



# Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Nöroloji B.D Olgu Sunumu

24.09.2019

Araş. Gör. Dr. Özlem Deniz Tosun

Dr. Öğr. Gör. Mesut Güngör

Prof.Dr.Bülent Kara



OLGU: 4 aylık erkek hasta

ŞİKAYET: Baş çevresinde artış

# Özgeçmiş

- G1P1Y2A0K0 26 yaşındaki anneden 30. gestasyon haftasında , c/s ile , ikiz eşi olarak 1400 gr doğmuş
- 44 gün YDYBÜ de kalmış
- Baş çevresinde artış olduğu farkedilerek TFUS ( transfontanel Ultrason )istenmiş
- TFUS : Periventriküler beyaz cevherde diffüz ekojenite artışı .

## Soygeçmiş:

- Anne: 26 yaş ,ev hanımı, SS
- Baba: 32 yaş ,serbest meslek, SS
- Anne ve Baba hala- dayı çocukları

# Fizik muayene: (ilk başvuruda)

- Cilt : Turgor,tonus doğal.Döküntü yok.
- Baş/Boyun : Doğal
- SS: Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor.  
Toraks deformitesi yok. Ral ve ronküs yok.  
Ekspiryum uzunluğu, retraksiyon ve inleme yok.
- KVS: S<sub>1</sub>(+), S<sub>2</sub>(+) doğal S<sub>3</sub> yok . üfürüm mevcut değil, AFN +/-
- GİS: Defans-rebound yok, hepatosplenomegali yok.
- GÜS: Haricen erkek anomali yok.
- NMS: Bilinç açık, çevre ile ilgili , moro refleksi canlı ve simetrik , diğer yenidoğan refleksleri alınabiliyor.

# Fizik muayene: (son muayene bulguları)

- Bağımsız oturabiliyor ( 7.ayında destekli , 8.ayda desteksiz oturmaya başlamış )
- Emekliyor
- Baş kontrolü tam
- Yardımsız yürüme ;yok( destekli yürüyebiliyor)
- Konuşma ; yok

# Fizik muayene:

Postnatal 1. gün Boy : 50 cm (50.P / 0.00 SDS )

Vücut Ağırlığı : 3700 gr ( 76.P/0,68 SDS )

Baş Çevresi : 36 cm (79.P / 0,79 SDS )

7. Ay baş çevresi : 48,3 cm( >97.P /2,29 SDS )

10. Ay baş çevresi 51 cm ( >97.P /3,5SDS )

# LABORATUVAR

WBC: 5600 ( $3,6-10,2 \times 10^3$ )

Neu: 1400 ( $1,7-7,6 \times 10^3$ )

Lym: 3000 ( $1-3,2 \times 10^3$ )

Mono :1000 ( $0,3-1,1 \times 10^3$ )

Eos: 100 ( $0-0,5 \times 10^3$ )

Baso :100 ( $0-0,1 \times 10^3$ )

Hgb:12,2 g /dl (12,5-16,3)

Htc: %36,7 (36,7-47,1)

MCV: 76 fl (73-96,2)

PLT: 284.000 ( $152-348 \times 10^3$ )

TIT:

Lökosit: -

Kan: -

Protein: -

Dansite : 1004

PH : 7



# LABORATUVAR

Glukoz: 92mg/dl(74-106)

Üre: 13 mg/dl(17-43)

Kreatinin: 0,38 mg/dl(0,67-1,17)

Bilirubin, Total: 0,54 mg/dL(0,3-1,2)

Bilirubin, Direkt: 0,18 mg/dL(<0,2)

AST : 42 U/L (<50)

ALT : 25 U/L(<50)

Na:136 mmol/L(136-146)

K:4,7 mmol/L(3,5-5,1)

Klor:104(101-109)

T.prt:63 g/L(66-83)

Albumin:41 g/L(35-52)

CRP: 5 mg/L(<5)

ALP : 236 U/L(30-120)

LDH : 326 U/L( <248 )







# POZİTİF BULGULAR

- Akriba evliliđi
- Prematürite- ikiz eđi
- Makrosefali
- TFUS : Periventriküler beyaz cevherde diffüz ekojenite artışı .
- Global gelişim geriliği

- Bu bulgularla hastadan hangi tetkik istenmeli ?
- Ön tanılar nelerdir ?

