

Van Der Knaap Lökoensefalopatisi Olgu Sunumu / Van der Knaap Leukoencephalopathy Case Report

Çağla Soysüren,¹ Ufuk Şener,¹ Süleyman Men,² Uğur Kulu,¹ Yaşar Zorlu¹

¹Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İZMİR

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

ABSTRACT

Van der Knaap Leukoencephalopathy Case Report

Scientific background: Van der Knaap leukoencephalopathy, also known as megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts, is a rare form of leukoencephalopathy, which was first described in 1995. It is characterized by early-onset macrocephaly, with mild motor developmental delay and seizures; gradual onset of ataxia, spasticity, and sometimes extrapyramidal findings; and usually late onset of mild mental deterioration. MRI characteristics include diffuse abnormality in signal intensity and swelling of cerebral hemispherical white matter with cyst-like spaces in the frontoparietal and anterior-temporal subcortical areas.

Case: The patient who had no complaints until 20 years old was admitted to our clinic with refractory seizures that continued for six years. Van Der Knaap leukoencephalopathy was considered after the examination.

Conclusion: This paper, accompanied by cases in literature, is about a patient with Van Der Knaap leukoencephalopathy who had typical clinical and MRI findings.

ÖZET

Bilimsel zemin: Van der Knaap lökoensefalopatisi (megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts) nadir görülen bir lökoensefalopati formudur ve 1995 yılında tanımlanmıştır. Klinik olarak erken başlangıçlı makrosefali, hafif motor gelişme geriliği, progresif ataksi, spastisite, bazı hastalarda ekstrapiramidal bulgular ve genellikle geç başlangıçlı hafif mental bozulma ile karakterizedir. Manyetik rezonans görüntülemesinde bilateral anterior temporal ve frontoparietal subkortikal alanlarda kistik dejenerasyon ve supratentoryal beyaz maddede hacim artışı ve anormal sinyal varlığı ile karakterize difüz tutulum saptanır.

Olgu: Hastanın 20 yaşına kadar herhangi bir yakınması yoktu. Altı yıldır süren sık nöbet nedeni ile kliniğimize başvurdu. Tekrarlanan tetkikler sonucunda Van Der Knaap lökoensefalopatisi düşünüldü.

Yorum: Bu yazıda, lökoensefalopatinin nadir rastlanan formlarından olan Van Der Knaap lökoensefalopatili bir olgu klinik bulguları ve tipik radyolojik görüntüleri ile sunulmuş ve literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Keywords: leukoencephalopathy, macrocephaly, ataxia, subcortical cysts, adult patient

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Çağla Soysüren
Arap Hasan Mah. 260 Sk. No: 56/5 Hatay/İZMİR
Tel: 0505 498 83 68
caglasoysuren@yahoo.com.tr

Dergiyeye Ulaşma Tarihi/Received: 15.10.2007

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 16.10.2007

Anahtar kelimeler: lökoensefalopati, makrosefali, ataksi, subkortikal kistler, erişkin hasta

GİRİŞ

Van der Knaap lökoensefalopatisi (megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts; MLC) nadir görülen bir lökoensefalopati formudur ve 1995 yılında tanımlanmıştır.¹ Tipik klinik özellikleri; erken başlangıçlı makrosefali, motor gelişimde hafif gerilik, progresif ataksi ve spastisite, bazı hastalarda ekstrapiramidal bulgular ve genellikle geç başlayan hafif mental bozulmadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bilateral anterior temporal ve frontoparietal loblarda kistik dejenerasyon ve supratentoryal beyaz maddede hacim artışı ve anormal sinyal varlığı ile karakterize difüz tutulum saptanır.¹ Otozomal resesif kalıtmıdır ve ilişkili gen kromozom 22q'da lokalizedir.² Hastaların çoğu erken çocukluk döneminde tanı almakta olup az sayıda erişkin hasta bildirilmiştir.³ Bu yazıda, erişkin yaşta tanı alan bir hastanın klinik ve radyolojik özellikleri sunulmuş ve ilişkili literatür eşliğinde tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

