

Megalensefalik Lökoensefalopati ile Subkortikal Kistler ve Makrosefali: Olgu Sunumu

Megalencephalic Leukoencephalopathy with Subcortical Cysts and Macrocephaly: A Case Report

Ömer BEKTAŞ¹, Birce Dilge TAŞKIN¹, Zeynep Kübra GÜRCAN², Alkım ÖDEN AKMAN²,
Aydan DEĞERLİYURT¹, Alev GÜVEN¹, Cahide YILMAZ¹, Ebru PETEK ARHAN³

¹Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

³Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



ÖZET

Van der Knaap Hastalığı, çok ender görülen bir megalensefalik lökoensefalopati formudur. İnfantil başlangıçlı makrosefali en sık başvuru şekillerinden birisidir. Tipik klinik ve radyolojik bulguların varlığında, MLC1 ve MLC2A mutasyonlarının gösterilmesi ile tanı konulmaktadır. Bizim olgumuz baş çevresi büyüklüğü nedeniyle 1.5 yaşında hastanemize başvurdu. Soygeçmişinde ebeveynler arasında akrabalık öyküsü yoktu. Beyin manyetik rezonans görüntüde (MRG) megalensefalik lökoensefalopati ile subkortikal kistler görüldüğü için Van der Knaap Hastalığı düşünüldü. Hastalığın tanısı için gönderilen MLC1 geni mutasyonu pozitif saptandı. Van der Knaap Hastalığı otozomal resesif bir hastalık olduğu için akrabalık öyküsü önemlidir. Akraba evliliği olmaması nedeniyle, bu olgu MLC1 mutasyonun Türk toplumunda görülme sıklığını göstermesi açısından değerli olabilir.

Anahtar Sözcükler: Lökoensefalopati, Makrosefali, Megalensefali, Subkortikal kistler

ABSTRACT

Van der Knaap disease is a very rare form of megalencephalic leukoencephalopathy. Infantile onset macrocephaly is one of the most common presentation forms. In the presence of typical clinical and radiological findings, the demonstration of mutations in MLC1 and MLC2 are diagnostic. Our case was admitted to hospital because of the increased size of head circumference at the age of 1.5 years. There was no history of consanguinity in the family. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts was seen on brain magnetic resonance imaging (MRI) and Van der Knaap disease was suspected. MLC1 gene mutation was positive. The family history of consanguinity is important in diagnosing Van der Knaap disease as it is an autosomal recessive disorder. Due to the fact that the parents were not related, this case may be valuable in terms of demonstrating the incidence of the MLC1 mutation in the Turkish population.

Key Words: Leukoencephalopathy, Macrocephaly, Megalencephaly, Subcortical cysts

GİRİŞ

Megalensefalik lökoensefalopati ile subkortikal kistler nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır (1). Bu hastalık göreceli olarak akraba evliliklerinin fazla olduğu Türk, Asya, ve Hindistan topluluklarında daha fazla görülmektedir (2). İnfantil dönemde başlayan makrosefali en sık başvuru şekillerinden birisidir. Makrosefali daha çok doğumda ya da yaşamın ilk yılında gelişir. Başlangıçta mental ve motor gelişim hastaların büyük bir kısmında normale yakın ya da hafif geridir (1).

Megalensefalik lökoensefalopati ile subkortikal kistler, diğer adıyla Van der Knaap Hastalığı tanısında MRG çok yardımcı

bir yöntemdir (3). Tipik klinik ve radyolojik bulguların varlığında, MLC1 ve MLC2A mutasyonlarının gösterilmesi ile tanı konulmaktadır (4). Biz de makrosefali ile başvuran bir olguda tanımladığımız bu nadir görülen hastalığı sunmak istedik.

