

# Van der Knaap hastalığı: Olgu sunumu

## Van der Knaap disease: Case report

Erhan BAYRAM<sup>1</sup>, Yasemin TOPÇU<sup>1</sup>, Pakize KARAOĞLU<sup>1</sup>, Uluç YİŞİ<sup>1</sup>, Handan ÇAKMAÇI GÜLERYÜZ<sup>2</sup>, Semra HIZ KURUL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir

### ÖZET

Van der Knaap hastalığı, çok ender görülen ve genellikle MLC1 geni mutasyonu sonucunda gelişen bir hastalıktır. Yaygın beyin beyaz cevher tutulumu ve subkortikal kistlerin varlığı karakteristikdir. Infantil başlangıçlı makrosefali ve yavaş ilerleyici nörolojik bulgular ayırıcı tanıda önemlidir. Bu makalede, Van der Knaap hastalığı tanısı konulan 5 yaşında erkek olgu ender görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Van der Knaap hastalığı, makrosefali, çocuk

### ABSTRACT

Van der Knaap disease is a very rare disease that usually develops as a result of the mutation in the MLC1 gene. It is characterized by the presence of diffuse brain white matter involvement and subcortical cysts. Infantile onset macrocephaly, and slowly progressive neurologic findings are important in the differential diagnosis. In this report, a 5-year-old boy who was diagnosed with Van der Knaap disease was reported because of the rarity of the disease.

**Key words:** Van der Knaap disease, macrocephaly, children

**Alındığı tarih:** 25.11.2012

**Kabul tarihi:** 07.12.2012

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Erhan Bayram, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, 35340, Narlıdere, İzmir  
**e-mail:** dr.erhanbayram@yahoo.com

### GİRİŞ

Van der Knaap hastalığı ilk kez 1995 yılında, makrosefali, yaygın beyin beyaz cevher tutulumu ve yavaş ilerleyici bir nörodejeneratif hastalık olarak tanımlanmıştır <sup>(1)</sup>. Infantil başlangıçlı makrosefalinin yanı sıra erken çocukluk döneminde normal ya da normale yakın psikomotor gelişme, epileptik nöbetler, ataksik yürüyüş ve spastisite görülebilmektedir. Olguların çoğunluğu ikinci dekatta kaybedilmektedir. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yaygın beyaz cevher tutulumu ve ön temporal bölgelerde daha belirgin olmak üzere subkortikal kistler görülmektedir. Tipik klinik ve radyolojik bulguların varlığında tanı konulabilmektedir. MLC1 ve MLC2A mutasyonlarının gösterilmesi tanıya katkıda bulunmaktadır <sup>(2,3)</sup>. Bu makalede Van der Knaap hastalığı

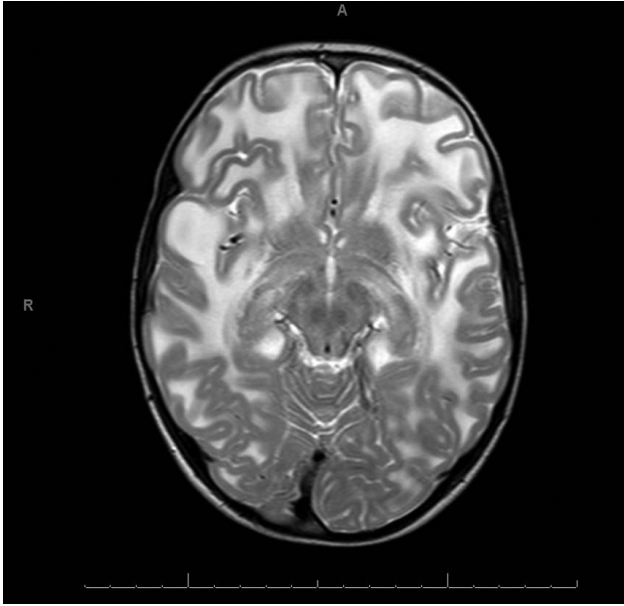
tanısı konulan 5 yaşında erkek olgu ender görülmesi nedeniyle sunulmuştur