ALI HAMZA ADAS

C: 157,0, W: 397,0

5. t1\_se\_tra\_320 ▾

Algo1 1/3

Sequence: \*se2d1



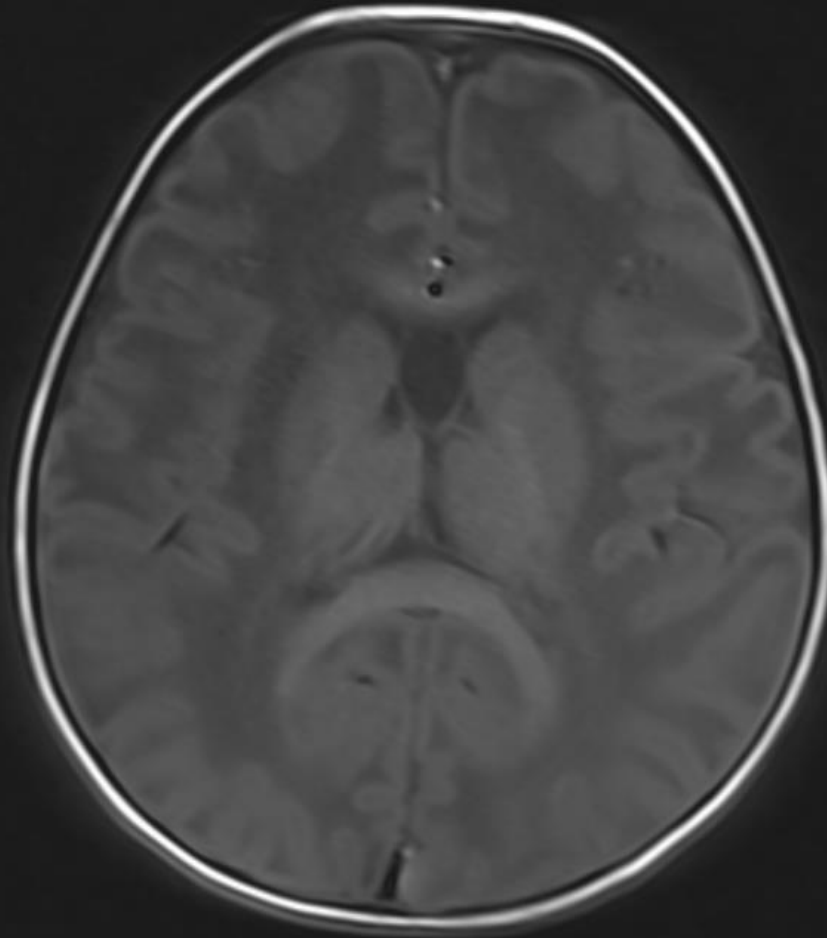
Slice: 5 mm

Dist: 6,5 mm

TR: 450

TE: 8,7

AC: 1



Pos: HFS

Image no: 13

Image 12 of 24

22/07/2019, 11:20:02

**Hospital**



ALI HAMZA ADAS

C: 394,0, W: 753,0

4. t2\_tse\_tra\_512 ▾

Algo1 1/3

Sequence: \*tseR2d1\_21



