

KLİNİK MÜŞAHİDƏ

VAN DER KNAAP SİNDROMU - GEC BAŞLAYAN LEYKOENSEFALOPATIYA

Nəsirova S.R., Mehdiyeva S.A.

K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

Van der Knaap sindromu (gec başlayan leykoensefalopatiya)- ağ maddənin kistoz degenerasiya ilə diffuz zədələnməsinin xarakterik MRT şəkli ilə tez-tez rast gəlinən irsi leykoensefalopatiyalardan (LE) biridir. Xəstəlik EIF2B translyasiya başlama faktorunun beş subvahidini kodlayan EIF2B1-5 genləri ilə əlaqəlidir. Xəstəliyin neonatal, uşaq (ən tez-tez rast gəlinən) və gec formaları var. Gec başlayan forma bütün halların 15-20%-ni təşkil edir və kəskin nəzərə çarpan klinik müxtəliflik ilə xarakterizə olunur. Nevroloji və koqnitiv pozğunluqlarla yanaşı, bu xəstəlik üçün yumurtalıq çatışmazlığı da xarakterikdir. Bizim klinik müşahidəni bu patologiyanın nümunəsi kimi nəzərinizə çatdırırıq.

Açar sözlər: *Van der Knaap sindromu, leykoensefalopatiya, EIF2B1-5 genlərinin mutasiyası.*

Ağ maddənin azalması ilə gedən leykoensefalopatiya (ingilis dilindən: Vanishing White Matter, VWM) 1997-ci ildə hollandiyalı tədqiqatçı Marqo van der Knaapın rəhbərlik etdiyi bir qrup müəllif tərəfindən klinik və adından da göründüyü kimi, xarakterik MRT əlamətlərinə görə seçilmiş leykoensefalopatiyalar (LE) qrupundan olan autosom-resessiv xəstəlikdir [1].

Etiologiyası və patogenezi. Xəstəliyə səbəb olan genlər 2001-2002-ci illərdə mövqeli klonlama yolu ilə müəyyən edilmişdir: EIF2B (Eucaryotic Initiation Factor 2B) translyasiya başlanğıc faktorunun α , β , γ , δ və ϵ subvahidlərini kodlayan EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4 və EIF2B5 [2]. EIF2B zülalının rolu hüceyrə stresləri, xüsusən də virus infeksiyaları zamanı xüsusilə böyükdür. Bu genlərin mutasiyaları EIF2B aktivliyini 20-70% azaldır və bununla da zülal sintezinin qarşısını alır. Xüsusilə qlial hüceyrələr – astrositlər, oliqodendrositlər təsirə məruz qalır; EIF2B mutasiyalar zamanı xüsusilə qlialın zədələnmə səbəbləri tam aydınlaşdırılmamışdır. Beş genin xəstəliyin strukturunda iştirakı eyni deyil, əsas pay EIF2B5 mutasiyalarına düşür: 60-80% [3-5]. Dominant genetik formanın olması və tez-tez mutasiyanın baş verməsi xəstəliyin praktiki DNT diaqnostikasını asanlaşdırır. Müxtəlif nümunələrdə digər genlərin payı dəyişir: EIF2B1- 2–12%, EIF2B2- 15–18%, EIF2B3- 4–7%, EIF2B4- 4–17% [3,6].

Xəstəlik geniş klinik spektrə malik, ən çox yayılmış irsi LE-lərdən biri olub, erkən ölüm

hallarına, eləcə də gec, getdikcə inkişaf edən formalara malikdir.

Klinikası. Klinik olaraq südəmər, uşaq və gec (böyük) formaları ayırd edilir. Bir çox irsi xəstəliklərdə olduğu kimi, ağırlıq dərəcəsi simptomların başlanğıc yaşı ilə tərs mütənəsidir.

Südəmər dövrədə Knaap sindromu bir yaşa qədər, daha çox ilk aylarda özünü göstərir, bəzən anadangəlmə olur. Çoxsaylı qeyri-spesifik nevroloji simptomlarla, bəzi hallarda isə daxili orqanlar və göz patologiyaları ilə müşayiət olunaraq, sürətli ölümlə nəticələnən ağır gedişlə xarakterizə olunur.