OLGU SUNUMU

Akrabalık öyküsü bulunmayan anne ve babanın, beşinci çocuğu olarak 4750 gr, normal doğum ile miadında doğan, prenatal ve postnatal öyküsünde özellik bulunmayan olgu baş çevresi büyüklüğü nedeniyle 1.5 yaşında hastanemize

başvurdu. Dört aylıkken başını dik tutan, sekiz aylıkken desteksiz oturabilen hastada konuşma ve bağımsız yürüme yoktu. Fizik muayenesinde baş çevresinin 49 cm (>97 persentil, makrosefali) olduğu, destekle yürüyebildiği ve çevre ile ilgili olduğu gözlemlendi. Derin tendon refleksleri her iki alt ekstremitede canlıydı ve bilateral ekstansör plantar yanıtı 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.

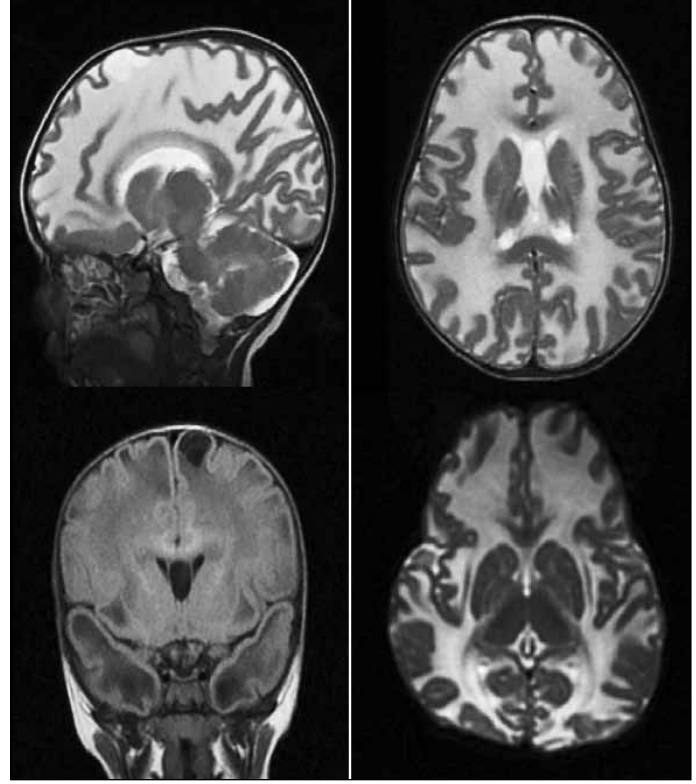
Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde her iki hemisfer anterior kesimlerde daha belirgin olmak üzere yaygın T2 sinyal artımları ve en büyüğü sol frontoparyetal subkortikal alanda beyaz cevherde olmak üzere beyin omurilik sıvısı ile izointens kistik oluşum, cavum septum pellisidi et varge kistleri izlendi. Serebral hemisferlerin posterior bölgelerinde U fibrillerinde, korpus kallozum, beyin sapı ve serebellumda sinyal intensitesi göreceli olarak normal olarak tespit edildi (Şekil 1). Van der Knaap Hastalığı düşünülen hastada MLC1 geninde IVS2+1G>(c.177+1G>T) homozigot mutasyonu saptandı.

TARTIŞMA

Van der Knaap Hastalığı, nadir görülen bir megalensefali lökoensefalopati formudur. Beyin MRG'deki dramatik bulgulara rağmen, klinik bulgulardaki yavaş ilerleyici seyir önemli özelliklerinden biridir. Psikomotor gerilik, ataksi, spastisite, epilepsi, distoni ve koreatetoz gibi diğer bulgular geç dönemde görülür (1). Bu hastaların MRG'lerinde saptanan subkortikal kistler bizim olgumuzda da olduğu gibi çoğunlukla temporal bölgenin ön kısmında ve frontoparyetal bölgelerde görülür (3).