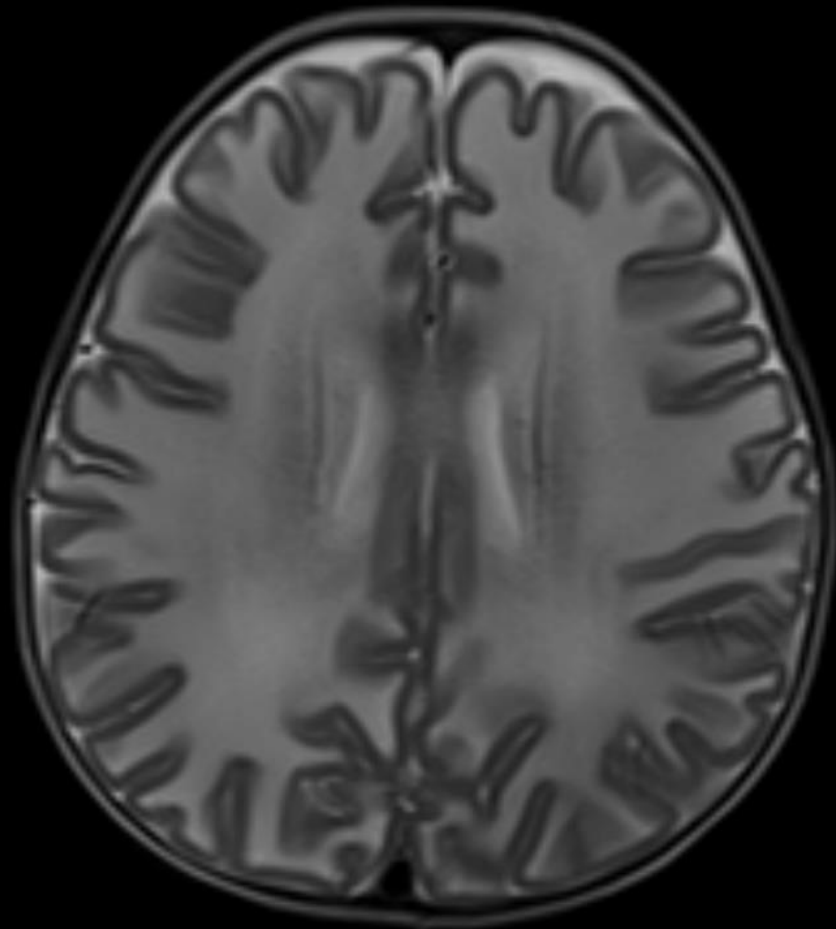
Slice: 5 mm

Dist: 6,5 mm

TR: 5640

TE: 98

AC: 1



Pos: HFS

Image no: 15

Image 10 of 24

22/07/2019, 11:19:23

**Hospital**

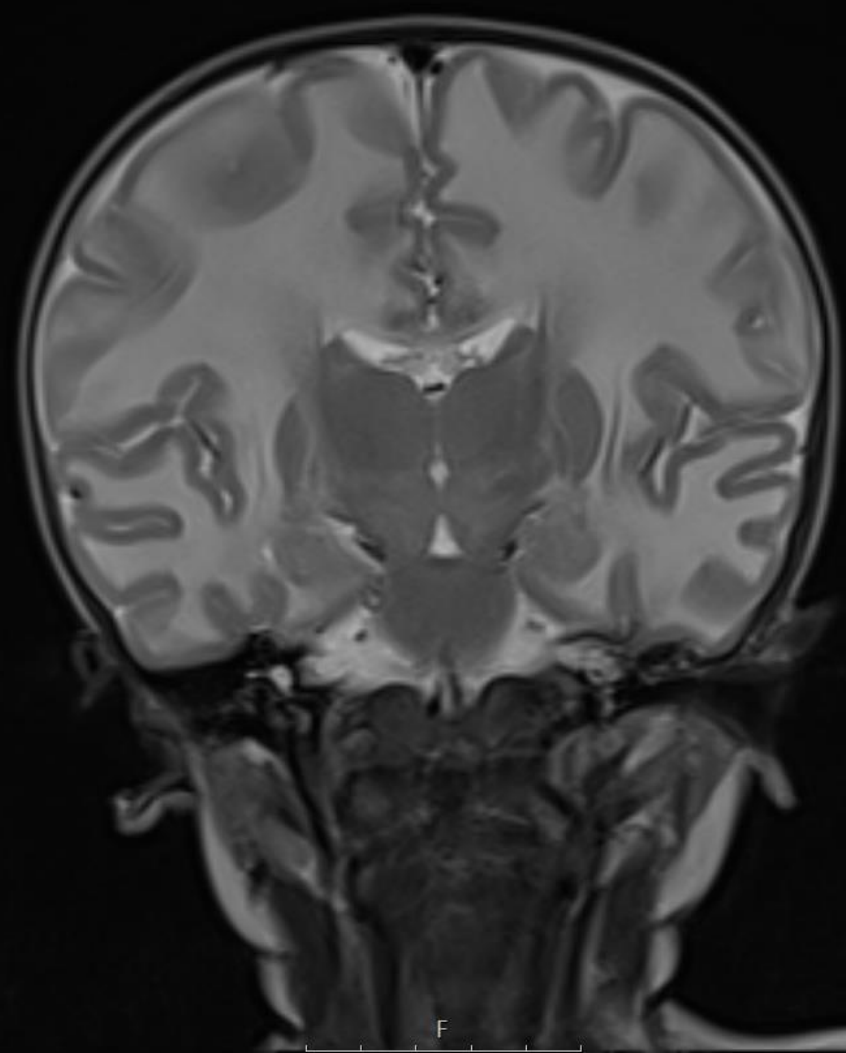
P





ALI HAMZA ADAS  
7. t2\_tse\_COR ▾  
Sequence: \*tseR2d1rr19  
Slice: 5 mm  
Dist: 6 mm  
TR: 6690  
TE: 71  
AC: 1