Hastamız normal geçen bir hamilelik dönemi sonunda, miadında, spontan vajinal yol ile hastanede doğmuştur. Doğumda baş çevresi bilinmiyordu, ancak normal olduğu belirtildi. Erken çocukluk döneminde motor ve mental gelişimi normaldi. Yürümeye başladığında sol bacağının ince olduğu fark edilmiş, ancak yürüme ile ilişkili sorunu olmamıştır. İlköğrenim yıllarında öğrenme güçlüğü olduğu fark edilmiş ise de 20 yaşına kadar herhangi bir yakınması olmamıştır. Askerlik görevini yaparken nedeni saptanamayan koma gelişmiştir. 10 gün yoğun bakım ünitesinde olmak üzere yaklaşık bir aylık tedavi sonrası hafif sol hemiparezi (4/5) ile taburcu edilmiştir. Bu dönemde çekilen MRG'de her iki nükleus dentatus, pons, mezensefalon ve serebral beyaz maddede T1 hipointensite, T2 hiperintensite ile karakterize difüz lökoensefalopati saptanmış olduğu ve Canavan hastalığı tanısı aldığı öğrenilmiş ise de bu tetkik görülememiştir. Bunu izleyen dönemde hastanın epileptik nöbetleri başlamıştır. Nöbet frekansı 1-2/yıl

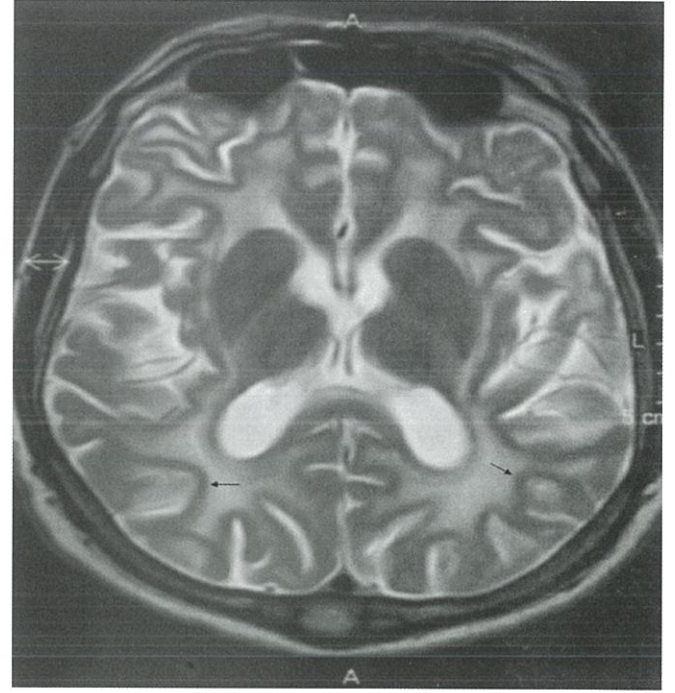
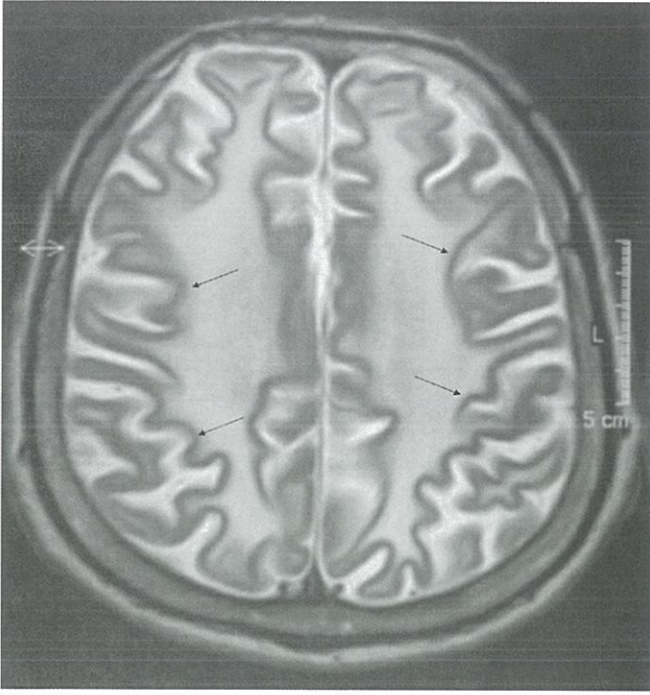
olan hastamız antiepileptik tedavi (karbamezapin 800 mg/gün ve na-valproat 1000 mg/gün) almakta idi.

Anne-babası 2. dereceden akraba idi. Ailede benzer hastalık öyküsü yoktu.

