



Kaybolan beyaz madde hastalığı; nadir bir olgu

Vanishing white matter leukodystrophy, a rare case report

Sayın Editör,

Kaybolan beyaz madde (vanishing white matter, VWM) lökoensefalopatisi "merkezi sinir sistemi hipomiyelinizasyonu ile seyreden çocukluk çağı ataksisi" olarak da bilinen otozomal çekinik geçişli bir hastalıktır. İlk defa 1997 yılında Van der Knaap ve ark. (1) tarafından tanımlanmıştır. En sık görülen şekli erken çocukluk döneminde serebellar ataksi, spastite ve zeka gerilemesi ile karşımıza gelir (2). Stresin hastalığın başlangıcında ve klinik alevlenmelerde, önemli bir etmen olduğu bilinmektedir (3). Hastalığa neden olan mutasyon ökaryotik translasyon başlangıç etmeni olan eIF2B'yi kodlayan toplam beş gendeki (EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4, EIF2B5) mutasyonları içermektedir. Başlangıçta çocukluk çağı için tanımlanan ve son derece geniş bir fenotipik değişkenliğe sahip bu hastalığın gün geçtikçe her yaşı etkileyebileceği görülmüştür (1,4). Nadir görülen bu hastalığın Türkiye'de ilk genetiği kanıtlanan olgu olması ve yaş grubu için nörodejenaratif hastalıklar içinde ayırıcı tanıda akla gelmesini vurgulamak için bu hastayı sunmayı uygun gördük.

Olgumuz; sekiz yaşında erkek hasta ilk kez dört yaşında ateşli bir üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında gitgide artan motor becerilerin kaybı nedeniyle hastaneye başvurmuş. Kas güçsüzlüğünü farkedenden aile beş yaşında çocuklarının dengesiz yürüdüğünü görmüş ve bunun zaman geçtikçe arttığını farketmiş. Öyküsünden doğum öyküsünün ve bir yaşına kadar nörolojik gelişiminin normal olduğu öğrenildi. Anne ve baba arasında üçüncü derece akraba evliliği vardı, aile öyküsünde bir özellik yoktu.

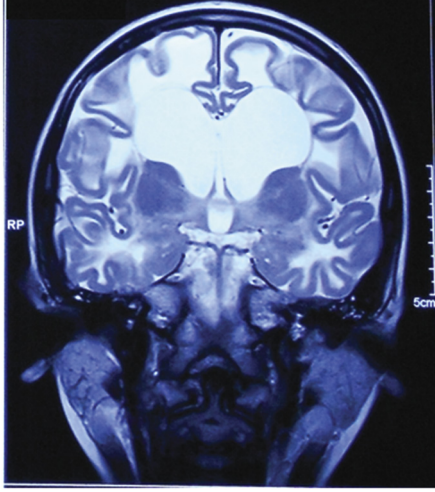
Fizik muayenede boy ve kilonun normal olduğu, görme ve işitme sorunu olmadığı, bilişsel işlevlerin yaşına uygun olduğu saptandı. Hastamızın dismorfik özelliği yoktu. Nörolojik muayenede ataksi, her iki üst ekstremitede intansiyonel tremor ve disdiyadokokinezi görüldü. Yaygın hipotonisi ve kas gücünde tüm ekstremitelerde azalma olduğu fark edildi. Sol kol, sağ kol ve sol bacakta kas gücü 4/5, sağ bacakta 3/5 olduğu saptandı.

Her iki aşil tendon refleksi ve patella refleksinin arttığı görüldü. İki alt ekstremitede de klonus ve babinski pozitifliği saptandı. Göz dibi muayenesi normal bulundu. Diğer sistem muayeneleri normal idi. Laboratuvar bulgularında düzenli taramalar ve metabolik tetkikler normal bulundu. Hastanın beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) "flair" sekanslarda yaygın ak madde yoğunluk artışı ve yer yer beyin omurilik sıvısı ile aynı yoğunlukta kistik alanlar görüldü.

Genetik çalışmaları planlanan hastada, klinik bulgular ve beyin MRG bulguları doğrultusunda kaybolan beyaz madde hastalığı düşünüldü. Genetik mutasyon analizi çalışılan hastada EIF2B5: 943C>G(DNA)/R315G (protein) geninde homozigot mutasyon saptandı. Anne ve babanın aynı mutasyon için taşıyıcı olduğu görüldü. Böylece kaybolan beyaz madde hastalığı tanısı kesinleşti.