Ən çox yayılmış uşaq forması “klassik” hesab olunur, məhz ilk dəfə o təsvir olunmuşdur. Premorbid normal inkişafı olan uşaqlarda 2-6 yaşlarında nevroloji pozğunluqlar: ataksiya, yüngül spastiklik, intellektin orta dərəcədə azalması, epilepsiya, görmə sinirlərin atrofiyası inkişaf edir. Xəstəlik zamanı yaşama müddəti 2-5 ildir.

Xəstəliyin başlanmasının əsas xüsusiyyətləri (xüsusilə uşaq formasında) febril hərarətlə müşayiət olunan infeksiyalar, beyin travmaları və s. hesab olunur. Bu və digər xarici amillər həm xəstəliyin başlanğıcını, həm də “kəskinləşməsini” təhrik edə bilər: şiddətli hipotenziya, hərəkət funksiyalarının itirilməsi, komanın inkişafına səbəb olan, sürətlə inkişaf edən ensefalopatiyalara səbəb ola bilər. Çox vaxt belə vəziyyətlər qismən geri döner, bəzən isə ölümlə nəticələnə bilər [1].

Xəstəliyin gec forması 16 yaşdan sonra inkişaf edir. Xəstələr arasında qadınlar üstünlük təşkil edir. Gec forma uşaqlara nisbətən daha yüngül və

uzunmüddətli gedişə malikdir, onun simptomları daha müxtəlifdir [7, 8].

Diaqnostikası. Xəstəliyin diaqnostikasında əsasən maqnit-rezonans tomoqrafiyadan (MRT) istifadə edilir. MRT nəticələri laboratoriyaya qədərki mərhələdə diaqnoz qoymağa imkan verir. Knaap sindromunun MRT şəkli çox spesifikdir. Əsas simptom beyin yarımkürələrinin ağ maddəsinin (daha tez-tez qeyri-homogen (striasiya), U-liflərinin iştirakı olmadan, sərt maddənin “haşiyəyə alınması ilə”, ön güdülün və daxili kapsulların) simmetrik diffuz zədələnməsidir. Xəstəlik irəlilədikcə ağ maddənin ağır kistoz degenerasiyası inkişaf edir, o, həqiqətən tədricən “yox olur”: Çox vaxt sərt maddə və beyincik atrofiya olur. Beyincik və beyin sapının ağ maddəsi qorunub saxlanılır və ya kistoz degenerasiya olmadan zədələnir [9, 10]. Talamus və bazal qanqliya zədələnmir. Beyin qabığının atrofiyası uşaq formaları üçün səciyyəvi deyil, lakin gec formada təsadüf olunur [3]. Onurğa beyni mayesində qlisin səviyyəsi çox vaxt yüksək olur, lakin bu markerin diaqnostik əhəmiyyəti yoxdur [11, 12].

LE-nin gec formasının tez-tez rast gəlinən və spesifik əlaməti “ovarioleukodistrofiya” termininin yaranmasına səbəb olan yanaşı gedən yumurtalıq çatışmazlığıdır. O, MRT-də yumurtalıq çatışmazlığı və ağ maddə lezyonlarının qeyri-adi kombinasiyası olan 4 xəstəni təsvir etmiş R. Schiffmann və başqaları tərəfindən tətbiq edilmiş, sonradan bu termin digər müəlliflər tərəfindən də istifadə edilmişdir [12,13]. Yumurtalıq çatışmazlığı ilkin və ya ikincili amenoreya, dismenoreya, sonsuzluq, erkən menopauza kimi təzahür edə bilər. Yumurtalıq çatışmazlığı diaqnozu qanda qonadotropin səviyyəsinin yüksəlməsi və estrogen və progesteronun səviyyəsinin azalması ilə təsdiq olunmuşdur.

Müalicəsi. LE üçün xüsusi müalicə yoxdur. Kəskinləşmənin qarşısını almaq üçün temperatur dəyişmələrindən, baş zədələrindən qorunmaq tövsiyə olunur və febrilitet zamanı qızdırma salan vasitələr təyin olunur [9]. Xəstələrin övladları üçün genetik risk artmır, lakin yumurtalıq çatışmazlığı xəstə qadınların nəsil proqnozu ilə bağlı tibbi genetik məsləhətləşməsində əsas problemə çevrilə bilər.