C: 390,0, W: 811,0  
Algo1 1/3  
Z R L



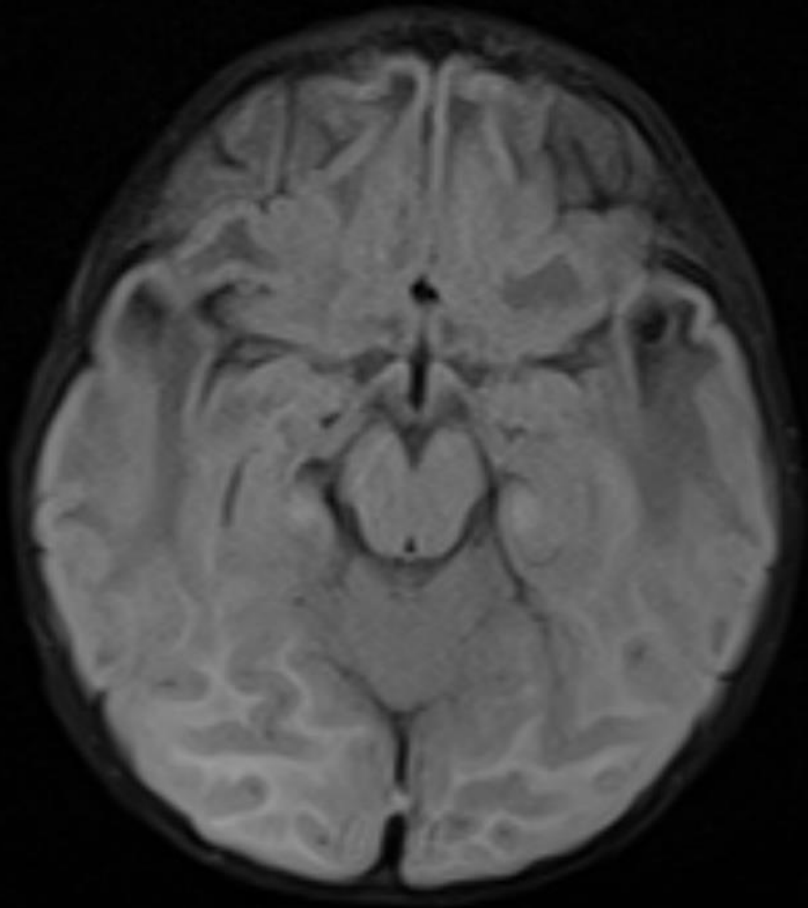
Pos: HFS  
Image no: 16  
Image 17 of 32  
22/07/2019, 11:21:01

**Hospital**



ALI HAMZA ADAS  
3. t2\_tirm\_tra\_dark-fluid\_320 ▾  
Sequence: \*tir2d1\_16  
Slice: 5 mm  
Dist: 6,5 mm  
TR: 9000  
TE: 82  
TI: 2500  
AC: 1

C: 190,0, W: 381,0  
Algo1 1/3  
Z R L



Pos: HFS  
Image no: 9  
Image 16 of 24  
22/07/2019, 11:16:58

**Hospital**



P

- Supratentorial derin beyaz cevherde diffüz T1 sinyal kaybı ve T2 sinyal artışı görülmektedir.
- İnfratentorial alanda da serebellumda santral kesimde, bilateral dentat nükleuslarda, pons ve mezesealon posterior kesimlerinde T2 sinyal artışı izlenmektedir

- Ek tetkik ?

- Ön Tanı ?

- Hastanın MR görüntüleme bulguları spesifik olduğu için bize Van der Knaap hastalığını düşündürdü.
- Genetik test ile tanısı doğrulandı.( MLC1 geni : homozigot )

- Van der Knaap hastalığı , subkortikal kistlerle karakterize megalensefalik lökoensefalopati, ataksi , ara ara görülen ekstrapiramidal bulgular , spastisite, hafif kaba motor gelişim geriliği, hafif mental gerilik ve nöbetlerle seyreden nadir görülen bir hastalıktır.