### OLGU SUNUMU

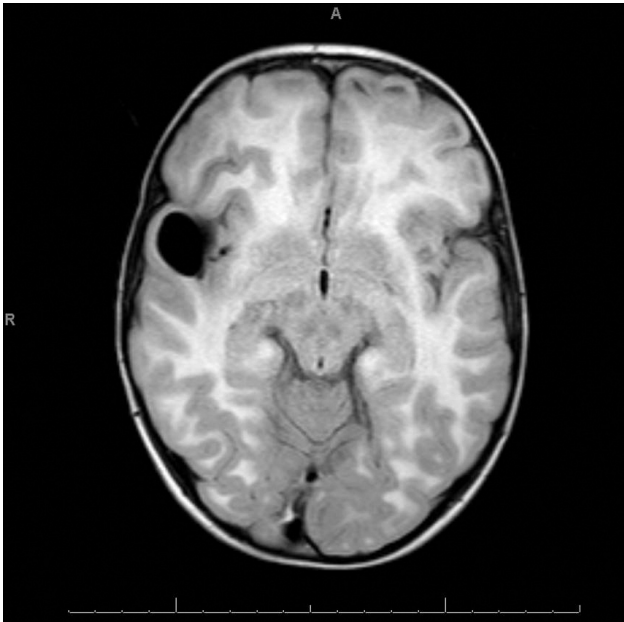
Aralarında akrabalık olmayan anne ve babadan, sezaryen ile miadında, 3600 g doğan, prenatal ve natal öyküsünde özellik bulunmayan beş yaşında erkek olgu nöbet geçirmesi nedeniyle hastanemize başvurdu. Baş tutmasının 6. ayda, desteksiz oturmasının 10. ayda ve yürümesinin 2 yaşında başladığı belirtildi. Olgunun bir yıl önce iki kez olan ve iki gün önce yineleyen jeneralize tonik vasıflı nöbet geçirme öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesinde kilosu: 19 kg (70 p), boyu: 108 cm (58 p) ve baş çevresi: 57 cm (> 97 p) olarak saptandı. Derin tendon refleksleri her iki alt ekstremitede canlı olarak alınan olgunun, bilateral

extansör plantar yanıtı ve ataksik yürüyüşü mevcuttu. Yapılan tetkiklerinde; hemogram, kan şekeri, elektrolitleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin kinaz, kan gazı, amonyak, laktik asit, pirüvik asit, tandem mass, arilsülfataz A ve plazma amino asit değerleri normal sınırlardaydı. Elektroensefalografisinde; her iki hemisfer frontal, temporal ve parietal bölgelerde belirgin yüksek amplitüdüli yavaş dalga aktivitesine, sık aralıklarla eşlik eden diken

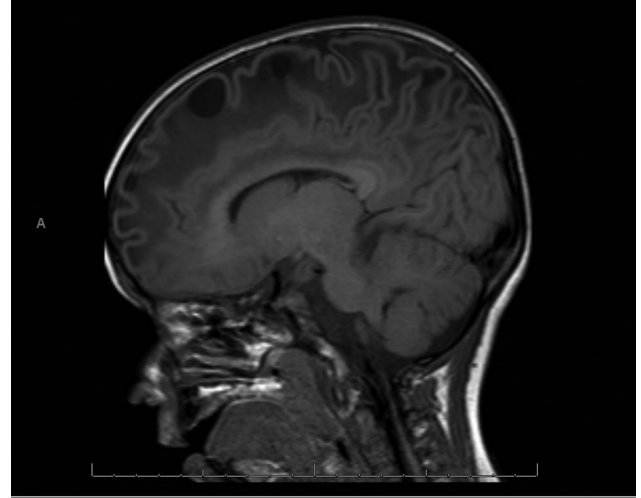
dalga aktivitelerinin varlığı saptandı. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG); her iki hemisfer anterior kesimlerde daha belirgin olmak üzere yaygın T2 sinyal artımları ve en büyüğü sağ temporal beyaz cevherde olmak üzere beyin omurilik sıvısı ile izointens multiple kistik oluşumlar tespit edildi (Resim 1a-1b, 2). Ayırıcı tanı açısından yapılan MR-spektroskopisinde; N-asetil aspartik asit/ kreatin



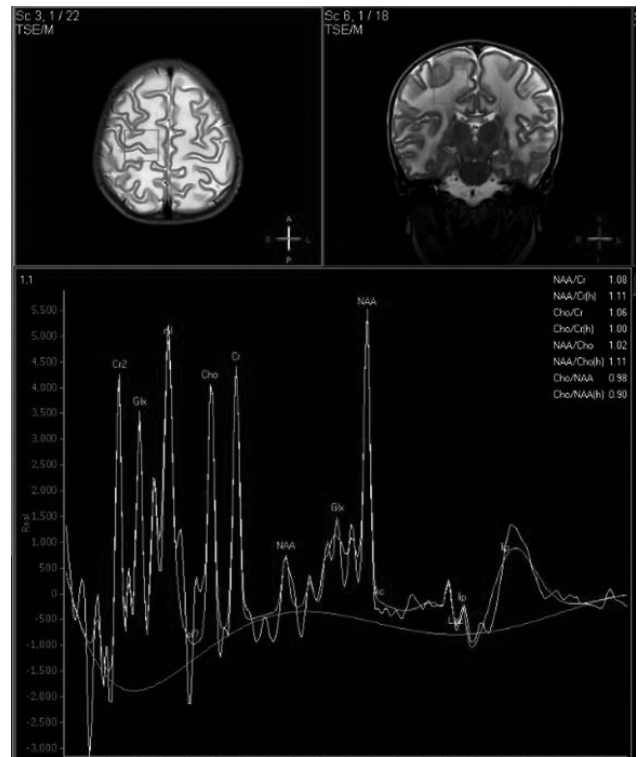
Resim 1a.



Resim 1b.



Resim 2.



Resim 3.

pikinde ılımlı azalma saptandı (Resim 3). Mevcut bulgular ile hastaya Van der Knaap hastalığı tanısı konuldu. Epileptik nöbetlerine yönelik olarak okskarbazepin tedavisi başlanan olgunun 18 aylık izleminde nöbeti tekrarlamadı.

## TARTIŞMA

Van der Knaap hastalığı, çok ender görülen bir megalensefalik lökoensefalopati formudur. Makrosefali doğumda da bulunabilmekle birlikte, genellikle yaşamın ilk birkaç yılında belirginleşmektedir. Beyin MRG görüntülemelerindeki dramatik bulgulara rağmen, klinik bulgulardaki yavaş ilerleyici seyir dikkat çekicidir. Psikomotor gerilik, yürüyüş ataksisi, spastisite, distoni ve koreatetoz gibi nörolojik bulguların belirginleşmesi geç dönem bulgularıdır.

Van der Knaap hastalığı olan bireylerde tanı genellikle beyaz cevherin diffüz ödemli görünümü ve yaygın subkortikal kistlerle birlikte tipik klinik bulguların varlığı ile konulmaktadır. Olgumuzda da olduğu gibi, subkortikal kistler sıklıkla, serebral hemisferlerin ön temporal ve frontoparietal bölgelerinde görülmektedir<sup>(4)</sup>. Van der Knaap hastalığı olan bireylerde, 22. kromozomda yerleşmiş bulunan MLC1 geni mutasyonları sık görülmektedir. Ender olgularda MLC2A mutasyonları da tanımlanmıştır<sup>(3,5)</sup>.

Makrosefali, psikomotor gerilik ve beyin MRG'de beyaz cevher tutulumu saptandığı durumlarda ayırıcı tanıda, Canavan hastalığı, Alexander hastalığı, glutarik asidüri, GM1 ve GM2 gangliozidoz kesinlikle düşünülmelidir<sup>(6)</sup>. Van der Knaap hastalığını ayırıcı tanıdaki bu hastalıklardan ayıran en önemli klinik özellik şiddetli beyaz cevher tutulumuna rağmen psi-

komotor yıkımın çok yavaş olmasıdır. Canavan hastalığında görülen talamus ve globus pallidusun tutulmuş ve MR-spektroskopideki NAA/Cr piki artışı olgumuzda saptanmadı. Yine Alexander hastalığında saptanan periventriküler kontrast tutulumu, kaudat nükleus etkilenmesi ve hidrosefali gibi bulgular olgumuzda yoktu.

Sonuç olarak, makrosefali ve yavaş ilerleyici psikomotor etkilenme bulguları olan olgularda, yaygın beyaz cevher tutulumu ve subkortikal kistik oluşumlar saptanması durumunda, Van der Knaap hastalığı mutlaka düşünülmelidir.

## KAYNAKLAR

1. van der Knaap MS, Valk J, Barth PG, Smit LM, van Engelen BG, Tortori Donati P. Leukoencephalopathy with swelling in children and adolescents: MRI patterns and differential diagnosis. *Neuroradiology* 1995;37:679-86. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00593394> PMID:8748906
2. Lopez-Hernandez T, Sirisi S, Capdevila-Nortes X, Montolio M, Fernandez-Duenas V, Scheper GC, et al. Molecular mechanisms of MLC1 and GLIALCAM mutations in megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. *Hum Mol Genet* 2011;20:3266-77. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddr238> PMID:21624973
3. Yiş U, Scheper GC, Uran N, Unalp A, Cakmakçı H, Hiz-Kurul S, et al. Two cases with megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts and MLC1 mutations in the Turkish population. *Turk J Pediatr* 2010;52:179-83. PMID:20560255
4. Miles L, DeGrauw TJ, Dinopoulos A, Cecil KM, van der Knaap MS, Bove KE. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts: a third confirmed case with literature review. *Pediatr Dev Pathol* 2009;12:180-6. <http://dx.doi.org/10.2350/08-06-0481.1> PMID:18821826
5. van der Knaap MS, Lai V, Kohler W, Salih MA, Fonseca MJ, Benke TA, et al. Megalencephalic leukoencephalopathy with cysts without MLC1 defect. *Ann Neurol* 2010;67:834-7. PMID:20517947
6. Unalp A, Uran N. Van Der Knaap Hastalığı: MRG ve MRS Bulguları ile Bir Olgu Sunumu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2007;16:202-5.