ET Pediatriya İnstitutunda şəxsi müşahidəmizdə olan aşağıda göstərilən klinik nümunəni nəzərinizə çatdırmaq istəyirik. Xəstə Y. 22.11.2020-ci il təvəllüdlü K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutunun anesteziologiya,

Reanimasiya və intensiv terapiya şöbəsinə 1 günlük çox ağır vəziyyətdə daxil olmuşdur. Anamnezdən məlum oldu ki, körpə I hamiləlik, I doğuşdandır. Hamiləlik toksikoz, anemiya fonunda keçib, ana dəfələrlə kəskin respirator virus infeksiyası keçirib. Valideynlər yaxın qohumdur. Uşaq vaxtında, asfiksiyada, 3500qr çəki ilə doğulub. Apqar şkalası ilə 1/6 balla qiymətləndirilib. Doğum evində SVA qoşulmuş və ağır vəziyyətdə Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutuna köçürülmüşdür.

Daxil olarkən ümumi vəziyyəti çox ağırdır. Ürək-damar, tənəffüs çatmamazlığı, nevroloji əlamətlər ön plandadır. Huşu aydın deyil. Perioral, akrosianozu var. Böyük əmgək gərgindir. Kəllə tikişləri və kiçik əmgək açıqdır. Biləkləri yığılmış vəziyyətdədir. Qıcolmalar qeyd olunur. Dərisi və görünən selikli qişaları bozumtul, təmizdir. Dəri-altı piy təbəqəsi zəif inkişaf etmişdir. Ətraflarda hipertonus, hiperrefleksiya qeyd olunur. Təbii qidalanmadadır. Döş qəfəsi qabarıqdır. Tənəffüsü aritmik, köməkçi qrup əzələlərin iştirakı ilədir. Auskultasiya zamanı ağciyərlərdə sərt tənəffüs fonunda krepatasiyaedici xırıltılar eşidilir. Ürək tonları karlaşmışdır. Qarnı köpdür. Nəcisi sarıyaşıl rəngdə, selikli, həzm olunmamışdır. Sidik ifrazı adekvatdır.

Xəstədə aparılan laborator müayinələr nəticəsində qanın ümumi müayinəsində WBC-10,1 x10³/μL, RBC-4,57x10⁶/μL, HGB-10,6g/dl, HCT-48,1%, MCV-105,3fl, MCH-36,3pg, MC HC-34,5g/dl, PLT-203x10³/μL. Qan qrupu: AB (IV), Rh (+). Qanın biokimyəvi müayinəsi zamanı CRZ-96 mq/l, Ca-1,98 mmol/l, Cl-100 mmol/l, K-5 mmol/l, na-139 mmol/l, ümumi zülal-48 q/l, albumin-37 q/l. Bəlgəmin əkilməsi zamanı pseudomonas aeruginosa, klebsiella pneumoniae aşkar edilmişdir. Likvorun müayinəsi: zülal-66mq/dl, leykosit 0-1 g/s-də, eritrosit yoxdur, şəkər-67 mq/dl. Nəcis və sidiyin ümumi müayinəsində nəzərəcarpacaq dəyişiklik yoxdur.

Neyrosonografiya müayinəsi zamanı ventrikulomeqaliya, görmə qabarıqlarının işemiyası, diffuz ensefalomalyasiya (subkortikal sahə üstünlüyü ilə) aşkar edilmişdir.

Daxili orqanların USM zamanı qaraciyərin kraniokaudal uzunluğu normaldır. Exogenliyi adidir. Öd kisəsi, pankreas, dalaq, böyrəklər normaldır. Bağırsaqlar genişləyib 14mm, möhtəviyyəti anizoexogen, peristaltika yüksəlib.

Döş qəfəsinin rentgenoloji müayinəsi zamanı hər iki ağciyərdə aşağı sahələrdə pnevmonik

kölgəliklər izlənilir. Sol ağciyərin yuxarı payında hipoventilyasiya qeyd olunur. Sinuslar sərbəstdir.