Makrosefali, psikomotor gerilik ve beyin MRG'de beyaz cevher tutulumunun saptandığı durumlarda ayıncı tanıda, Canavan Hastalığı, Alexander Hastalığı, glutarik asidüri, GM1 ve GM2 gangliozidoz düşünülmelidir (5). Hastalığın en tipik bulgusu belirgin MRG bulgularına (diffüz beyaz cevher tutulumu) rağmen, psikomotor yıkımın yavaş olmasıdır (3). Diğer makrosefali ile giden hastalıklarda klinik daha ağırdır. Ayrıca Canavan Hastalığı'nda görülen talamus ve globus pallidusun tutulumu ve MR-spektroskopideki NAA/Cr piki artışı, Alexander Hastalığı'nda saptanan periventriküler kontrast tutulumu, kaudat nükleus etkilenmesi ve hidrosefali gibi bulgular Van der Knaap Hastalığı'nda görülmez (5).

Hastalığın tanısı, bizim hastamızda da saptadığımız MLC1 geninde mutasyonun saptanması ile konur (1). Hastaların %75'inde 22. kromozomda yerleşmiş bulunan MLC1 geninde mutasyon saptanır (2). MLC1 hemen hemen tüm beyin bölgelerinde bulunan oligomerik bir membran proteinidir. MLC1 beyinde astrositlerde, astrosit kavşağında, ana akson yollarında, kan-beyin ve serebrospinal sıvı- beyin bariyerinde bulunur. Bu genin iyon transportunda rolü olduğu düşünülmektedir (2,6).



Şekil 1: Hastanın beyin MRG'si: Her iki hemisfer anterior kesimlerde daha belirgin olmak üzere yaygın T2 sinyal artımları ve en büyüğü sol frontoparyetal subkortikal alanda beyaz cevherde olmak üzere beyin omurilik sıvısı ile izointens kistik oluşum, cavum septum pellisidi et varge kistleri, serebral hemisferlerin posterior bölgelerinde U fibrillerinde, korpus kallozum, beyin sapı ve serebellum sinyal intensitesi göreceli olarak normal olarak görülmektedir.

Van der Knaap Hastalığı'nda makrosefali doğum ve ilk aylarda da bulunmaktadır. Makrosefali ve sınırda mental ve motor gelişme geriliği olan olgularda görüntüleme yapılarak tipik MRG bulguları ile tanı rahatlıkla konulmaktadır. Özellikle makrosefali ile başvuran çocuklarda Van der Knaap Hastalığı mutlaka akılda tutulmalıdır. Ayrıca otozomal resesif bir hastalık olduğu için akrabalık öyküsü önemlidir. Bizim olgumuzda akrabalık öyküsü olmaması, aslında Türk toplumunda bu mutasyonun sıklığını göstermesi açısından da dikkat çekicidir.

KAYNAKLAR

1. van der Knaap MS, Barth PG, Stroink H, van Nieuwenhuizen O, Arts WF, Hoogenraad F, Valk J. Leukoencephalopathy with swelling and a discrepantly mild clinical course in eight children. *Ann Neurol* 1995;37:324-34.
2. López-Hernández T, Ridder MC, Montolio M, Capdevila-Nortes X, Polder E, Sirisi S, et al. Mutant GialCAM causes megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts, benign familial macrocephaly, and macrocephaly with retardation and autism. *Am J Hum Genet* 2011;88:422-32.

3. 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.
4. van der Knaap MS, Lai V, Köhler W, Salih MA, Fonseca MJ, Benke TA, et al. Megalencephalic leukoencephalopathy with cysts without MLC1 defect. *Ann Neurol* 2010;67:834-7.
5. Unalp A, Uran Şahin N. Van Der Knaap Hastalığı: MRG ve MRS bulguları ile bir olgu sunumu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2007;16:202-5.
6. Tejjido O, Casaroli-Marano R, Kharkovets T, Aguado F, Zorzano A, Palacín M, et al. Expression patterns of MLC1 protein in the central and peripheral nervous systems. *Neurobiol Dis* 2007;26:532-45.