



# Van Der Knaap Hastalığı Olan Üç Kardeş Three Siblings with Van der Knaap Disease

Sevgi Büyükbeşe Sarsu, Kamil Şahin\*, Sedat Işıkkay\*\*, Murat Elevli\*,  
Mahmut Çivilibal\*, Hatice Nilgün Selçuk Duru\*

Gaziantep Çocuk Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, Gaziantep, Türkiye

\*Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*\*Gaziantep Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, Gaziantep, Türkiye

## Öz

Van der Knaap Hastalığı, çok ender görülen, otozomal resesif geçişli bir megalensefalik lökoensefalopatidir. Hastalık, MLC1 ve 2 mutasyonları sonucunda gelişir. En sık başvuru nedeni makrosefalidir. Tanı, klinik ve radyolojik bulguların varlığında, MLC1 ve MLC2A mutasyonlarının gösterilmesi ile kesin olarak konur. Üç yaş dokuz aylık erkek hasta, sağ inguinal herni nedeniyle opere edildi. Muayenesinde ayrıca makrosefali, ataksi ve motor gerilik olduğu belirlendi. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde MLC kistler saptandı. Bu bulgular Van der Knaap Hastalığı ile uyumlu idi. Hastanın anne ve babası arasında ikinci derece akrabalık mevcuttu. Hastaya ve benzer nörolojik bulguları olan iki kardeşine (23 yaş erkek ve 19 yaş kız) genetik inceleme yapıldı ve MLC1 gen mutasyonu saptandı. Ender görülen bu hastalığın üç kardeşte birden mevcut olması oldukça ilginçtir. Bu olgular, akraba evliliklerinin yoğun olduğu ülkemizde genetik danışmanın önemini bir kez daha ortaya koymuştur.

**Anahtar Sözcükler:** Van der Knaap hastalığı, inguinal herni, genetik danışma

## Abstract

Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts, also known as van der Knaap disease, is a rare autosomal recessive disease. The disease develops as a consequence of mutations in the genes MLC1 and MLC2. A three years and nine months old male patient was operated for right inguinal hernia. Physical examination revealed macrocephalia, ataxia and mental retardation. Magnetic resonance imaging of the brain demonstrated megalencephalic leukoencephalopathy and subcortical cysts. These findings were consistent with the diagnosis of van der Knaap disease. The patient was born to consanguineous parents. Two siblings of the patient (brother aged 23 years and sister aged 19 years), who showed similar neurological features, underwent genetic investigation and MLC1 gene mutation was detected. The presence of this rare disease was quite interesting. These cases point out that genetic counseling is of importance in our country where consanguineous marriage is common.

**Keywords:** Van der Knaap disease, inguinal hernia, genetic counselling

## Giriş

Van der Knaap hastalığı, çok nadir görülen, makrosefali ile karakterize ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Hastalık ilk kez 1995 yılında tanımlanmıştır ve otozomal resesif geçişli olması nedeniyle akraba evliliklerinin yaygın olduğu doğu toplumlarında daha fazla görülür (1). Erken çocukluk döneminde normal ya da normale yakın psikomotor gelişme olmasına rağmen, daha sonrasında epileptik nöbetler ve ataksik yürüyüş ortaya çıkmaktadır.

Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) yaygın beyaz cevher tutulumu ve ön temporal bölgelerde daha belirgin olmak üzere subkortikal kistler ve yaygın ödem görülür. Tipik klinik ve radyolojik bulguların varlığında tanı konulabilmektedir. Ancak, kesin tanı, sıklıkla 22q13.33 kromozomal bölgede bulunan megalensefalik lökoensefalopati ile subkortikal kistler 1 (MLC1) ve daha nadiren MLC2 mutasyonlarının gösterilmesi ile konur (2-4).

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Sevgi Büyükbeşe Sarsu  
Gaziantep Çocuk Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, Gaziantep, Türkiye  
Tel.: +90 505 917 92 36 E-posta: sarsusevgi@yahoo.com.tr

**Geliş Tarihi/Received:** 06 Ağustos 2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 29 Ağustos 2015  
**Sunulduğu Kongre:** 6. Ulusal Haseki Tıp Kongresi 30 Nisan-2 Mayıs 2015 Muğla

Haseki Tıp Bülteni,  
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,  
published by Galenos Publishing.