Baş beynin MRT müayinəsi: hər iki beyin yarımkürəsində alın-təpə-gicgah-ənsə paylarında müxtəlif ölçülərdə, çoxsaylı subkortikal porensfalik kistalar- Porensfaliya (hipoksik-işemik və genetik olması düşünülmüşdür).

Xəstəyə müvafiq antibakterial, dezintoksikasiya müalicə təyin olunmuş, SVA və CPAP-la tənəffüs dəstəyi almışdır. Nevroloq, oftalmoloq tərəfindən baxılmış, həkim-infeksiyonist və neyrocərrahla konsultasiya olunmuşdur. 1 aylığında yaxşılaşma ilə pediatr, nevroloq və oftalmoloqun nəzarəti altında evə yazılmışdır.

Klinik diaqnoz: Anadangəlmə pnevmoniya. Tənəffüs çatmamazlığı. Yenidogoğulmuşda hipoksik-işemik ensefalopatiya. Porensfaliya. Yenidogoğulmuşda qıcolmalar. Kəskin selikli-kataral konyuktivit.

Xəstə nevroloq, oftalmoloq və pediatrın dinamik müşahidəsində olmuş, Uşaq Nevroloji Xəstəxanasında və K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat İnstitutunda dəfələrlə stasionar və ambulator müalicə almışdır. 17.06.2021-ci il tarixində xəstədə yenidən kranial MRT müayinəsi olunmuşdur. **MRT müayinəsi** zamanı uşaqda aşağıdakı dəyişikliklər aşkarlanmışdır: Hər iki yan mədəcik və III ventrikul böyük ölçüdədir. Hər iki serebral hemisferdə beyin parenximası bütün paylarda diffuz kistik ensefalomalazik səyişikliklər qeyd

edildi. Beyin parenximası diffuz olaraq leykomalaziya uğramışdır. Sadəcə solda temporal panyterior bayır hissəsi dismi qismən qorunmuşdur. İnfratentorial anatomik strukturlar və talamuslar qorunmuş vəziyyətdədir. Hər iki yan mədəcik şiddətli şəkildə genişlənmişdir. Hər iki tərəfdə koronar sütunlar vaxtından əvvəl simmetrik şəkildə qapanmış görünüşdədir. Yuxarıda sözü edilən əlamətlər Megalencephalic leukoencephalopathy lehinə dəyərləndirildi (**Van der Knaap xəstəliyi**). Hər iki tərəfdə koronar sütunlar vaxtından əvvəl simmetrik şəkildə qapanmış görünüşdədir. Əlamətlər brakisefaliya kransiosinostozis anomaliyası lehinə dəyərləndirildi.

Hazırda uşaq 2 yaş 6 aylıqdır. Pediatr, nevroloq və oftalmoloqun nəzarəti altındadır. Fiziki və psixi inkişafında ciddi geriləmələr müşahidə olunur. Çəkisi 10200 qr. Vaxtaşırı febril hərarəti qeyd olunur. Hərarət qızdırmasalıcı preparatlar fonunda normaya düşür. Oturmur, gəzmir, udma aktı çətinidir. Ətraf qıcıqlara reaksiyası adekvat deyil. Ətraflarda hipertonus qeyd olunur. Duru qidaları qəbul edir. Nəcis və sidik ifrazı normaldır.

Beləliklə, yuxarıda qeyd olunanları nəzərə alaraq ağır asfiksiyada doğulan, hipoksik-işemik ensefalopatiya müşahidə olunan xəstələr daim nevroloqun nəzarəti altında olmalı və diaqnozu dəqiqləşdirmək üçün daha ətraflı müayinələr aparılmalıdır.