Fizik muayenede baş çevresi 65 (normal: 54-62) cm, sol alt ekstremite atrofik ve 2 cm kısaydı. Nörolojik muayenede hafif kognitif yetersizlik, dizartri, lateral bakışta hızlı fazi bakış yönüne olan horizontal nistagmus, solda hafif hemiparezi (4/5), solda babinski pozitifliği ve aşıl klonusu, serebellar testlerde solda daha belirgin olmak üzere bilateral beceriksizlik, ekstremite ataksisi ve Romberg testi pozitifliği saptandı.

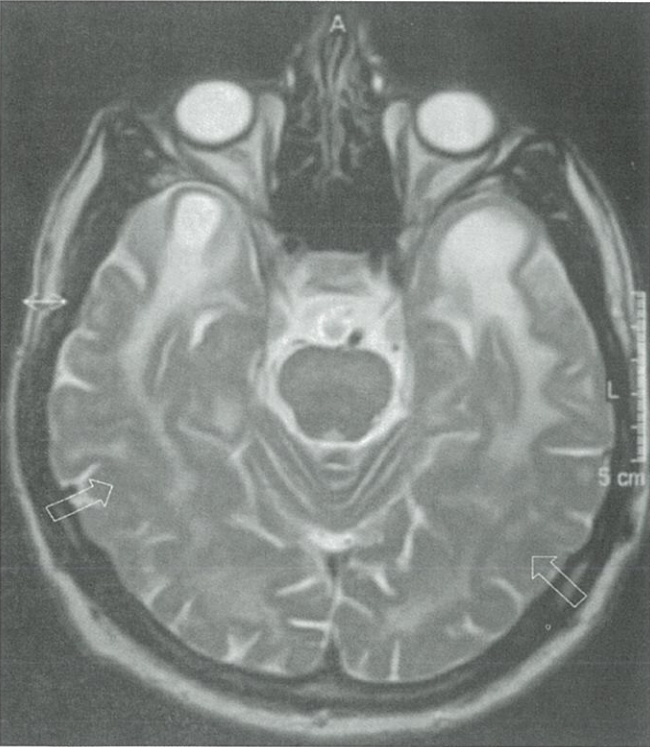
Rutin hematolojik ve biyokimyasal incelemesi hafif trigliserid yüksekliği dışında normaldi.

Sitomegalovirüs (CMV) IgM antikoruna negatif, IgG antikoruna pozitif idi. EEG'de hemisferlerin ön kısmında zemin aktivitesi düzensizliği dışında patolojik bulgu saptanmadı. EMG, işitsel-görsel-somatosensoryal uyarılmış potansiyel incelemeleri ve odyometrik testleri normaldi. "Wechsler Adult Intelligence scale" da hafif mental retardasyon (IQ: 56), kognitif değerlendirmede belleğin tüm süreçlerinde ılımlı bozulma saptandı. Bilgisayarlı beyin tomografisinde kalsifikasyon veya hemoraji saptanmadı. MRG T2 ağırlıklı serilerde her iki serebral hemisfer subkortikal ve derin beyaz maddede yaygın olarak izlenen anormal sinyal intensite artışı kaydedildi (Şekil 1a-c). Anormal sinyal frontal ve parietal loblarda hiç normal beyaz madde bırakmayıp subkortikal U liflerini de tutuyordu (Şekil 1a, b). Posterior temporal ve oksipital loblarda ise subkortikal U lifleri kısmen korunmakta idi (Şekil 1c). Anterior temporal loblarda da tutulum kortekse kadar uzanmakta idi. "Fluid attenuated inversion recovery" (FLAIR) ağırlıklı görüntülerde supratentoryal anormal beyaz madde yine yüksek sinyal gösterirken, her iki temporal polde oval şekilli bir alandaki sinyal beyin omurilik sıvısı (BOS) ile aynı yoğunlukta, yani kistik özellikte idi (Şekil 1d). Her iki tarafta putamen, globus



Şekil 1a. Sentrum semiovale düzeyinden geçen T2 ağırlıklı kesitte her iki serebral hemisferde tüm beyaz maddeyi tutan anormal sinyal yoğunluğu artışı izlenmektedir. Anormal sinyal kortekse kadar dayanmakta, subkortikal U liflerini de tutmaktadır (oklar).