- Epilepsi ilaç tedavisine iyi yanıt verir, ancak status epileptikus nispeten sık görülür.
- Bazı bireyler onlu veya yirmili yaşlarda kaybedilmiş; ellili yaşlarda yaşayanlar da bildirilmiş.
- Nadir bir hastalıktır.Türkiye’de olduğu gibi akraba evlilikleri yaygın olan popülasyonlarda daha yüksek oranda görülmektedir.



- 2 fenotip gözlenir

Kromozom 22q13.3 de bulunan biallelik MLC1 patojenik varyantları ile ilişkili olduğunda veya kromozom 11q24 üzerinde biallelik HEPACAM patojenik varyantları ile ilişkili olduğunda klasik fenotip ( MLC1 ve MLC2A)

Heterozigot HEPACAM ( hepatosit ve glial hücre adhezyon molekülü) patojenik varyantlarına ( Mutasyonuna) atfedilen MLC2B adlı bir başka alt grup iyi seyirli fenotip

- Klasik fenotip

MLC1 , MLC1 biallelik patojenik varyantlarıyla ilişkili

MLC2A ,HEPACAM biallelik patojenik varyantlarıyla ilişkili

- İyi seyirli fenotip

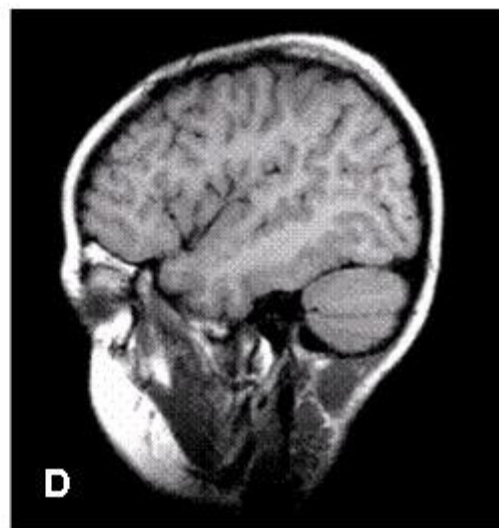
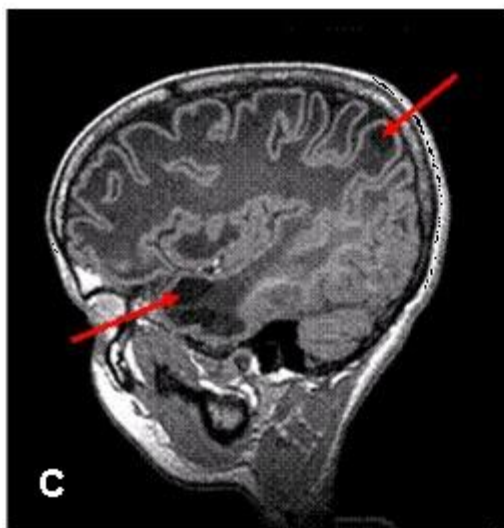
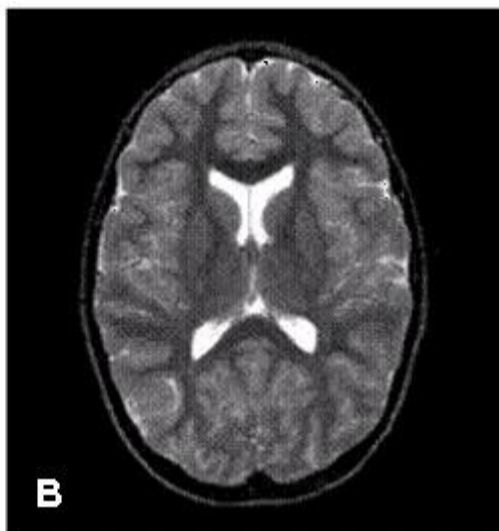
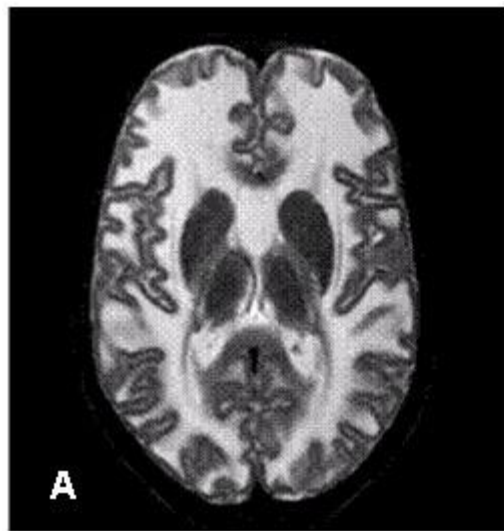
MLC2B , HEPACAM heterozigot patojenik varyantla ilişkili