ƏDƏBİYYAT:

1. Van der Knaap M., Barth P., Gabreels F. et al. A new leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology*. 1997; 48: 845–855.
2. Van der Knaap M., Leegwater P., Konst A. 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: 264–270.
3. Carra-Dalliere C., Horzinski L., Ayrignac X. et al. Histoire naturelle des leucodystrophies avec mutation EIF2B : etude retrospective multicentrique de 24 cas adultes. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2011; 167: 802–811.
4. Turón-Vinas E., Pineda M., Cusí V. et al. Vanishing white matter disease in a Spanish population. *Cent. Nerv. Syst. Dis*. 2014; 6: 59–68.
5. Van der Lei H., van Berkel C., van Wieringen W. et al. Genotype-phenotype correlation in vanishing white matter disease. *Neurology*. 2010; 75: 1555–1559.
6. Van der Knaap M., Pronk J., Scheper G. Vanishing white matter disease. *Lancet Neurol*. 2006; 5: 413–423.
7. Agorastos A., Huber C. Vanishing white-matter disease: a case of severe adult onset with prolonged course under anticonvulsive therapy. *J. Neuropsychiat. Clin. Neurosci*. 2012; 24: 24–25.
8. Damásio J., van der Lei H., van der Knaap M., Santos E. Late onset vanishing white matter disease presenting with learning difficulties. *J. Neurol. Sci*. 2012; 314: 169–170.
9. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. М.: Литтерра, 2012.

10. Aygnac X., Carra-Dalliere C., Menjot de Champfleury N. et al. Adult-onset genetic leukoencephalopathies: a MRI pattern-based approach in a comprehensive study of 154 patients. *Brain*. 2015; 138 (Pt 2): 284–292.

11. Kanbayashi T., Saito F., Matsukawa T. et al. Adult-onset vanishing white matter disease with novel missense mutations in a subunit of translational regulator, EIF2B4. *Clin. Genet*. 2015; Jan 20 [Epub ahead of print].

12. Koga S., Sekiguchi Y., Kanai K. et al. Case of adult onset vanishing white matter disease developed after minor head trauma. *Rinsho Shinkeigaku*. 2012; 52: 561–566.

13. Fogli A., Rodriguez D., Eymard-Pierre E. et al. Ovarian failure related to eukaryotic initiation factor 2B mutations. *Am. J. Hum. Genet*. 2003; 72: 1544–1550.

РЕЗЮМЕ

Синдром Ван дер Кнаппа - Поздняя лейкоэнцефалопатия

Насирова С.Р., Мехтиева С.А.

Научно-Исследовательский Институт Педиатрии имени К.Я. Фараджевой.

Ключевые слова: синдром Ван дер Кнаппа, лейкоэнцефалопатия, мутация гена EIF2B1-5.

Синдром Ван дер Кнаппа (лейкоэнцефалопатия с поздним началом) - одна из частых наследственных лейкоэнцефалопатий (ЛЭ) с характерной МРТ-картиной диффузного поражения белого вещества с кистозной дегенерацией. Заболевание связано с генами EIF2B1-5, которые кодируют пять субъединиц фактора инициации трансляции EIF2B. Различают неонатальную, детскую (наиболее распространенную) и позднюю формы заболевания. Поздняя форма составляет 15-20% всех случаев и характеризуется выраженным клиническим разнообразием. Помимо неврологических и когнитивных расстройств, для этого заболевания характерна также недостаточность яичников. Предлагаем вашему вниманию наше клиническое наблюдение как пример данной патологии.

SUMMARY

Van Der Knapp Syndrome- Late onset leukoencephalopathy

Nasirova S.R., Mehdiyeva S.A.

Scientific-Research Institute of Pediatrics named after K.Y. Farajova

Key words: Van der Knaap syndrome, leukoencephalopathy, mutation of EIF2B1-5 genes.

Van der Knaap syndrome (late-onset leukoencephalopathy) is one of the common hereditary leukoencephalopathies (LE) with a characteristic MRI picture of diffuse white matter damage with cystic degeneration. The disease is associated with genes EIF2B1-5, which encode five subunits of the translation initiation factor EIF2B. There are neonatal, child (most common) and late forms of the disease. The late-onset form accounts for 15-20% of all cases and is characterized by marked clinical diversity. In addition to neurological and cognitive disorders, ovarian failure is also characteristic of this disease. We bring to your attention our clinical observation as an example of this pathology.

Nəsirova Sevinc Ramiz qızı

K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu

E-mail:sevincnesirova40@gmail.com

Redaksiyaya daxil olub: 22.06.2023

Çapa tövsiyə olunub: 30.06.2023.