## Olgu

Üç yaş dokuz aylık erkek hasta sağ kasıkta şişlik şikayeti ile getirildi. Anne ve babası amca çocukları olan ailenin, altıncı çocuğu olarak 3550 gr ağırlığında ve sezeryan doğum ile miadında doğmuş. Özgeçmişinde iki yaşında yürümeye başladığı ve halen dengesiz yürüdüğü belirtildi. Muayenesinde inguinal herni saptandı ve makrosefalik görünümü yanında ataksik yürüyüşü dikkat çekici idi. Tartı 16980gr (50-75p), boy 104 cm (50-75p) ve baş çevresi 57cm (>97p) idi. Prenatal ve natal öyküsünde özellik yoktu. Anamnezinden konuşma ve yürüme fonksiyonlarını kaybetmiş sadece oturabilen ve destekle ayakta durabilen, 23 yaşında bir erkek kardeşinin ve yardımla yürüeyebilen ve sadece açlığını ifade edebilecek kadar konuşabilen 19 yaşında bir kız kardeşinin olduğu belirlendi (Resim 1, 2). Hastamız ve bu iki kardeşinin kronik tekrarlayıcı konvülsiyonlar nedeniyle pediatrik nörolojiden izlenmekte oldukları ve anti epileptik ilaç kullandıkları öğrenildi. Hastaya beyin MRG yapıldı ve beyaz cevherde yaygın T2A'da hiperintens ve özellikle frontal lobta belirgin kistik dejeneratif alanlar izlendi (Resim 3, 4). Hastamızın iki kardeşinin daha önce çekilen MRG'lerinde benzer bulguların olduğu öğrenildi. Hastaya yüksek ligasyon ile inguinal herni onarımı yapıldı. Hastada ameliyat sonrası ve



Resim 1. Hastamızın 19 yaşındaki ablası

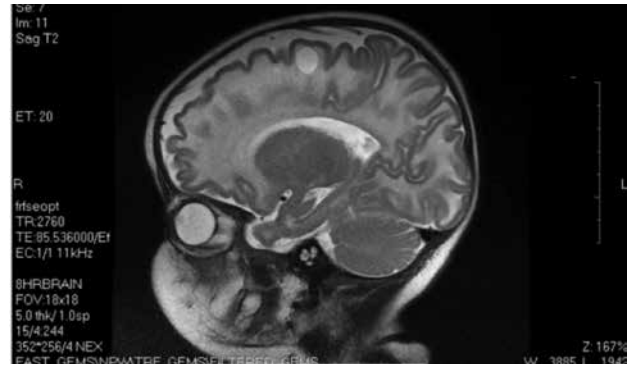
sonrasında komplikasyon gelişmedi. Üç kardeşte Van der Knaap hastalığına spesifik MLC1 geninde homozigot mutasyon saptandı. Ayrıca 23 yaşındaki erkek kardeş, Tip 1 diabetes mellitus tanısı ile pediatrik endokrinolojiden takipli idi.

## Tartışma

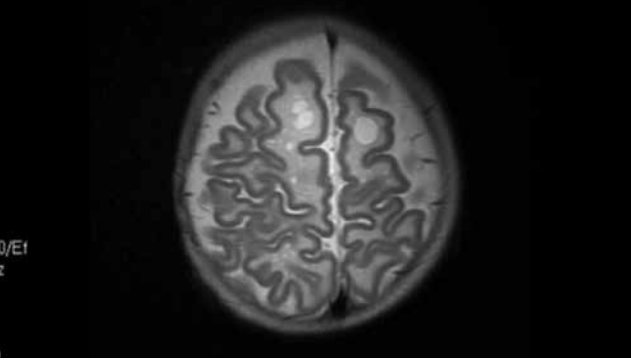
Van der Knaap hastalığı, çok ender görülen otozomal resesif özellikli bir lökoensefalopatidir. En sık başvuru nedeni genellikle infantil dönemde başlayan makrosefali



Resim 2. Hastamızın 23 yaşındaki ağabeyi



Resim 3. Beyin manyetik rezonans sagittal kesitte, hemisfer beyaz cevherde kistik oluşumlar FLAIR görüntülerde periventriküler ve lobar beyaz maddede, korpus kallosumu da içerecek şekilde, bilateral, simetrik sinyal yoğunluğunda artış görülmekte. U-lifleri etkilenmemiş



**Resim 4.** Beyin manyetik rezonans koronal kesitte, hemisfer beyaz cevherde kistik oluşumlar

olmasına rağmen, erken çocukluk döneminde psikomotor gelişim normal ya da normale yakındır. Beyin MRG'lerinde erken dönemde tipik bulgulara rastlansa da psikomotor gerilik, spastisite, ataksi, koreatetoz, motor gerilik ve nöbet gibi nörolojik bulgular ilerleyen dönemde ortaya çıkar ve ilerleyici bir seyir gösterir. Diğer lökodistrofilerden farklı olarak Van der Knaap hastalığında, beyaz cevher ciddi bir şekilde etkilenmesine rağmen psikomotor hasar çok daha yavaş olarak ilerlemektedir (3).