# MLC Klasik fenotip

- Konjenital yada yaşamın ilk yılında başlayan makrosefali
- Serebellar ataksi ve hafif spastisite ile motor fonksiyonlarda hafif bozukluk
- Dizartri
- Zihinsel gerilik ( daha sonra ortaya çıkar ve motor gerilikten daha hafiftir )
- Nöbet
- Davranış problemleri
- Küçük kafa travmasıyla semptomların geçici olarak artması
- Erken yaşlarda gelişimi normal veya hafif gecikmeli

# İyi seyirli fenotip

- Konjenital yada yaşamın ilk yılında başlayan makrosefali
- Erken yaşlarda gelişimi normal veya hafif gecikmeli
- Motor fonksiyonlar yaşamın ilk yılından sonra düzelir ancak sakarlık ve hipotoni devam eder.
- Nöbet
- Otizmli yada otizm olmadan zihinsel engellilik yada normal kognitif fonksiyonlar
- Makrosefali kalıcı olabilir , normosefaliye dönüşebilir.



# MLC Klasik fenotip

## MR

- Serebral hemisferik beyaz cevher dağınık şekilde anormal ve hafifçe ödemli
- Korpus kallosum , capsula interna , beyin sapı gibi santral beyaz cevher yapıları diğerlerine göre daha iyi korunur.
- Serebellar beyaz madde anormal sinyale sahiptir ancak ödem yoktur.
- Subkortikal kistler anterior temporal bölgede ve sıklıkla frontotemporal bölgede bulunur.

- Zamanla beyaz cevher ödemi azalır ve beyin atrofisi ortaya çıkar
- Subkortikal kistler boyut ve sayı olarak artabilir
- Bazı kişilerde kistler büyüyerek frontoparietal beyaz cevherin büyük bölümünü işgal eder, diğer hastalarda serebral beyaz cevher anormallikleri zamanla azalır ve sinyal yoğunluğu daha az anormal hale gelir.

# İyi seyirli fenotip

## MR

- Yaşamın ilk yılında bulgular klasik fenotipte görülenlere benzer, ancak serebellar beyaz cevher genellikle normal sinyale sahiptir.
- MRG birkaç yıl içinde normal görünebilir veya küçük frontal ve temporal subkortikal beyaz cevher anormallikleri ve anterior temporal kistler kalabilir



# AYIRICI TANI

- Beyaz cevherde volüm artışı yapan  
Canavan hastalığı,  
Alexander hastalığı,  
İnfantil başlangıçlı GM2 gangliosidoz  
Bazen infantil başlayabilen GM1 gangliosidoz  
L-2-hidroksiglütarik asidüri

# AYIRICI TANI

- Laminin alfa-2 (merosin) eksikliğinden (MDC1A olarak da bilinir) kaynaklanan doğuştan kas distrofisi olan çocukların bazılarında makrosefali vardır
- Bu hastalıkların klinik özellikleri ve seyri genellikle MLC'ninkinden farklıdır.
- Bu bozuklukların hiçbirinde MLC nin karakteristik MR görüntüleri gözlenmez.