Hastamız şu anda özel bir eğitim merkezinde fizyoterapi ve bireysel eğitim almaktadır, 2010 ve 2011 yılında iki kez akut motor işlevlerinde kötüleşme görüldü. Bu kötüleşme ataklarının ikisinde de hastamızda yüksek ateş vardı. İzlemleri süresince entellektüel işlevlerinde yaşa göre gerilik olduğu görüldü. İşitme ve görme sorunu gelişmedi. Konuşmada artikülasyon sorunu yaşayan hasta etrafındakilerle iletişimde anlaşılabilirliğini hiç kaybetmedi. Kas güçsüzlüğü artan hasta şu an günlük aktivitelerini tek başına yapamamaktadır.

Hastalık serebellar ataksi ve daha nadir olarak spastite ile karşımıza çıkar. Bilinç sıklıkla korunur, ilerleyen dönemde optik atrofi ile beraber görme kaybı, tanımlanan bulgular arasındadır (1). Vermeulen ve ark. (3) klinik süreç için stresin hastalığın başlangıcında, klinik alevlenmelerde, önemli bir etmen olduğunu vurgulamışlardır. Stresden başka ateşli enfeksiyonlar, kafa travmaları, ve korku nöbetleri hastalığın seyrini hızlandıran diğer etmenlerdir. Bu dönemler dışında hastalık yavaş seyirli bir kliniğe sahiptir ancak ölümle sonuçlanması kaçınılmazdır (2,3). Hastamızda ilk belirtilerin başladığı dönemde ateşli bir üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği öyküsü alındı.



Şekil 1. Yaygın ak maddede yoğunluk artışı, “flair” sekanslarda yer yer beyin omurilik sıvısı ile aynı yoğunlukta kistik alanlar

Erken çocukluk döneminde beyin MRG görüntülemesi en kuvvetli tanı destekleyicisidir. Manyetik rezonans görüntülerinde beyaz maddede ilerleyici hacim azalması ve kistik dejenerasyon, MR spektroskopide tüm bakılabilen metabolitlerde ilerleyici azalma görülür. Kaybolan beyaz maddede beyincik ve beyin sapı tutulumu da görülmektedir. Geç dönemlerde beyin ve serebellar atrofi görülür (1,2). Kortikal gri madde her zaman korunur (1). Olgunun beyin MRG’sinde T2 ağırlıklı kesitlerde yan ventriküllerde genişleme (Şekil 1) ve serebellar atrofi, ak maddede yaygın yoğunluk artışı, “flair” sekanslarda yer yer beyin omurilik sıvısı ile aynı yoğunlukta kistik alanlar görüldü.

Hastalık için şu an yaşam kalitesini arttırıcı destekleyici tedavi dışında bir tedavi bulunmamaktadır.

Başlangıçta çocukluk çağı için tanımlanan ve son derece geniş bir fenotipik yelpazeye sahip bu hastalığın gün geçtikçe her yaşı etkileyebileceği görülmüştür (1,5). Hastalığın doğum öncesi formunda azalmış fetal hareketler, oligohidroamniyos,

birincil mikrosefali, büyüme geriliği, doğuştan kontraktürler, böbrek hipoplazisi, karaciğer-dalak büyüklüğü, pankreatit, katarakt, ovaryen disgenezi ve lökoansefalopati görülebilir (6).

Sonuç olarak; kaybolan beyaz madde hastalığı nadir bir genetik hastalıktır. Tanıda hastanın öyküsünde çocukluk çağında başlayan motor işlevlerde duraklama, gerileme, ilerleyen ataksi, spastite, aralıklı ortaya çıkan kötüleşme atakları önemlidir. Beyin MRG’de görülen bulgular sonucu yapılan mutasyon analizi ile tanı kesinleşmektedir. Erken tanı genetik danışmanlık için ve hastalığı kötüleştiren etkenlerden hastayı korumak için çok önemlidir. Geniş bir klinik yelpazeye sahip bu hastalıkta anlaşılmayan moleküler mekanizmalar için araştırmalar devam etmektedir. Biz de ülkemizde ilk defa genetik olarak tanısı konulmuş bu olgunun motor gerilikle gelen hastalarda ayırıcı tanıda hatırlanması gerektiğini vurgulamak istedik.

Serhat Güler, Adnan Yüksel, Akın İşcan, İlhan Işık, Burak Tatlı

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Kaynaklar

1. 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(10): 987-6.
2. 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.
3. Vermeulen G, Seidl R, Mercimek-Mahmutoglu S, Rotteveel JJ, Scheper GC, van der Knaap MS. Fright is a provoking factor in vanishing white matter disease. *Ann Neurol* 2005; 57(4): 560-3.
4. van der Knaap MS, Leegwater PA, Könst AA, 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(2): 264-70.
5. van der Knaap MS, Leegwater PA, van Berkel CG, et al. Arg113His mutation in eIF2Bepsilon as cause of leukoencephalopathy in adults. *Neurology* 2004; 62(9): 1598-600.
6. van der Knaap MS, van Berkel CG, Herms J, et al. eIF2B-related disorders: antenatal onset and involvement of multiple organs. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 1199-207.