Şekil 1b. Korona radiata düzeyinden geçen T2 ağırlıklı kesitte yine her iki serebral hemisferde tüm beyaz madde subkortikal U lifleri de dahil olmak üzere tutulmuştur (oklar). Bazal ganglionlar korunmuştur.



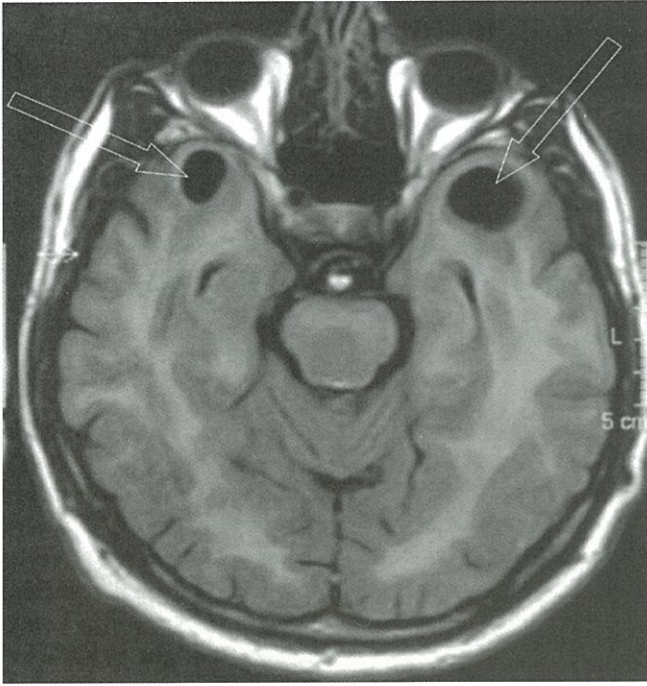
Şekil 1c. Posterior temporal ve oksipital loblardaki tutulum kısmen subkortikal U liflerini korumaktadır (oklar).

ve e). Serebral korteks orta derecede atrofi göstermekte idi, bununla paralel olarak kortikal sulkuslar ve ventriküller genişti. Bulgular Van der Knaap lökoensefalopatisi ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hastada ayrıca manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) incelemesi yapıldı. Her iki serebral hemisfer beyaz cevherden, serebellar hemisferlerden, bazal ganglionlardan tek hacimli örnekleme yapıldı. Bu örneklerden elde edilen spektrumlar normal beyin spektrumu ile hemen hemen aynı idi.

TARTIŞMA

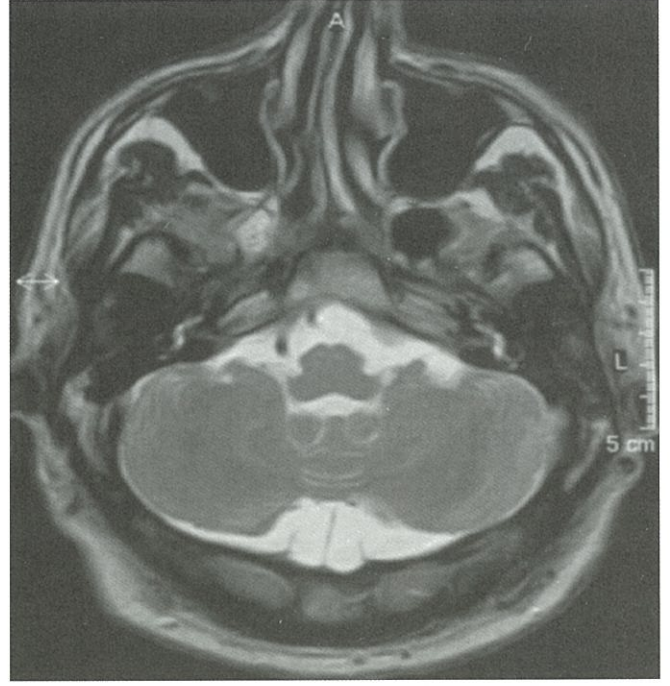
Van der Knaap lökoensefalopatisinin temel klinik özelliklerinden biri makrosefalidir. Genellikle doğumda vardır veya yaşamın ilk yılı içinde gelişir. Baş çevresi normalin 4-6 SD üzerinde olabilir.⁴ Hastamızın baş çevresi 65 cm olarak ölçülmüştür. Makrosefali ve şiddetli beyaz cevher tutulumuna rağmen genellikle erken gelişim normaldir. İzleyen yıllarda yavaş ilerleyen ataksi ve spastisite nedeni ile motor beceriler bozulur.¹⁴ Mental dezoryantasyon motor defisit ile eş zamanlı gelişmez. Hastamızda da olduğu gibi

pallidus, kaudat nükleus, talamus, beyin sapı ve serebellar hemisferler olağan görünümde idi (Şekil 1c