**Table 2.** Disorders to Consider in the Differential Diagnosis of MLC

Disorder	Gene	MOI	Clinical Features of This Disorder	
			Overlapping with MLC	Distinguishing from MLC
Laminin alpha 2 deficiency	<i>LAMA2</i>	AR	Similar cerebral WM disease w/ swelling of the abnormal WM	<ul style="list-style-type: none"> <li>Usually lacking the typical subcortical cysts seen in MLC</li> <li>Prominent weakness &amp; hypotonia (not seen in MLC)</li> </ul>
Canavan disease	<i>ASPA</i>	AR	Similar cerebral WM disease w/ swelling of the abnormal WM	<ul style="list-style-type: none"> <li>In some cases: WM abnormalities limited to the directly subcortical WM</li> <li>Typically on MRI: involvement of the thalamus &amp; globus pallidus w/ relative sparing of a bilateral crescent formed by the putamen &amp; caudate nucleus (The globus pallidus &amp; thalamus are not involved in MLC.)</li> <li>Lacking the typical subcortical cysts seen in MLC</li> </ul>
Alexander disease	<i>GFAP</i>	AD	Similar WM disease w/swelling of the abnormal WM	<ul style="list-style-type: none"> <li>Frontal predominance of MRI abnormalities (Predilection for the anterior parts of the brain is less clear in MLC.)</li> <li>Mild signal abnormalities of basal ganglia &amp; thalami (not seen in MLC)</li> <li>Contrast enhancement of particular brain structures almost invariably seen (not seen in MLC)</li> <li>Cysts usually located in deep frontal WM (different from MLC)</li> <li>Typical involvement of brain stem structures (signal abnormalities, tumor-like structures, atrophy) (not seen in MLC)</li> </ul>
L-2-hydroxyglutaric aciduria (OMIM 236792)	<i>L2HGDH</i>	AR	Similar WM disease w/swelling of the abnormal WM	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cerebral WM abnormalities in some cases limited to the directly subcortical WM</li> <li>Cerebral WM abnormalities multifocal in some cases (invariably diffuse in MLC)</li> <li>Typically on MRI: involvement of the basal nuclei (not seen in MLC)</li> <li>Dentate nucleus typically prominently affected (not in MLC)</li> </ul>

AD = autosomal dominant; AR = autosomal recessive; MOI = mode of inheritance; WM = white matter

See OMIM Phenotypic Series: Leukoencephalopathy, megalencephalic to view genes associated with this phenotype in OMIM.

# Destek Tedavisi


- Motor fonksiyonlarını iyileştirmek için fizik tedavi
- Konuşma terapisi
- Özel Eğitim
- Epileptik nöbetler mevcutsa antiepileptik ilaçlar

# KAYNAKLAR

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

Bookshelf Books  Search

[Browse Titles](#) [Advanced](#) [Help](#)

 **GeneReviews® [Internet].** [Show details](#)

[GeneReviews by Title](#)

[GeneReviews Advanced Search](#) [Help](#)

[< Prev](#) [Next >](#) [f](#) [t](#) [+](#)

**Views**

- [PubReader](#)
- [Print View](#)
- [Cite this Page](#)
- [PDF version of this page \(567K\)](#)
- [Disable Glossary Links](#)

**In this GeneReview**

- [Summary](#)
- [Diagnosis](#)
- [Clinical Characteristics](#)
- [Genetically Related \(Allelic\) Disorders](#)
- [Differential Diagnosis](#)
- [Management](#)
- [Genetic Counseling](#)
- [Resources](#)
- [Molecular Genetics](#)
- [References](#)

## Megalencephalic Leukoencephalopathy with Subcortical Cysts

**Synonym:** Van der Knaap Disease

Marjo S van der Knaap, MD, PhD, Truus EM Abbink, PhD, and Rogier Min, PhD.

[Author Information](#)

Initial Posting: August 11, 2003; Last Update: March 29, 2018.

*Estimated reading time: 26 minutes*

### Summary

**Clinical characteristics.** The *classic phenotype* of megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (MLC) is characterized by early-onset macrocephaly, often in combination with mild gross motor developmental delay and seizures; gradual onset of ataxia, spasticity, and sometimes extrapyramidal findings; and usually late onset of mild mental deterioration. Macrocephaly, observed in virtually all individuals, may be present at birth but more frequently develops during the first year of life. The degree of macrocephaly is variable and can be as great as 4 to 6 SD above the mean in some individuals. After the first year of life, head growth rate normalizes and growth follows a line parallel to and usually several centimeters above the 98th centile. Initial mental and motor development is normal in most individuals. Walking is often unstable, followed by ataxia of the trunk and extremities, then minor signs of pyramidal dysfunction and brisk deep-tendon stretch reflexes. Almost all individuals have epilepsy from an early age.

Go to: