apgar skorları sırasıyla 1/3 olarak doğurtulan erkek bebek doğumdan hemen sonra resüsite edilip entübe edildikten sonra yenidoğan yoğun bakım ünitemize nakil alındı. Ebeveynleri arasında akrabalık olmayan bebeğin geliş muayenesinde asimetrik intrauterin büyüme geriliği, hipotoni, yenidoğan reflekslerinde azalma mevcuttu. Yatırıldıktan hemen sonra jeneralize tonik tipte nöbet geçiren olguya sırasıyla fenitoin ve fenobarbital tedavileri başlandı. Kan gazları miks tipte asidozla uyumlu, rutin laboratuvar testlerinde asfiksi kriterleri yüksek, akciğer grafisi, ekokardiyografisi ve batin ultrasonografisi olağan olan olgunun TFUS'si beyin ödemiyle uyumlu bulununca antiödem tedavi ve selektif baş soğutma uygulandı. Dirençli nöbetleri devam eden hastanın EEG'sinde sol hemisfer frontotemporal, frontosentral bölgeden kaynaklanan ve karşı hemisfere de yayılan epileptik aktivite görüldü. Sarnat&Sarnat sınıflamasına göre Evre 3 hipoksik iskemik ensefalopati olarak değerlendirilen olgunun 7 gün devam eden antiödem tedavi (2x1 g/kg manitol + 4x0,5 g/kg furosemid) sonrası tekrarlanan TFUS'de hidrosefalik dilatasyon ve bilateral periventriküler beyaz cevherde multipl kistik ensefalomalazik değişiklikler saptandı. Nörometabolik hastalıklar açısından istenen tandem mass, kan ve idrar organik asit analizleri normal bulundu. İzleminin 12. gününde destek tedavi ile semptomları gerileyen ve laboratuvar bulguları düzelen olgu ekstübe edilerek beslenmeye başlandı. Özellikle alt ekstremitelerinde belirgin hipertonisitesi için FTR programına alındı. Çekilen kranyal MRG'de FLAIR imajlarda serebral hemisferlerde lökodistrofiyle uyumlu sinyaller ve ciddi serebral atrofi KBCH lehine yorumlandı (Resim 2). MRS incelemesinde ise glutamat-glutamin miktarında artış olduğu görüldü. N-asetil aspartat, kolin ve kreatin düzeyleri normaldi. Göz dibi bakışında bilateral optik atrofi bulguları gözlenen olgunun postnatal

42 günlükken yapılan işitsel beyin sapı yanıtı (BERA) ve otoakustik emisyon testi (OAE) normaldi. İzlemde nöbetleri kontrol altına alınan, genel durumu düzelen ve total oral beslenen olgu taburcu edildi. Halen post-natal 9. ayında, düzeltilmiş 8. ayında olan olgunun baş çevresi -2 standart sapmanın altında, nöromotor gelişim basamakları düzeltilmiş yaşına göre geri, dil bilişsel kazanımları yetersiz, görme ileri derecede azalmış, uyarılmış işitsel potansiyelleri normal olup gerek EEG'sinde, gerekse de beyin MRG ve MRS'de patolojik bulguları devam etmektedir.



Resim 2. Olgu 2 Kranyal MRG (FLAIR imaj): Serebral hemisferlerde lökodistrofiyle uyumlu sinyaller ve ciddi serebral atrofi.

TARTIŞMA

KBCH'nın klasik ve en sık görülen varyantı 2-6 yaşları arasında başlar. Kronik ilerleyici nörolojik bozulma, serebellar ataksi, hafif spastisite ve zihinsel fonksiyonlarda azalma gibi bulgularla kliniğe yansır (1-6). Bazı hastalarda optik atrofiye bağlı görme kaybı ve hafif şiddette epilepsi nöbetleri görülebilir (7). Bu hastalarda kronik hastalığın seyri sırasında minör kafa travmasını, akut korkuyu ve febril infeksiyonları izleyerek ağır nörolojik bozulma epizotları gelişebilir. Bu epizotlar sırasında hastalar aniden tüm motor işlevlerini kaybedip hipotonikleşirler. İrritabilite, kusma ve nöbetlerin ardından somnolans, koma ve ölüm gelişir. Bazı hastalarda iyileşme olsa bile tam değildir ve birkaç ay ile birkaç yıl arasında değişen bir sürede ölüm kaçınılmazdır (1,4,6). Yetişkin dönem-

de tanı alan hastalarda ara sıra meydana gelen nöbetler, psikiyatrik semptomlar, demans ve motor kaybı vardır. Hastalık seyri süregelen olup, ani nörolojik bozulma epizotları çok daha azdır. Antenatal ve erken infantil başlangıçlı tip ise son derece ender görülür. Antenatal dönemde üçüncü trimesterde fetal hareketlerde azalma, oligohidramniyos, intrauterin büyüme geriliği ve mikrosefali tespit edilir. Doğum eylemi sırasında sorunlar yaşanabilir ve bebek canlandırma işlemlerini gerektirecek derecede deprese doğabilir. Doğum sırasında yaşanan kısa süreli hipoksik dönemin ardından vital fonksiyonlarda hızlı bozulma, beslenme sorunları, kusma, kilo alamama, irritabilite, apati, aksiyel hipotoni, ekstremitelerde hipo veya hipertoni, nöbetler, apne epizotları, koma, solunum yetmezliği gelişir ve klinik tablo birkaç ay içinde ölümlerle sonlanır (3,8).

Ökaryotik translasyon başlatıcı faktör eIF2B tüm vücut hücrelerinde protein sentezini düzenleyen ve protein sentezinin değişik stres durumları altında aksamasına engel olan esansiyel bir proteindir. Ancak, KBCH'da etkilenme şaşırtıcı olarak özellikle oligodendrositler ve astrositlerde sınırlı olup, diğer vücut hücreleri ender olarak tutulmuştur. Bunun nedeni bugüne dek tam olarak aydınlatılamamıştır (9,10,11). Oligo-dendrositlerin ve astrositlerin yetersiz fonksiyonu myelin depolanmasında yetersizlik, myelin kaybı ve yetersiz gliozisle sonuçlanır. Beyinden sonra en sık etkilenen organ overlerdir. Literatürde değişik hastalık alt gruplarında primer veya sekonder over yetmezliği geliştiren olgular sunulmuştur (12). Öte yandan yalnızca erken başlangıçlı ağır infantil tipte beyin ve over dışı organ tutulumu tanımlanmıştır. Bu tip hastalarda ağır ensefalopati bulgularına katarakt, hepatosplenomegali, pankreatit ve böbrek hipoplazisinin eşlik edebileceği bildirilmiştir (3).

Serebral MRG'de beyaz cevherin diffüz kistik dejenerasyonu ve yerini beyin omurilik sıvısına (BOS) terk etmesi tanısaldır. Hastalığın terminal döneminde tüm serebral hemisferik beyaz cevher kaybolup, yerini ince bir korteks dokusu ve göreceli artmış BOS'a bırakır. Çocuklarda çarpıcı olarak

beyaz cevher yüksek oranda kistik olsa da, beyin kollapsı oluşmaz ve eksternal atrofiye ait kanıtlar görülmez. Aksine serebral beyaz cevherin hafif ödemli görünümü ve girusların genişlemesi daha ön planda olabilir. Yenidoğanlarda beyin yalnızca immatür görünebilir. Yenidoğanların girus örüntüsü bebeğin gestasyonel yaşına göre fazla kaba olduğundan ve olgunlaşmamış beyaz cevherin su içeriği yüksek, myelin içeriği düşük olduğundan yorum yapılamaz. Ancak, zamanla beyaz cevher giderek atrofik bir görünüm kazanır, seyrelir ve kistikleşir ^(1,8,13,14). Beyaz cevher sinyal değişiklikleri en iyi proton dansitesi ve FLAIR imajlarda görülür. Anormal beyaz cevher T2 ağırlıklı imajlarda yüksek sinyal, proton dansitesi ve FLAIR imajlarda düşük sinyal verir. Seyrelmiş kistik beyaz cevher içerisinde sağlam kalan alanlar ışınal ip benzeri dağılım gösterir. Öte yandan serebral MRS'de hastalığın başlangıç evrelerinde beyaz cevher spektrumu kısmen korunur. Seyrelme ve kistik yıkım devam ettikçe sinyaller azalır ve sonunda tümüyle kaybolur. En son spektrum biraz laktat ve glukoz varlığıyla BOS spektrumuna benzer bir hal alır ^(15,16).

Hastalık seyirinde süregelen eksitotoksik beyin hasarı nedeniyle BOS/plazma glisin konsantrasyonu çok yüksek düzeylere erişebilir. Yine BOS'ta asiya-lotransferrin düzeyleri azalabilir ^(17,18).

Ayırıcı tanıda hızla ilerleyen ağır nörolojik bulguların varlığında ensefalit ve akut demyelinizan ensefalomyelit (ADEM) akla gelmelidir. Kronik seyirli olgularda ise mitokondriyal lökoensefalopatiler anımsanmalıdır. Yenidoğanlarda ayırıcı tanı çok zordur. Benzer MRG görüntüleri asfiksi, konjenital infeksiyonlar, metabolik hastalıklarda da bulunabilir. Klinik izlem, ayırıcı tanıya yönelik tüm tetkiklerin yapılması ve birkaç hafta içinde MRG tekrarı kesin tanıya varmak açısından önemlidir ^(3,19).

KBCH için stres faktörlerinden uzak durulması ve genel destek tedavi dışında hiçbir spesifik tedavi yöntemi yoktur. Hastalığa yol açan mutasyon açısından prenatal tanı ve genetik danışmanlık olanakları vardır ⁽³⁾.

Bu bilgilerin ışığı altında burada sunulan iki olgu da yenidoğan döneminde bulgu verip tanı almaları açısından önem göstermektedir. Her iki olgunun da antenatal ve perinatal öykülerinde sorunlar olup, özellikle ikinci olguda KBCH'na giden süreci tetikleyen belirgin bir perinatal hipoksi mevcuttu. Her iki olgunun da belirgin asimetric intrauterin büyüme geriliği, doğumdan hemen sonra vital fonksiyonlarda hızlı bozulma, gövdesel hipotoni, ekstremitelerde hipertoni, dirençli epileptik nöbet aktivitesi ve koma tablosu dikkat çekiciydi. Birinci olguda ilginç olarak hastalığa proksimal renal tubuler disfonksiyon bulguları da eşlik etmekteydi. Her iki hastanın da serebral MRG'de progresif serebral atrofi ve multipl kistik ensefalomalazik değişiklikler bulunmaktaydı. İkinci olgunun MRS'de ise belirgin glutamat piki dikkat çekiciydi. Her iki olguda da optik atrofi tespit edilse de, işitsel fonksiyonlar korunmuştu. İlk olgu tüm destek tedaviye rağmen, koma tablosunda araya giren nozokomiyal pnömoni nedeniyle kaybedilmiş, mortalite olasılığı yüksek olan ikinci olgu ise ağır nörolojik sekelleri olmakla birlikte yaşatılabildi. Literatürde Van Der Knaap ve ark. ^(3,4) tarafından erken infantil dönemde tanımlanan 9 bebeğin ortak bulgusu, hastalarımızda olduğu gibi oligohidramnios, fetal hareketlerde azalma ve intrauterin büyüme geriliğidir. Benzer şekilde bu hastaların tamamı komplikasyonlu doğumlar sonucu dünyaya gelmiş ve canlandırma işlemleri uygulanmıştır. Klinik izlemleri sırasında ise kimileri yenidoğan döneminde, kimileri ise erken sütçocukluğu döneminde beslenme problemleri, kusma, kilo alamama, irritabilite, apati, aksiyel hipotoni, ekstremitelerde hipo veya hipertoni, nöbetler, apne epizotları, koma, solunum yetmezliği gibi bulgular geliştirdikten sonra kaybedilmiştir. Bu olguların bir bölümünde birinci olgumuzda tanımlanan renal tubuler disfonksiyona benzer şekilde katarakt, renal hipoplazi, hepatosplenomegali, pankreatit gibi ekstraserebral tutulum odakları tespit edilmiştir. Galal ve ark. ⁽²⁰⁾ tarafından sunulan ve yaşları 6 ay ile 19 yaş arasında değişen 5 olgulu bir seride de hastalarımızda olduğu gibi dirençli konvülsiyonlar ve

motor-mental fonksiyonlardaki progresif bozulmanın yanı sıra tipik nöroradyolojik bulgular ön plandadır. Öte yandan Bugiani ve ark.'nın⁽⁸⁾ tanımladığı bir hasta grubunda ise ateşli viral infeksiyonlar veya aşılama gibi tetikleyici olaylardan sonra erken infantil dönemde progresif nörolojik bozulma ve ölüm bildirilmiştir. Tanımladığımız ikinci olguda ise hastalık sürecini tetikleyen belirgin bir perinatal hipoksi dikkati çekmektedir.

Sonuç olarak, antenatal ve erken infantil başlangıçlı KBCH'nin son derece ender görülmesi, hastalık semptomlarının özellikle yenidoğanın hipoksik iskemik ensefalopatisi ve doğumsal metabolizma hastalıklarıyla kolayca karışabilmesi, bu bağlamda ayırıcı tanının çok zor olması nedeniyle ilginç bulunan olgularımız burada sunulmaya değer görülmüştür. Özellikle perinatal hipoksi ve iskemi hem KBCH'yi tetikleyici bir etmen olduğundan hem de benzer klinik ve radyolojik bulgularla yenidoğan döneminde ayırıcı tanıda zorluklara yol açtığından önem arz etmektedir. Bu nedenle böyle hastalarda MRG ve MRS'nin erken dönemde istenip deneyimli radyologlarca yorumlanması ve takip sürecinde bu tetkiklerin yinelenmesi kesin tanıya ulaşmada yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Van Der Knaap MS, Pronk JC, Scheper GC. Vanishing white matter disease. *Lancet Neurol* 2006;5:413-23. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70440-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70440-9)
2. Van der Knaap MS, Breiter SN, Naidu S, Hart AAM, Valk J. Defining and categorizing leukoencephalopathies of unknown origin: MR imaging approach. *Radiology* 1999;213:121-33. PMID:10540652
3. Van Der Knaap MS, Van Berkel CGM, Herms J, Van Coster R, Baethmann M, Naidu S, et al. eIF2B-Related Disorders: Antenatal onset and involvement of multiple organs. *Am J Hum Genet* 2003;73:1199-1200. <http://dx.doi.org/10.1086/379524> PMID:14566705
4. Van der Knaap MS, Kamphorst W, Barth PG, Kraaijeveld CL, Gut E, Valk J. Phenotypic variation in leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology* 1998;51:540-7. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.51.2.540> PMID:9710032
5. Hanefeld F, Holzbach U, Kruse B, Wilichowski E, Christen HJ, Frahm J. Diffuse white matter disease in three children: an encephalopathy with unique features on magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuropediatrics* 1993;24:244-8. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1071551> PMID:8309512
6. Van der Knaap MS, Barth PG, Gabreels FJ, Franzoni E, Begeer JH, Strink H, et al. A new leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology* 1997;48:845-55. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.48.4.845> PMID:9109866
7. Schiffmann R, Moller JR, Trapp BD, Shih HH, Farrer RG, Katz DA, et al. Childhood ataxia with diffuse central nervous system hypomyelination. *Ann Neurol* 1994;35:331-40. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410350314> PMID:8122885
8. Bugiani M, Boor I, Powers JM, Scheper GC, Van Der Knaap MS. Leukoencephalopathy with vanishing white matter: A review. *J Neuropathol Exp Neurol* 2010;69:987-96. <http://dx.doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181f2eafa> PMID:20838246
9. Fogli A, Wong K, Eymard-Pierre E, Wenger J, Bouffard JP, Goldin E, et al. Cree leukoencephalopathy and CACH/VWM disease are allelic at the EIF2B5 locus. *Ann Neurol* 2002;52:506-10. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.10339> PMID:12325082
10. Van der Knaap MS, Leegwater PA, Koonst AA, Visser A, Naidu S, Oudejans CB, et al. Mutations in each of the five subunits of translation initiation factor eIF2B can cause leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Ann Neurol* 2002;51:264-70. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.10112> PMID:11835386
11. Proud CG. Regulation of mammalian translation factors by nutrients. *Eur J Biochem* 2002;269:5338-49. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1432-1033.2002.03292.x> PMID:12423332
12. Fogli A, Rodriguez D, Eymard-Pierre E, Bouhour F, Labauge P, Meaney BF, et al. Ovarian failure related to eukaryotic initiation factor 2B mutations. *Am J Hum Genet* 2003;72:1544-50. <http://dx.doi.org/10.1086/375404> PMID:12707859
13. Patay Z. Diffusion-weighted MR imaging in leukodystrophies. *Eur Radiol* 2005;15:2284-303. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-005-2846-2> PMID:16021451
14. Leegwater PAJ, Prong JC, Van Der Knapp MS. Leukoencephalopathy with vanishing white matter: from magnetic resonance imaging pattern to five genes. *J Child Neurol* 2003;18:639-45. <http://dx.doi.org/10.1177/08830738030180091101> PMID:14572143
15. Tdeschi G, Schiffmann R, Barton NW, Shih HH, Gospe SM Jr, Brady RO, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy imaging in childhood ataxia with diffuse central nervous system hypomyelination. *Neurology* 1995;45:1526-32. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.45.8.1526> PMID:7644053
16. Bluml S, Philippart M, Schiffmann R, Seymour K, Ross BD. Membrane phospholipids and high-energy metabolites in childhood ataxia with CNS hypomyelination. *Neurology* 2003;61:648-54. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.61.5.648> PMID:12963756
17. Van der Knaap MS, Wevers RA, Kure S, Gabreels FJ,

- Verhoeven NM, Van Raaij-Selten B, et al. Increased cerebrospinal fluid glycine: A biochemical marker for a leukoencephalopathy with vanishing white matter. *J Child Neurol* 1999;14:728-31.
<http://dx.doi.org/10.1177/088307389901401108>
PMid:10593550
18. Vanderver A, Schiffmann R, Timmons M, Kellersberger KA, Fabris D, Hoffman EP, et al. Decreased asialotransferrin in cerebrospinal fluid of patients with childhood ataxia and central nervous system hypomyelination or vanishing white matter disease. *Clin Chem* 2005;51:2031-42.
<http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2005.055053>
PMid:16155092
19. Van der Knaap MS, Leegwater PAJ, Van Berkel CGM, Brenner C, Storey E, Di Rocco M, et al. Arg 113 His mutation in eIF2Be as cause of leukoencephalopathy in adults. *Neurology* 2004;62:1598-1600.
<http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000123118.86746.FC>
PMid:15136689
20. Gelal F, Apaydın M, Çallı C, Erdem G, Varer M, Uluç E. Van der Knaap Lökensefalopatisi: BT, MRG, MR Spektroskopi ve Difüzyon MRG Bulguları. *Tanıs ve Girişimsel Radyoloji* 2001;7:446-51