Şekil 1d. Şekil 1c ile aynı düzeyden geçen FLAIR ağırlıklı bu görüntüde her iki temporal poldeki beyaz maddenin BOS ile aynı sinyal yoğunluğunda (kistik özellikte) olduğu izlenmektedir (oklar).

hastaların yarısında ilkokul yıllarında öğrenme güçlüğü olur.⁵ Bazı hastalarda geç evrede ekstrapiramidal semptomlar (distoni, atetoz vb.) gelişebilir. Sıklıkla erken yaşta başlayan nöbetler vardır ve antiepileptik ilaç (AEI) tedavisine cevaplıdır.^{5,6} Hastamızda ilk semptomlar 20 yaşında başlamış olup AEI tedavisi ile nöbetsizlik sağlanmıştır. Bu klinik seyir Van der Knaap lökoensefalopatisinin yavaş progresif doğası ile uyumludur.¹ Patrono ve ark. hastaların %44'ünde minör travma ile indüklenen akut dizabilite atakları geliştiğini bildirmiştir.⁵ Hastamızda da askerlik döneminde komaya neden olan akut dezoryantasyon gelişmiş ve iyileşme sekelli olmuştur. Van der Knaap lökoensefalopatisinin karakteristik MRG bulguları, bilateral anterior temporal ve frontoparietal loblarda kistik dejenerasyon ve supratentoryal beyaz maddede hacim artışı ve anormal sinyal varlığı ile karakterize difüz tutulumdur.⁷⁻¹¹ Subkortikal kistler genellikle bilateral ve BOS intensitesindedir. Supratentoryal beyaz madde difüz ve simetrik olarak tutulur. Santral beyaz madde yapıları (korpus kallozum, internal kapsül ve beyinsapı vb.) daha az sıklıkla etkilenir. Hastaların çoğunda subkortikal U lifleri tutulur. Serebellar beyaz



Şekil 1e. Arka çukur düzeyinden geçen bu T2 ağırlıklı kesitte serebellar hemisferler ve beyin sapı olağan görünümündedir.

madde ve dentat nükleus hilusu hafif etkilenirken, bazal nükleuslar ve talamus korunur. Bazı hastalarda zamanla beyaz madde şişmesi azalır, subkortikal kistlerin büyüklüğü ve sayısı artabilir ve hastamızda da olduğu gibi serebral atrofi gelişebilir.⁷ Hastamızın MRG'sinde bilateral anterior temporal alanda kistik dejenerasyon ve serebral beyaz maddede difüz T2 hiperintensite saptanmış olup, bu bulgular Van der Knaap lökoensefalopatisi ile uyumludur.

İnfantil megalensefalik lökoensefalopati oluşturan diğer hastalıklar (Canavan hastalığı, Alexander hastalığı, tip 1 glutarik asidüri, GM1 gangliosidoz, L-2-hidroksiglutarik asidüri) klinik, biyokimyasal ve nöroradyolojik özellikleri ile Van der Knaap lökoensefalopatisinden ayrılır.¹²⁻¹⁶ Hastamız ilk olarak Canavan hastalığı tanısı almış ise de klinik ve nöroradyolojik bulguları [bilateral globus pallidus tutulumu olmaması ve MRS'de N-asetil aspartik asit (NAA) konsantrasyonunun normal olması] bu hastalık ile uyumlu değildir.¹² Ayırıcı tanıda temporal loblarda kistik dejenerasyon oluşturan diğer lökoensefalopatiler de düşünülmelidir. Bilateral anterior temporal kistler