Bu hastalığı olan bireylerde tanı, genellikle yaygın subkortikal kistlere tipik klinik bulguların eşlik etmesi ile konulmaktadır. Olgumuzda da olduğu gibi, subkortikal kistler sıklıkla, serebral hemisferlerin ön temporal ve frontoparietal bölgelerinde görülmektedir (5).

Ayırıcı tanıda, beyin MRG'de beyaz cevher tutulumuyla beraber megalensefali ve nörolojik bulguların eşlik ettiği hastalıklar olan Canavan hastalığı, Alexander hastalığı, glutarik asidüri, gangliozidoz (GM1 ve GM2) düşünülmelidir (6). Kesin tanı klinik ve metabolik testlerin yanında 22. kromozomdaki spesifik MLC1 ve MLC2 mutasyonlarının gösterilmesi ile konulur. Bizim hastalarımız da spesifik MLC1 mutasyonunun gösterilmesi ile kesin tanıları konulmuştur.

Diğer lizozomal düzensizliklerle beraber mukopolisakkaridoz ve Menkes hastalığında da normal nüfusa göre daha sık fıtık görüldüğü bildirilmiştir (7,8). İnguinal herninin Van der Knaap hastalığında da normale göre daha sık görülüp görülmediğine dair net bilgi yoktur. Aynı tanıli iki büyük kardeşinin özgeçmişlerinde herni olmaması bunun bir koinsidans olabileceğini düşündürmektedir.

Hastalarımızın anne babası arasında ikinci derece akraba evliliği mevcuttu ve üç çocuklarında akraba evliliği ile ilişkili ciddi nörodejeneratif hastalık vardı. Bu olgular, akraba evliliklerinin bu derece sık olduğu ülkemizde halen genetik danışmanlık hizmetinin yeterince verilemediğini veya toplumun akraba evliliklerinin doğuracağı sonuçları yeterince önemsemediğini bir kez daha ortaya koymuştur.

## Sonuç

Makrosefali ile birlikte ilerleyici gelişme geriliği bulunan ve anne babası akraba olan hastaların ayırıcı tanısında Van der Knaap hastalığı düşünülmelidir. Akraba evliliği olan bir ailenin çocuğunda bu hastalığın saptanması, annenin sonraki gebeliklerinde intrauterin tanı ve genetik danışmanın verilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu olgular, akraba evliliklerinin sık görüldüğü ülkemizde genetik danışmanlık hizmetlerinin daha da yaygınlaşması gerektiğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

## Etik

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: Sevgi Büyükbeşe Sarsu, Sedat Işııkay. Dizayn: Kamil Şahin, Murat Elevli. Veri Toplama veya İşleme: Sevgi Büyükbeşe Sarsu, Sedat Işııkay. Analiz veya Yorumlama: Sedat Işııkay, Mahmut Çivilibal, Murat Elevli. Literatür Arama: Sevgi Büyükbeşe Sarsu, Kamil Şahin. Yazan: Sevgi Büyükbeşe Sarsu, Mahmut Çivilibal, H. Nilgün Selçuk Duru.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması belirtilmedi.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Lopez-Hernandez T, Ridder MC, Montolio M, et al. Mutant Glicam causes megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts, benign familial macrocephaly, and macrocephaly with retardation and autism. *Am J Hum Genet* 2011;88:422-32.
2. Yiş U, Scheper GC, Uran N, et al. Two cases with megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts and MLC1 mutations in the Turkish population. *Turk J Pediatr* 2010;52:179-83.
3. Van der Knaap MS, Lai V, Köhler W, et al. Megalencephalic leukoencephalopathy with cysts without MLC1 defect. *Ann Neurol* 2010;67:834-7.
4. Lopez-Hernandez T, Sirisi S, Capdevila-Nortes X, et al. Molecular mechanisms of MLC1 and Glicam mutations in megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. *Hum Mol Genet* 2011;20:3266-77.
5. 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.
6. Unalp A, Şahin Uran N. Van Der Knaap Hastalığı: MRG ve MRS Bulguları ile Bir Olgusu Sunumu. *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 2007;16:202-5.
7. Sugimoto M, Shindo K, Shingu K, Mori K. Anesthetic management of an infant with Menkes disease. *Masui* 1993;42:1351-4.
8. Young ID, Harper PS. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: A study based on 52 cases. *Dev Med Child Neurol* 1983;25:481-9.