gelişen multifokal lökoensefalopatiler non-progresif seyirlidir ve makrosefali olmaz.¹⁷ Bilateral temporal kistler subakut sklerozan panensefalit tanısı alan bir hastada da bildirilmiştir.¹⁸ Hastamızın klinik ve nöroradyolojik bulguları bu hastalıklar ile uyumlu değildir. Anterior temporal loblarda anormal bulgular (beyaz maddede şişme, kistler, inferior hornun anterior kısmında fokal genişleme) konjenital CMV enfeksiyonu olan hastalarda da görülür.¹⁹ Bu hastalarda beyaz madde tutulumuna ek olarak intrakraniyal kalsifikasyon, ventrikülomegali, serebellar hipoplazi ve migrasyon anomalileri görülür ve ensefalopati klinik olarak statiktir.^{19,20} Hastamızda CMV IgG antikoru pozitif bulunmuş, ancak BBT ve MRG'de difüz beyaz madde tutulumuna eşlik eden bulgu olmaması, farklı klinik bulgular ve yavaş da olsa progresif seyir nedeni ile konjenital CMV enfeksiyonu düşünülmemiştir.

Van der Knaap lökoensefalopatisinde bildirilen MRS bulguları uniform değildir.^{9,10,21} Bazı hastalarda gri maddede de hafif metabolik değişiklikler olduğu bildirilmiştir.³ Brockman ve ark. bir erişkin hastada etkilenmiş beyaz maddede NAA, kreatin ve kolin konsantrasyonunu azalmış, inozitol konsantrasyonunu normal bulmuştur.³ Mejaski-Bosnjak ve ark.²² ise ciddi klinik seyirli bir çocuk hastada kistlerin olduğu beyaz madde alanlarında tüm metabolitlerde kayıp olduğunu bildirmiştir. Hastamızda beyaz maddede NAA, kolin ve miyoinositol normal bulunmuş ve hafif klinik seyrin daha az metabolik değişiklik varlığı ile uyumlu olduğu düşünülmüştür.^{3,22}

Hastalığın olası mekanizmaları miyelin lamelleri arasında vakuol oluşumu, demiyelinizasyon/dismiyelinizasyon ve ekstraselüler mesafe artışıdır. Histopatolojik inceleme yapılan bir hastada miyelin kılıfın en dış lamellerinde vakuol oluştuğu, subkortikal beyaz maddede astrogliozis geliştiği, ancak kortikal nöronal yapıların korunduğu gösterilmiştir.²³ Anormal MRG görünümüne rağmen beyaz madde fonksiyonlarının büyük ölçüde korunması, MRS'de başlangıçta belirgin miyelin yıkımı ya da nöronal hasar

saptanmaması, demiyelinizasyon/dismiyelinizasyon ile uyumlu değildir.¹⁰ Van der Knaap lökoensefalopatisinden sorumlu olan MLC1 proteininin astrositler ve nöronlarda eksprese edildiği gösterilmiş ve hastalarda gelişen miyelin defektinin oligodendrosit disfonksiyonuna bağlı olmadığı bildirilmiştir.²⁴ Hastamızda da MRS'de kolin düzeyinin normal bulunması oligodendrositlerde hasar olmadığını desteklemektedir.

Van der Knaap lökoensefalopatisini oluşturan metabolik bir defekt günümüze kadar gösterilememiştir. Tanı, hastamızda olduğu gibi karakteristik klinik ve radyolojik bulgular ile konur ve yapılabiliyor ise genetik inceleme ile doğrulanır.

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;37:324-334.
2. Topcu M, Gartioux C, Ribierre F, Yalcinkaya C, Tokus E, Öztekin N, Beckmann JS, Ozguc M, Seboun E. Vacuolating megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts, mapped to chromosome 22qtel. *Am J Hum Genet* 2000;66:733-739.
3. Brockmann K, Finsterbusch J, Terwey B, Frahm J, Hanefeld F. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts in an adult: quantitative proton MR spectroscopy and diffusion tensor MRI. *Neuroradiol* 2003;45:137-142.
4. Krishnan KH, Pauline CL, Kumaresan G, Mallika TKV. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. *Indian Pediatrics* 2005;42:60-63.
5. Patrono C, Di Giacinto G, Eymard-Pierre E, Santorelli FM, Rodriguez D, De Stefano N, Federico A, Gatti R, Benigno V, Megarbané A, Tabarki B, Boespflug-Tanguy O, Bertini E. Genetic heterogeneity of megalencephalic leukoencephalopathy and subcortical cysts. *Neurology* 2003;61:534-537.
6. Yalcinkaya C, Yüksel A, Comu S, Kilic G, Cokar O, Derwent A. Epilepsy in vacuolating megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. *Seizure* 2003;12:388-396.
7. Sethi PK, Sethi NK. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. *Indian J Pediatr* 2004;71:473-475.
8. van der Knaap MS, Breiter SN, Naidu S, Hart AAM, Valk J. Defining and categorizing leukoencephalopathies of unknown origin: MR imaging approach. *Radiology* 1999;213:121-133.
9. Sener RN, van der Knaap syndrome : MR imaging findings including FLAIR, diffusion imaging, and proton MR spectroscopy. *Eur Radiol* 2000;10:1452-1455.
10. Gelal F, Apaydin M, Çallı C, Erdem G, Varer M, Uluç E. Van der Knaap lökoensefalopatisi: BT, MRG, MR spektroskopisi ve difüzyon MRG bulguları. *Tanisa ve Girişimsel Radyoloji* 2001;7:446-451.
11. Chandrashekar HS, Guruprasad AS, Jayakumar PN, Srikanth SG, Taly AB. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts: MRI and proton spectroscopic features. *Neurology India* 2003;51:525-527.

12. Yalcinkaya C, Benbir G, Salomons GS, Karaarslan E, Rolland MO, Jakobs C, van der Knaap MS. Atypical MRI findings in Canavan disease: a patient with a mild course. *Neuropediatrics* 2005;36:336-339.
13. van der Knaap MS, Naidu S, Breiter SN, Blaser S, Stroink H, Springer S, Begeer JC, van Coster R, Barth PG, Thomas NH, Valk TJ, Powers JM. Alexander disease: diagnosis with MR imaging. *AJNR* 2001;22:541-552.
14. Bähr O, Mader I, Zschocke J, Dichgans J, Schulz JB. Adult onset glutaric aciduria type I presenting with a leukoencephalopathy. *Neurology* 2002;59:1802-1804.
15. Topcu M, Aydin OF, Yalcinkaya C, Haliloglu G, Aysun S, Anlar B, Topaloglu H, Turanli G, Yalnizoglu D, Kesimer M, Coskun T. L-2-hydroxyglutaric aciduria: a report of 29 patients. *Turk J Pediatr* 2005;47:1-7.
16. Chen CY, Zimmerman RA, Lee CC, Chen FH, Yuh YS, Hsiao HS. Neuroimaging findings in late infantile GM1 gangliosidosis. *AJNR* 1998;19:1628-1630.
17. Grosso S, Cerase A, De Stefano N, De Marco L, Galluzzi P, Galimberti D, Morgese G, Balestri P. Non-progressive leukoencephalopathy with bilateral anterior temporal cysts : a case report and review of the literature. *Brain & Development* 2005;27:73-77.
18. Anlar B, Yalaz K, Saatci I. Bilateral temporal cysts in a case of subacute sclerosing panencephalitis. *Eur J Paediatr Neurol* 2003;7:81-84.
19. van der Knaap MS, Vermeulen G, Barkhof F, Hart AAM, Loeber JG, Weel JFL. Pattern of white matter abnormalities at MR imaging : use of polymerase chain reaction testing of Guthrie cards to link pattern with congenital cytomegalovirus infection. *Radiology* 2004;230:529-536.
20. Barkovich AJ, Lindan CE. Congenital cytomegalovirus infection of the brain: imaging analysis and embryologic considerations. *AJNR* 1994;15:703-715.
21. De Stefano N, Balestri P, Dotti MT, Grosso S, Mortilla M, Morgese G, Federico A. 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;248:403-409.
22. Mejaski-Bosnjak V, Besenski N, Brockmann K, Pouwels PJW, Frahm J, Hanefeld FA. Cystic leukoencephalopathy in a megalencephalic child: clinical and magnetic resonance imaging/magnetic resonance spectroscopy findings. *Pediatr Neurol* 1997;16:347-350.
23. van der Knaap MS, Barth PG, Vrensen GF, Valk J. Histopathology of an infantile-onset spongiiform leukoencephalopathy with a discrepantly mild clinical course. *Acta Neuropathol* 1996;92:206-212.
24. Teijido O, Martinez A, Pusch M, Zorzano A, Soriano E, del Rio JA, Palacin M, Estévez R. Localization and functional analyses of the MLC1 protein involved in megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. *Hum Mol Genet* 2004;13:2581-2594.