

Çocuklarda Serebral Kortikal Gelişimsel Anomaliler: Genel Yaklaşım Cerebral Cortical Developmental Malformations in Childhood: A General Approach

Zuhal YAPICI

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Birimi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Hem etiyolojik ve hem de fenotipik olarak oldukça heterojen tablolara neden olan serebral kortikal gelişim malformasyonları (SKGM) giderek artan sayıda teşhis edilmektedir. SKGM'lerde terminoloji ve sınıflama ile ilgili halen belirsizlikler vardır. Son yıllarda sınıflama, genetik, embriyolojik, görüntüleme özellikleri ve patolojik bulguların kombinasyonuna göre yapılmaktadır. Erken çocukluk döneminde klinik başlangıç genellikle daha ciddi ve çeşitli nörolojik problemleri beraberinde taşır. Motor ve mental gelişme bozukluğu, değişik derecelerde nörolojik muayene bulguları, epileptik nöbetler, dismorfik özellikler, öğrenme güçlükleri ve davranış bozuklukları başlıca klinik özelliklerdir. En sık etkilenen bölgeler olarak frontal ve temporal loplara belki de teratojenite ve genetik etkilenmeye en hassas bölgeler olabilir. Korteksin bu heterojen malformasyonlar grubunun sınıflandırılması ve etiyolojisi gelişimsel nörobiyolojideki gelişmelerle açıklık kazanacaktır. (*Archives of Neuropsychiatry* 2008; 45: 135-41)

Anahtar kelimeler: Serebral kortikal malformasyonlar, epilepsi, çocuklarda gelişim bozuklukları

ABSTRACT

The malformations of cortical development (MCD) are currently being identified with increasing frequency. They are a heterogeneous group of conditions both in terms of the etiology, and the resulting phenotype. The terminology and classification of MCD remains somewhat controversial. Recently, it has been proposed that the classification is based on a combination of genetic, embryologic, imaging, and pathologic characteristics. Individuals presenting the symptoms of MCD in early childhood generally have more severe and varied neurological problems. The main clinical features are motor and mental maldevelopment, variable degrees of neurological deficits, epileptic seizures, dysmorphic features, learning disabilities, and behavioral disorders. The frontal and temporal lobes are the most frequently affected regions. These areas may be more susceptible to teratogenic or genetic influences. The classification and etiologies of this heterogeneous group of disorders of cortical development will be clarified further as our understanding of developmental neurobiology improves. (*Archives of Neuropsychiatry* 2008; 45: 135-41)

Key words: Cerebral cortical malformations, epilepsy, childhood developmental disorders

Giriş

Gelişimsel anomaliler motor-mental gelişme gecikmesi ve epilepsinin major nedenlerinden biri olarak sıklıkla çocukluk çağında karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniğindeki hızlı gelişmelerle farklı sekanslar, yüksek Tesla incelemeleri ve üç boyutlu görüntü alınabilmesi gibi olanaklar elde edilmiştir (1). Bu imkanlar sayesinde kortikal sulkusların dağılım ve derinliklerinin, kortikal kalınlığın, ak ve gri madde arası sınırların ve sinyal yoğunluklarındaki değişikliklerin daha iyi değerlendirilebilmesi mümkün olmuştur. Böylece serebral kortikal gelişim malformasyonları (SKGM) giderek artan sıklıkta tanınmaktadır. Bir epilepsi cerrahi merkezinde toplanan dirençli epilepsili çocukların %25'inde SKGM saptandığı rapor edilmiştir (2). SKGM insidansı bilinmemekle birlikte sıklığın 1/100.000 doğumda olduğu düşünülmektedir (3, 4).

Gestasyonun 8.haftasında ilk genç nöronlar germinal matriksten korteksi oluşturmak için göçe başlarlar. Nöronal migrasyonda pek çok faktörün gerekli olduğu bilinmekte ve bunlar arasında spesifik moleküler ligandlar (nörogulin, astrotaktin ve reseptörleri, hücre adezyon molekülleri) sayılmaktadır. Kalsiyum kanal bloğu veya N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin bloğuyla hücre migrasyonunun inhibisyonu söz konusu olabilmektedir (5). Tüm bu programlanmış süreç gestasyonun 7-24. haftaları arasında gerçekleşir. Bu süreç esnasındaki zararlar, SKGM spektrumundaki hasarları meydana getirir.

Görüntülemenin yanı sıra nöropatoloji ve genetik çalışmalar, bu yöndeki ilerlemelere ışık tutmuş ve bu konudaki nozolojik alt grupların oluşmasına yardımcı olmuştur. Çocukta klinik olarak, motor ve mental gelişme bozukluğu, değişik derecelerde nörolojik muayene bulguları, epileptik nöbetler, dismorfik özellikler, öğrenme güçlükleri ve çocukluk çağına özgü davranış bozukluklarının bir ya da birkaçının birlikte olması muhtemel SKGM araştırmasını gerektirmektedir.

Etyoloji

Kök hücre proliferasyonu sırasında meydana gelen bir olay- mikrolizensefali, hemimegalensefali, tuberokleroz; nöronal iç bozulursa subkortikal heterotopiler, Miller-Dieker Sendromu bi lizensefaliler; kortikal organizasyon esnasındaki hasarlarla polimikrogiri gibi kortikal malformasyonlar oluşmaktadır. Kro-ozomal mutasyonlar kök hücre oluşumunu, radyal glial fasikü- n gelişimini, migrasyonu ve organizasyonu bozabilir. Destruktif aylardan intrauterin (IU) enfeksiyonlar ve iskemik olaylar rad- al glial liflerin yapısını, moleküler tabakayı ya da pial-glial bari- eri bozarak etkili olurlar. Toksinlerden eksojen olanlar sindirim analından, endojen olanlar metabolik yollardaki anomaliler- en kaynaklanır. Her ikisi de moleküler düzeyde nöronların ke- rotaksizini inhibe eder. Bu örneklerde olduğu gibi gelişim süre- ini etkileyen ajanların etki şiddeti ve süresine göre çoğu zaman ak bir anomali değil birkaç anomali bir arada saptanır. Örneğin yını olguda hem agiri-pakigiri hem polimikrogiri, ya da hem KGM'lerden biri hem holoprosensefali saptanabilir. Hatta bu malformasyonlara değişik derecelerde korpus kallozum anoma- leri ya da nörokütane hastalıklar da eşlik edebilmektedir.

2005'te kabul edilen başlıca kortikal malformasyonlar ve son inflama (6):

I. Anormal glial nöronal proliferasyona veya apoptoza bağlı malformasyonlar

1. Proliferasyon azalması, apoptoz artışı-mikrosefaliler
2. Proliferasyon artışı, apoptoz azalması (normal hücre tipl- i)-megalensefaliler
3. Anormal proliferasyon (anormal hücre tipleri)
 - a) Nonneoplastik (Tuberokleroz, balon hücreli kortikal lipplazi, hemimegalensefali)
 - b) Neoplastik (disembriyoplastik nöroepitelyal tümör DNET, ganglioglioma, gangliositoma)

II. Anormal nöronal migrasyona bağlı malformasyonlar

1. Lizensefali (agiri-pakigiri)/subkortikal band heterotopi spektrumu
2. Kaldırım taşı "Cobblestone" kompleksi
 - a) Konjenital müsküler distrofi sendromları
 - b) Kas tutulumu olmayan sendromlar
3. Heterotopiler
 - a) Subepandimal (periventriküler)
 - b) Subkortikal (band heterotopi dışındakiler)
 - c) Marginal glionöronal

III. Anormal kortikal organizasyona bağlı malformasyonlar (geç nöronal migrasyon dahil)

1. Polimikrogiri (PMG) ve şizensefali
 - a) Bilateral PMG sendromları
 - b) Şizensefali (yarık dudakta PMG)
 - c) Diğer malformasyonlarla birlikte PMG
 - d) Multipl konjenital anomali ile birlikte PMG veya şizensefali
2. Balon hücresi içermeyen kortikal displaziler
3. Mikrodizeneziler

IV. Kortikal gelişimin diğer sınıflandırılmayan malformasyonları

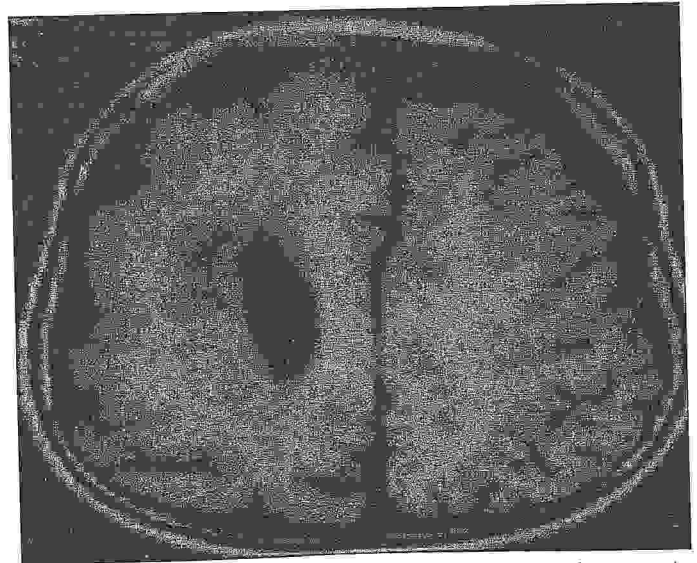
- a. Doğumsal metabolik hastalıklara sekonder gelişen malfor- masyonlar (mitokondrial, pürivat metabolizma bozuklukları ve pe- roksizomal bozukluklar)
- b. Diğer sınıflandırılmayanlar (sublobar displaziler,...)

Hemimegalensefali (HMG)

Bir hemisferin tamamı veya bir kısmının hamartamatöz bü- yümesi ile bazılarında ilgili hemisferde pakigiri, polimikrogiri, heterotopinin de birlikte görülebildiği anomalilerdir (6-9). He- misfer hipertrofisi yanısıra aynı taraf vücut yarısında değişik derecelerde hipertrofi olabilir. Çocuklar genellikle makrosefalik doğarlar. İlk yaşta hemiparezi saptanır. Nörokütane hastalıklar- la birlikte olanlarda epidermal nevüs sendromu, proteus sen- dromu, hipomelanozis Ito, tuberokleroz gibi hastalıklar söz ko- nusudur. Hemimegalensefalinin klinik spektrumu geniştir. Bir uçta, yenidoğan evresinde başlayan ağır epileptik ensefalopa- tili çocuklar, diğer tarafta ise normal kognitif gelişimli ve geç başlangıçlı parsiyel nöbetleri olan hastalar bulunabilir (10, 11) (Resim 1). Dirençli nöbetlerde erken fonksiyonel hemisferektomi/hemisferotomi düşünülebilir.

Şizensefali (ŞZ)

Hemisfer boyunca ventrikülün epandimal yüzeyinden kor- teksin pia örtüsüne kadar uzanan, gri madde ile çevrili bir yarıktır (6). Etyolojisinde IU dönemde organik çözücülere maruz kal- ma, hipoksik-iskemik olaylar, CMV ve kabakulak enfeksiyonu suçlanmış, ayrıca EMX2 "homebox" geninin mutasyonu ile meydana geldiği de ileri sürülmüştür (12, 13). Nöronal migras- yon sırasında oluşur ancak, bazı otoriteler bu anomalinin korti- kal organizasyon bozukluğu olduğuna inanırlar. Çünkü ŞZ yarık- ları polimikrogirik veya pakigirik korteks ile çevrelenmiştir. Tek taraflı yarıklara sıklıkla kontralateral bir PMG eşlik eder (6). Şi- zensefalilerin %60'ı tek taraflı, %40'ı iki taraflı görülür (Resim 2). Kapalı olanlarda dudaklar birbirine yakın iken açık olanlarda yol boyunca BOS ile dolu olup dudaklar ayrıktır. Yarıklar hemisfer- lerin herhangi bir yerinde olabilir fakat sıklıkla perisilvian alan- da bulunurlar. Kliniğin ağırlığı tutulan beyin bölümü ile ilgilidir. Tipik olarak nöbet, hemiparezi/tetraparezi ve değişik dereceler- de gelişme geriliği vardır. Semptomlar genellikle ilk iki yıl içinde



Resim 1. (T1 aksiyel, sağ hemimegalensefali, sağ agiri-pakigiri): 11 yaşında erkek çocukta motor-mental gelişme geriliği, sol spastik hemiparezi, dirençli nöbetler

ortaya çıkarlar. Nörogelişimsel açıdan kapalı ŞZ'ler (%78) açık olanlardan (%31) daha iyi seyretmektedir (14, 15). Unilateral kapalı ŞZ en iyi prognoza sahiptir (%83). Şizensefali hastalarının üçte birinde septo-optik displazi "De Morsier sendromu" (septum pellucidum agenezisi ve optik sinir hipoplazisi) birlikteliği saptanabilmektedir (16).

Şizensefalide kontrol altına almakta güçlük çekilen nöbetler bildirilmiştir (%50-60) ve sıklıkla birden fazla antiöpileptik ilaç kullanımı gerekmektedir (17, 18). Granata ve arkadaşları da epilepsi oranını %81 gibi belirlemiş ve bunun hem tek hem de iki taraflı olanlarda eşit sıklıkta olduğunu ifade etmişlerdir (17). Nöbetlerin tipi ile ŞZ'nin tipi arasında korelasyon yoktur ama unilateral formda nöbetlere daha sık rastlandığı bildirilmektedir (19). Nöbetler hemen tüm hastalarda parsiyel özellik gösterir ve ayırt edici elektroklinik paternleri yoktur. Elektroensefalografide epileptiform deşarjlar yanı sıra diffüz ve fokal yavaşlamalara, hatta nadiren normal (%11) bulgulara da rastlanabilmektedir (14). EEG anormallikleri yarığın lokalizasyonundan çok genişliğiyle ilgilidir. Cerrahi olgularda rezeksiyonlar intraoperatif elektrokortikografi eşliğinde ve gerektiğinde derin elektrotların yardımıyla yapılmalıdır (20).

Fokal Kortikal Displazi

Kortikal laminasyonda anormallik, korteks tabakalarında anormal sayıda geniş atipik nöronlar, subkortikal ak maddede nöronal izole heterotopiler ve kimi zaman balon hücreler bulunur (21). Bitişik normal dokudan kesin sınırlarla ayrılamayabilir. Bazı durumlarda fokal lezyonları olan beyinlerin kapsamlı araştırmalarında yaygın minor displastik değişiklikler görülür (22). Bu vakalardaki tipik MRG anomalileri bölgesel kortikal kalınlaşma alanları, giruslarda sadeleşme ve gri-ak madde arasındaki sınırlarda

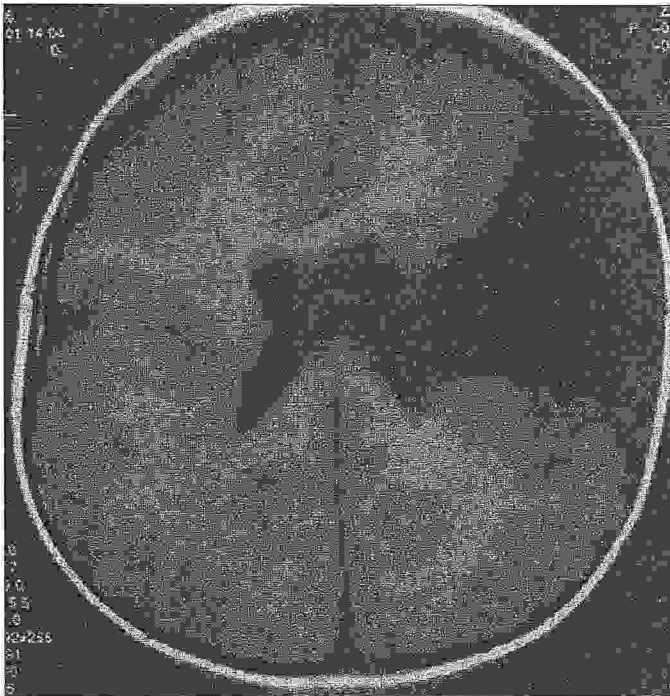
belirsizleşme olarak kendini gösterir. Bazı vakalarda MRG normal olabilir, fakat displazinin varlığı 3D MRG görüntüleme tekniği ve yüzey koilleri ile gösterilebilir (6, 23). Displazi sahası beynin herhangi bir yerinde olabilir, fakat cerrahi serilerde frontal lobun daha sıklıkla tutulduğu bildirilmektedir (22). Nöbeti olan bir hastada "positron emission tomography" (PET) ve "single photon emission CT" (SPECT)'ten yararlanılabilir. Bu hastaların genellikle fokal/ sekonder jeneralize nöbetleri olup nörolojik muayeneleri normaldir. Fokal kortikal displazide en sık rastlanan klinik tablo erken yaşlarda başlayan dirençli parsiyel nöbetlerdir. Parsiyel nöbetin belirli bir tipi yoktur ve parsiyel status epileptikus sık görülür (23, 24, 25, 26). Epilepsia parsialis continua presantral alanı tutan displazilerde daha fazla bildirilmiştir. Interiktal EEG bulguları SPECT çalışmalarında da teyit edilmiştir (27).

Lizensefali

Lizensefali genel anlamda ağır pakigiri kompleksi olarak kullanılmaktadır. Girus yokluğuna ağır, birkaç kaba, düz girus varlığına da pakigiri denmektedir. Komplet lizensefali ağır ile eş anlamlı kullanılırken inkomplet lizensefali ağır-pakigiri tablosunu ifade etmek için kullanılabilir. Nöron migrasyonu durduğunda klasik (tip 1) lizensefali, aşırı migrasyonu olduğunda "cobb-lestone" (kaldırım taşı) (tip 2) lizensefali meydana gelmektedir.

Klasik (Tip 1) lizensefali: Makroskopik olarak beyin yüzeyi düz, transvers kesitlerde "8" şeklinde, silvan fissürler vertikal yerleşimli, lateral ventrikül oksipital hornları embriyondakine benzer şekilde ektazik, korpus kallozum hipo/agenetik, beyin sapı ve serebellum değişik derecelerde hipogenetik görülür (Resim 3).

a) 17p 13.3 delesyonlu hastaların çoğunda ağır parieto-okspital, pakigiri fronto-temporal bölgelerdedir. Klasik bir yüz görünümü olan Miller-Dieker sendromunda (bitemporal çöküklük, be-



Resim 2. (T1 aksiyel, sağ kapalı, sol açık ŞZ): 5 yaşında erkek çocukta motor-mental gelişme geriliği, aksiyel hipotoni, spastik kuadriparezi, 4-5/yıl JK nöbetleri



Resim 3. (BT aksiyel, klasik tipli lizensefali): 4 yaşında erkek çocukta motor-mental gelişme geriliği, aksiyel hipotoni, spastik kuadriparezi, infantil spazmlar sonrasında dirençli fokal ve jeneralize nöbetler

rgin alın, küçük çene, kısa burun yanı sıra genital ve kardiyak anomaliler) bu delesyon %90-92 oranında saptanmıştır. İzole lizensefali sekansında ise dismorfik özellikler daha hafif olup delesyon ise %44 oranında saptanmıştır (4, 28, 29).

b) X-geçişli lizensefalide lokus Xq 22.3-q23 olarak belirlenmiştir ve erkek çocuklar hastadır. Bu grupta agiri-pakigiri frontal ölçgede daha belirgin olarak görülmektedir. Bu çocukların annelerinde bant heterotopi saptanabilir (30-32). Klasik lizensefalilerin bu sayılan sendromlarında genellikle MRG komplet lizensefali eklindedir. Komplet lizensefaliler hipotonik doğar ve hızlıca oro-arengal ve apandiküler spastisite geliştirirler. İnkomplet lizensefalilerde klinik daha hafiftir. Yaşam beklentisi çoğu hastada on yılın altında belirtilmesine rağmen, lizensefali bazı çocuklar 20 yıldan fazla yaşamışlardır.

Çocukların yaklaşık %80'inde yaşamın ilk yılında infantil spazmlar oluşur. Bu spazmlarda tipik hipsaritmi kimi olgularda görülmeyebilir. Daha sonraları persistan spazmlar, fokal motor ve jeneralize tonik nöbetler, parsiyel kompleks nöbetler, atipik absanslar, atonik nöbetler ve myoklonik nöbetleri içeren karışık nöbet tipleri geliştirirler.

Kaldırım taşı "Cobblestone" (Tip 2) lizensefali: Musküler distrofileri içeren heterojen bir gruptur (6, 32, 33). Doğumda hipotonik olup genel bir kas güçsüzlüğü vardır. Değişik derecelerde eklem kontraktürleri eşlik eder. Çoğu hastada merkezi sinir sistemi anomalileri ve oküler bozukluklar da birlikte bulunur. Bu çocuklarda müküller disfonksiyona neden olan bir grup proteininin (merozin,...) eksikliği söz konusudur. Bu proteinler kas kontraksiyonunda rol aldığı gibi merkezi sinir sistemi gelişiminde de etkili olduğu için merkezi sinir sistemi anomalileri ile birlikte bulunurlar. Laminin 1 ve 2 nöron migrasyonunda kılavuz olarak rol oynamakta olup Fukuyama ve kas-göz-beyin hastalığında eksik bulunmaktadır. Laminin β-2 ise Walker-Warburg sendromunda eksiktir. Bu tip lizensefalik MRG'de kortikal nöronların düzensiz olarak bantlar halinde beyaz madde içine doğru uzandığı görülür (6).

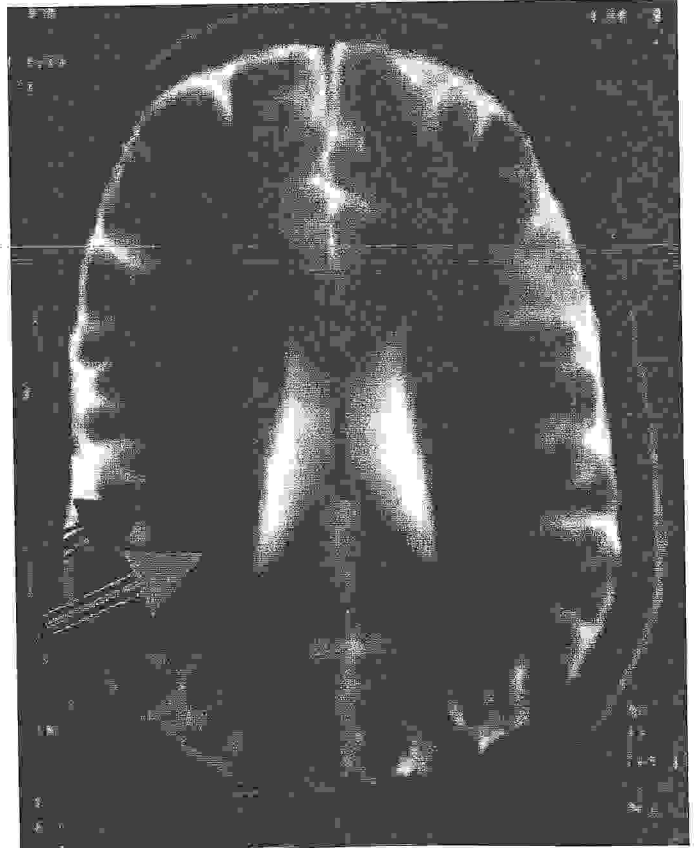
Heterotopi

Radyal migrasyonun durmasıyla sinir hücrelerinin anormal lokalizasyonlarda yerleşmesine gri madde heterotopileri denir. Nöronlar morfolojik olarak normaldir, fakat sinaptik bağlantıları anormaldir. Heterotopi, MRG'de normal korteks ile aynı sinyali verdiği için tanınabilir. FDG-PET görüntülemesinde, heterotopi normal gri madde ile aynı metabolik aktiviteye sahiptir (34). Genellikle diğer anomalilerle birlikte bulunur. Bu tabloda hemen daima epileptik nöbetler değişik oranlarda tanımlanmıştır. Heterotopi diffüz ya da fokal olabilir. Diffüz formlar subkortikal bant (ya da laminar) heterotopi (6) ve bilateral periventriküler nodüler heterotopiyi içerirler (BPNH). Lokalize formlar, subependimal unilaterale ya da bilateral, subkortikal (nodüler, laminar) unilaterale olabilir veya subependimal alandan subkortikal alana tek taraflı olarak uzanabilirler. Derin elektrotlar nöbet aktivitesinin hem heterotopik korteks hem de üzerinde yer alan serebral korteks kaynaklı olabileceğini göstermiştir (35). İlk nöbetler kortikal gelişimin diğer malformasyonlarından görece geç olarak ve en sık 20'li yaşlarda ortaya çıkar (36, 37). Epileptik nöbet tabloları çok çeşitlidir.

a) Subependimal heterotopi (SEH, bilateral periventriküler nodüler heterotopi) (36, 38): Çoğunlukla lateral ventrikül trigon ve temporo-okspitalde yerleşimli olup asimetriklerdir. Sporadik veya ailesel olsun izole olanlar genellikle hafif klinik belirti verirler. Bunların motor gelişimleri normal olup ikinci dekatta nöbetler (jeneralize, parsiyel) başlar. Ailesel olanlarda Xq28 mutasyonu (filamin 1 geni) saptanmıştır. MRG'de düz, ovoid kitlelerdir ve tüm sekanslarda gri madde ile izointensitler. Ovoid olanların uzun aksı komşu ventrikül duvarına paraleldir. Ayırıcı tanıda tuberosklerozun subependimal hamartomları yer alır. Bunlarda sınırlar düzensiz, aksları ventrikül duvarına diktir ve beyaz madde ile izo/hipointens görülür. Klinik fenotip asemptomatik bireylerden epileptik nöbetlere ve normal kognitif fonksiyonlardan orta ya da ağır mental retardasyona kadar geniş bir spektrumu kapsar (35, 39).

b) Fokal subkortikal heterotopi (38): Değişik derecelerde motor ve mental gerilik görülür. MRG'de tüm sekanslarda gri madde ile izointens ve heterojendir. Bazen multinodüler gri madde kitleleri olarak bazen de bantlar şeklinde saptanır. O taraf hemisferde küçüklük, ince korteks, siğ sulcus görülebilir. Olguların %70'inde korpus kallozum hipogenezisi/ agenezisi bulunabilir. Epilepsi SEH'li hastalara oranla daha sık ve daha erken yaşta başlama eğilimi gösterir. Etkilenen hastaların hemen hepsi genellikle 10'lu ya da 20'li yaşlarda lokalizasyonla ilişkili nöbetler geliştirirler (37).

c) Bant heterotopi "Double Cortex" (38, 40) (Resim 4): Değişik derecelerde mental gerilik, çok çeşitli nöbetler ile ortaya çıkarsa da herhangi bir yaşta da klinik verebilir. Xq22.3-q23 üzerinde XLIS geni (double cortex) sorumlu tutulmaktadır. %90'dan fazla



Resim 4. (T2 aksiyel, bant heterotopi): 10 yaşında kız çocuğunda mental gerilik ve Lennox-Gastaut sendromu

kız çocuklarda görülür. MRG'de lateral ventrikül ile korteks arasında homojen bir bant olarak saptanır. Korteks ile bant heterotopi arasındaki normal beyaz madde seçilir. Bandın kalınlığı ne kadar fazla ise prognoz o denli ciddi olur.

Subkortikal bant heterotopisi (SBH)'nin iki major klinik bulgusu kognitif bozukluk ve epilepsidir. Mental yetiler normal düzeyden ağır mental retardasyona kadar farklılıklar gösterebilirler. Pakigiri ve daha ağır ventriküler genişlemesi olan hastaların belirgin olarak nöbetleri daha erken başlangıç gösterir. Pakigiri ağırlaştıkça ve heterotopik bant kalınlaştıkça Lennox-Gestaut sendromu ve bazı diğer jeneralize semptomatik epilepsi formlarını geliştirme riski o oranda artar. Serilerde %50'ye yakın Lennox-Gestaut özellikleri gösteren jeneralize ve yine parsiyel nöbetler saptanmıştır. Drop ataklara sebep olan aralıksız nöbetlerde kallosotomi iyi yanıt vermiştir (41). Epileptiform aktivitenin, üstte yer alan korteksin aktivitesinden bağımsız bir biçimde direkt olarak heterotopik nöronlardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Aicardi Sendromu

X'e bağlı geçen, klinik ve nörofizyolojik görüntüleme özellikleri olarak ağır mental retardasyon, infantil spazmlar ve korpus kallosum agenezisinin görüldüğü bir tablodur (42). Nöropatolojik bulgular nöronal migrasyon anomalileri ile uyumludur (polimikrogiri, nodüler heterotopiler). Aicardi sendromunun spesifik elektroklinik özellikleri erken başlangıçlı infantil spazmlar ve parsiyel nöbetlerdir. Parsiyel nöbetler sıklıkla yaşamın ilk günlerinde başlar ve spazmların başlangıcını tetikler. Zamanla nöbetler ve EEG paternleri değişebilir ama epilepsi hemen daima dirençli kalır.

Polimikrogiri

Migrasyona uğrayan nöronların kortekste anormal organizasyonu polimikrogirik yapı meydana gelir (6, 43). Ultrastrüktürel olarak hepsinde korteksin normal 6 tabakasının düzeni bozulmuştur. Tanım kortikal displaziye benzemekle birlikte bu son durum daha küçük bir alanda veya fokal transmental displazi varlığında (anormal kök hücrelerin oluşturduğu serebral yapı) sözkonusudur. Polimikrogiri ise daha büyük bir alanı ilgilendirir ve çok sayıda minik giruslar bulunmaktadır. İU iskemik olaylar, kromozomal mutasyonlar, sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu gibi pek çok nedenler sorumlu tutulabilir. Klinik özellikler tutulan beyin bölgesine bağlı olarak fokal nörolojik bulgular, epileptik nöbetler, değişik derecelerde motor-mental gerilik olarak saptanmaktadır. Herhangi bir yaşta klinik belirtiler ortaya çıkabilir. En sık görülen lokalizasyon silvian fissür çevresidir. Konjenital bilateral perisilvian sendrom (bilateral operküler polimikrogiri) psödobulber felç, epilepsi, mental gerilik ve bazı dismorfik özelliklerin olduğu özel bir sendromdur.

MRG'de polimikrogiriyi tanımak ya da pakigiriden ayırt etmek kolay olmayabilir (6). Kortikal katlanma ve sekonder düzensiz mikrogirilerin kümeleşmesine bağlı meydana gelen kalınlaşma polimikrogiri için nispeten daha ayırt edici özelliklerdir.

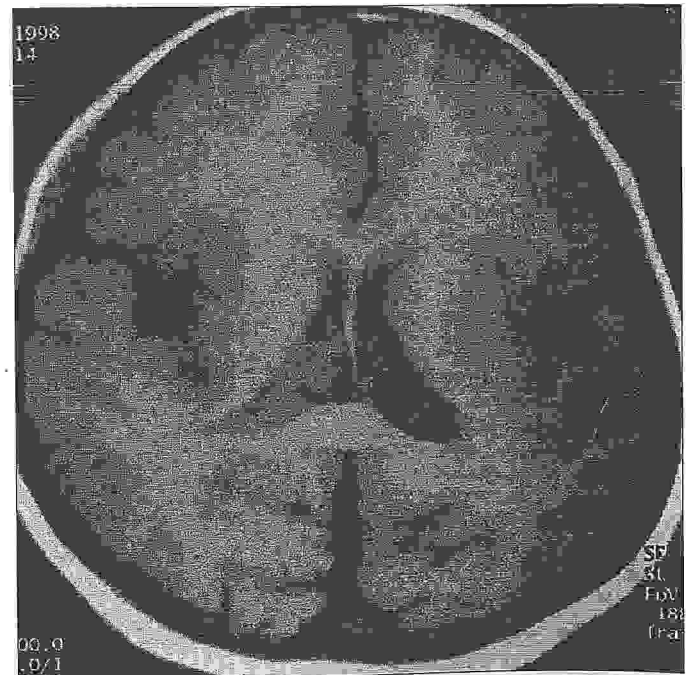
Polimikrogiri ile ilişkili klinik bulguların spektrumu oldukça geniştir ve ağır ensefalopatisi olan spastik kuadraparezili, ağır mental retardasyonlu ve dirençli epilepsisi olan çocukları içerdiği gibi yüksek kortikal fonksiyonlarında seçici birtakım bozukluklar oluşmuş normal bireyleri de içine alır (6).

Bilateral perisilvian polimikrogiri (Resim 5): Bu sendrom, lateral fissürü iki taraflı olarak sınırlayan gri maddeyi tutar ve santral ya da postsantral sulkus ile devamlılık gösterir. Nöropatoloji çalışmalarında hem dört tabakalı polimikrogiri ve hem de tabakalaşmamış polimikrogiri gösterilmiştir (44, 45). FDG-PET, aşırı azalmış düzeylerden neredeyse normal sayılabilecek düzeylere uzanan metabolik paternler gösterebilir (46). Çoğu vakanın sporadik olmasına karşın, farklı genetik geçişler bildirilmiştir (47-49).

Hastalarda fasyo-faringo-glosso mastikatuar diplejinin değişik ağırlıkta bulguları saptanır (50, 51). Konuşma, orta derecede dizaritriden konuşmanın tümüyle yitimine dek etkilenmiş olabilir. Hastaların hemen tamamında mental gerilik, çoğunluğunda da epilepsi vardır. Nöbetler çoğunlukla 4 ila 12 yaşları arasında başlar ve hastaların ortalama %65'inde kontrol altına alınması oldukça güçtür. Atipik absanslar, tonik ya da atonik drop ataklar ve tonik-klonik nöbetler en sık görülen nöbet tipleridir ve sıklıkla Lennox-Gestaut benzeri sendromlar olarak meydana gelirler. Kuzniecky ve arkadaşları, drop atak nöbetleri olan 7 hastadan anterior kallosotomi uygulanan 5'inde iyi sonuç alındığını bildirmişlerdir (50).

Bilateral parasagittal parieto-okspital polimikrogiri: RG'de anormal korteks arkaya doğru parietookspital sulkusun hemen altındaki oksipital lobu içine alacak şekilde ve öne doğru hemen prekuneusun arkası ve superior parietal loba doğru uzanır (52). Klinik olarak parsiyel nöbetler ve orta derece mental retardasyon sık rastlanır ancak heterojen tablolar da sergilenebilir. Bildirilen dokuz hastada nöbetler 20 aylık ile 15 yaşları arasında (ortalama 9 yaş) başlamıştır ve yedisinde dirençli bulunmuştur. Çoğu hastanın kompleks parsiyel nöbetleri ve bazılarında duysal semptomlarda belirginlik kendini göstermiştir. Nöbet semiyolojisinde otomatizmler ön planda değildir. Tüm hastaların takipleri boyunca nöbetlerin klinik semptomatolojisi sabit kalmıştır.

Bilateral frontal polimikrogiri: Bilateral frontal polimikrogiri olan hastaların neredeyse tümü başlangıçtan itibaren gelişme geriliği ve hafif spastik kuadraparezi tablosu sergilerler (53). Ay-



Resim 5. (T1 aksiyel, bilateral perisilvian polimikrogiri): 12 yaşında kız çocukta mental gerilik, operküler sendrom, dirençli fokal ve jeneralize nöbetler

u zamanda dil gelişiminde bozulma ve mental retardasyon saptanmaktadır. Seride dokuz hastadan beşinde, kompleks ya da basit parsiyel nöbetler ve atipik absansların eşlik ettiği nöbetler görülmüş ve çoğunda ilaçlarla kontrol altına alınabilmiştir.

Unilateral polimikrogiri: Unilateral polimikrogiri bir hemisferin tümünü ya da bir kısmını etkileyebilir. Geniş malformasyonlar etkilenen hemisferin hipoplazisi ile birliktedir. MRG'de açıkça unilateral olduğu görülen polimikrogirilerin beyinin mikroskopik incelemelerinde aslında bilateral ve yaygın olduğu gösterilebilir (24). Nöbet başlangıç yaşı ve nöbetlerin şiddeti oldukça değişkendir. En sık bildirilen nöbet tipleri parsiyel motor nöbetler (%73), atipik absanslar (%47), jeneralize tonik-klonik nöbetler (%27) ve kompleks parsiyel nöbetlerdir (%20) (54). Çoğu hastadaki interiktal EEG bulguları MRG'de beklenene oranla daha geniş bir kortikal tutulumu göstermiştir. Birden çok nöbet tipinin aynı anda bulunabilmesi, epileptojenik alana motor korteksin de dahil olması ve anormal korteksin sınırlarının belirsizliği, çoğu hastayı epilepsi cerrahisi için uygun adaylar olmaktan çıkarmaktadır.

Multilobar polimikrogiri: Uykuda elektriksiz status epileptikusu olan epilepsili çocuklarda gözlemlenmiştir (ESES ya da yavaş dalga uykusu esnasında devamlı diken dalgalar "CSWS") (54, 55). Bu sendromu olan hastalarda hem parsiyel motor hem de atipik absans nöbetleri gözlenmiş; EEG'de ise hem fokal hem jeneralize interiktal deşarjlar saptanmıştır. Nöbetler genellikle ergenlikten önce tamamıyla remisyona girer. Fakat sıklıkla ESES periyodu esnasında gelişen nöropsikiyatrik bozukluklar belirsiz süre devam edebilir (54). Nihai nöropsikolojik hasarın boyutlarının hem altta yatan yapısal anomali hem de ESES periyodunun süresi tarafından belirleniyor olması muhtemeldir. ESES/CSWS sendromu diğer kortikal malformasyon tipleri olan hastalarda bildirilmemiştir. Erken cerrahi girişim düşünülmesi de yeni başlangıçlı kognitif bozukluğu olan hastalarda multipl subpial kesiler uygun bir seçim olabilir (54).

Cerrahi Yaklaşımlar

Epilepsi cerrahisi merkezlerinde özellikle de genç hastaların cerrahisiyle uğraşanlarında operasyonların %50'ye yakını kortikal displazi veya disembriyoplastik nöroepitelyal tümörler gibi düşük gradlı tümörler dikkati çekmektedir (54). Cerrahi yöntemlerden biri olan hemisferektomi, karşı hemisferin sağlam olduğu durumlarda yaygın epileptojenik olan hemisferin tümünün çıkarılmasıyla karakterize bir cerrahi yaklaşım olup hemimegalensefalide daha fazla kullanılmaktadır. Bu operasyon hem hayatı tehdit edici nöbetleri hem de epileptojenik hemisferin sağlıklı hemisfer üzerine olan uzun dönemdeki zararlı etkilerini önleyebilmektedir (54, 56). Anotomik hemisferektomi talamus haricinde bir hemisferin tümünün çıkarılmasından ibarettir. Fonksiyonel hemisferektomi (56) parietal ve temporal bölgelerin çıkarılması ve bunların talamus ve beyinsapı ile olan bağlantılarının birer birer ayrılmasına ilaveten Rolandik alanın da çıkarılması anlamına gelmektedir. Frontal ve oksipital lob ile insula çıkarılmaz. Komplikasyonlar daha azdır ve anatomik hemisferektomiyi takiben görülenlere oranla daha hafiftir, fakat nöbet kontrolü daha az tatmin edici olmaktadır. Hemisferotomi ise anormal hemisferin bağlantılarının geniş olarak çıkarıldığı ve bu esnada hemisferin hemen tümünün yerinde bırakıldığı bir cerrahi tekniktir.

Çocuklarda cerrahi endikasyon olduğunda mümkün olduğunca erken opere etmek önerilir çünkü böylece nöropsikolojik fonk-

siyonların karşı hemisfere transferi kolaylaşır ve bu sayede daha yüksek düzeyde bir iyileşmeye imkan sağlanmış olur. Yedi aya kadar olan küçük çocuklarda cerrahinin başarılı olabildiği kanıtlanmıştır (54).

Şimdiye dek FKD'lere yönelik, derin elektrotlar kılavuzluğunda lokal rezeksiyon verileri daha yüksek oranda yayınlanmıştır. Tatmin edici olmayan cerrahi sonuçların en sık sebebi, sadece birden fazla foküslerin varlığı ya da karşı hemisferdeki gözden kaçan displastik odaklar değil, aynı zamanda lezyonun sınırlarında yer alan displastik korteksin tam olmayan rezeksiyonu olarak da düşünülmelidir (57). Atonik-tonik nöbetleri doğuran bilateral ya da diffüz displazilerde ise anterior kallozotomi iyi sonuçlar verebilmektedir (50).

Sonuçlar

Serebral korteksin malformasyonları ya da kortikal displaziler ile ilişkili epilepsilerin klinik spektrumu oldukça geniştir. Teorik olarak idyopatik olmayan her epilepsi altta yatan displastik kortikal değişikliklerle ilişkilendirilebilir. Çocukluk çağının ağır gidişli epilepsilerinin çoğunun serebral korteks malformasyonlarından kaynaklanabilmesine rağmen, bu malformasyonu olan çocuklarda dirençli epilepsi görülmesi bir kural değildir (54).

Erken başlangıçlı ciddi epilepsiler belirgin olarak kortikal displazili çocuklarda bağımsız bir yaşam geliştirme potansiyelini azaltmaktadır. Nöbetlerde iyilik hali mümkündür fakat kortikal displaziyle ilişkili dirençli epilepsi formlarında uzun dönem remisyon çok nadirdir (55).

MRG'nin keşfi bu malformasyonların sıklığını tespit etme olanağını sağlamasına rağmen yapısal nörogörüntüleme bunların varlığı ve boyutlarının belirlenmesinde halen kısıtlı veriler sağlamaktadır (58). Yapısal anomali ve epileptojenik aktivitenin aynı lokalizasyonda olması rezeksiyon alanının planlanmasında oldukça yardımcıdır. Fakat makroskopik anomali ile mikroskopik değişimler ve nöbetin kaynaklandığı alan arasındaki ilişkiler oldukça komplike olabilir ve bazı vakalarda derin elektrot çalışmaları gerektirebilir (59).

Polimikrogirili çocuklar genellikle cerrahi için uygun aday olarak görülmezler çünkü hem lezyon çift taraflıdır hem de birden çok nöbet tipine ve multifokal ya da jeneralize EEG anomalilerine sahiptirler (54). Kortikal displazi ender olarak özellikle çocuklarda ganglioma, disembriyoplastik nöroepitelyal tümörler ve düşük gradlı astrositomalar gibi neoplastik lezyonlarla bir arada bulunabilir (60). Son 10 yılda kortikal malformasyonların üzerinde yapılan çalışmalar ve bunların tanınmaları non-idyopatik çocukluk çağı epilepsilerinin anlaşılması ve kısmen de tedavi yöntemleri üzerinde oldukça etkili olmuştur.

Kaynaklar

1. Barkovich AJ. Anomalies of Neuronal Migration and Organization. Barkovich AJ editör. Pediatric Neuroimaging içinde. 3. baskı. Philadelphia: Maple Press (Lippincott Williams & Wilkins); 2000; s. 251-381.
2. Kuzniecky R, Murro A, King D et al. Magnetic resonance imaging in childhood intractable partial epilepsies: Pathologic correlations. Neurology 1993; 43: 681-7.
3. Dobyns WB, Reiner O, Carrozzo R et al. Lissencephaly: a human brain malformation associated with deletion of the LIS 1 gene located at chromosome 17p13. JAMA 1993; 270: 2838-42.
4. Dobyns WB, Truwit CL. Lissencephaly and other malformations of cortical development: 1995 Update. Neuropediatrics 1995; 26: 132-47.

5. Uher BF, Golden JA. Neuronal migration defects of the Cerebral cortex: a destination debacle. *Clin Genet* 2000; 58: 16-24.
6. Barkovich AJ. Congenital Malformation of the Brain and Skull. Barkovich AJ editör. *Pediatric Neuroimaging içinde*. 4. Baskı. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005; s. 291-439.
7. Barkovich AJ, Chuang SH. Unilateral Megalencephaly: Correlation of MR Imaging and Pathologic Characteristics. *AJNR* 1990; 11: 523-31.
8. Griffith PD, Gardner SA, Smith M et al. Hemimegalencephaly and Focal Megalencephaly in Tuberous Sclerosis Complex. *AJNR* 1998; 19: 1935-8.
9. Griffith PD, Welch RJ, Gardner-Medwin D et al. The radiological features of hemimegalencephaly including three cases associated with Proteus syndrome. *Neuropediatrics* 1994; 25: 140-4.
10. Fusco L, Bertini E, Vigeveno F. Epilepsia Partialis Continua and Neuronal Migration Anomalies. *Brain Dev* 1992; 14: 323-8.
11. Fusco L, Ferracuti S, Fariello G et al. Hemimegalencephaly and normal intellectual development. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 720-2.
12. Capra V, Faiella A, Brunali S et al. Homeobox gene EMX2 mutations in schizencephaly. *Eur J Hum Genet* 1996; 4 (Suppl 1): 12.
13. Takano T, Takikita S, Shimada M. Experimental schizencephaly induced by Kilham strain of mumpsvirus. *Neuroreport* 1999; 10: 3149-54.
14. Packard AM, Miller VS, Delgado MR. Schizencephaly: Correlations of clinical and radiologic features. *Neurology* 1997; 48: 1427-34.
15. Yapıcı Z, Canbay-Kabay S, Gürsoy G ve ark. Serebral kortikal gelişim malformasyonları. 37. Ulusal Nöroloji Kongresi, 31 Ekim-4 Kasım 2001, Kemer, Antalya.
16. Sener RN. Septo-optic dysplasia associated with cerebral cortical dysplasia. *J Neuroradiol* 1996; 23: 245-7.
17. Granata T, Battaglia G, D'Incerti L et al. Schizencephaly: Neuroradiologic and epileptologic findings. *Epilepsia* 1996; 37: 1185-93.
18. Guerrini R, Carozzo R. Epilepsy and genetic malformations of the cerebral cortex. *Am J Med Genet* 2001; 106: 160-73.
19. Denis D, Chateil JF, Brun M et al. Schizencephaly: Clinical and imaging features in 30 infantile cases. *Brain Dev* 2000; 22: 475-83.
20. Richardson MP, Koepf MJ, Brooks DJ et al. Cerebral activation in malformations of cortical development. *Brain* 1998; 121: 1295-304.
21. Jay V, Becker LE, Otsubo H et al. Pathology of temporal lobectomy for refractory seizures in children. Review of 20 cases including some unique malformative lesions. *J Neurosurgery* 1993; 79: 53-61.
22. Janota I. Cortical Dysplasia in Surgical Specimens. Guerrini R, Andermann E, Canapicci R, Roger J, Zifkin B, Pfanner P editörler, *Dysplasia of Cerebral Cortex and Epilepsy içinde*. 1.baskı. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996; s. 53-5.
23. Desbiens R, Berkovic SF, Dubeau F et al. Life-Threatening Focal Status Epilepticus due to Occult Cortical Dysplasia. *Arch Neurol* 1993; 50: 695-700.
24. Guerrini R, Dravet C, Raybaud C et al. Epilepsy and Focal Gyral Anomalies Detected by MRI: Electroclinico-morphological Correlation and Follow-up. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34: 706-18.
25. Palminini A, Gambardella A, Anderman F et al. Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex a suggested by corticography and surgical results. *Ann Neurol* 1995; 37: 476-87.
26. Kuzniecky R, Berkovic S, Andermann F et al. Focal Cortical Myoclonus and Rolandic Cortical Dysplasia: Clarification by Magnetic Resonance Imaging. *Ann Neurol* 1988; 23: 317-25.
27. Maehara T, Shimizu H, Yagishita A et al. Interictal hyperperfusion observed in infants with cortical dysgenesis. *Brain Dev* 1999; 21: 407-12.
28. Cardoso C, Leventer RJ, Matsumoto N et al. The location and type of mutation predict malformation severity in isolated lissencephaly caused by abnormalities within the LIS1 gene. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 3019-28.
29. Dobyns WB, Elias ER, Newlin AC et al. Causal heterogeneity in isolated lissencephaly. *Neurology* 1992; 42: 1375-88.
30. Dobyns WB, Truwit CL, Ross ME et al. Differences in the gyral pattern distinguish chromosome 17-linked and X-linked lissencephaly. *Neurology* 1999; 53: 270-7.
31. Pfund Z, Cugani HT, Juhasz C et al. Lissencephaly. *Neurology* 2000; 55: 1683-8.
32. Pilz DT, Quarrell QWJ. Syndromes with lissencephaly. *J Med Genet* 1996; 33: 319-23.
33. Reed UC, Nagahashi SK, Vainzof M et al. Heterogeneity of Classic Congenital Muscular Dystrophy with Involvement of the Central Nervous System: Report of Five Atypical Cases. *J Child Neurol* 2000; 15: 172-8.
34. Falconer J, Wada J, Martin W et al. PET, CD and MRI imaging of neuronal migration anomalies in epileptic patients. *Can J Neurol Sci* 1990; 17: 35-39.
35. Dubeau F, Tampieri D, Andermann E et al. Periventricular and subcortical nodular heterotopia: comparison of clinical findings and results of surgical treatment. Guerrini R, Anderman F, Canapicci R, Roger J, Zifkin B, Pfanner P. *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy içinde*. 1. baskı. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996; s. 395-406.
36. Raymond AA, Fish DR, Stevens JM et al. Subependymal heterotopia: A distinct neuronal migration disorder associated with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1195-202.
37. Barkovich AJ, Kuzniecky RI. Gray Matter Heterotopia. *Neurology* 2000; 55: 1603-8.
38. Barkovich AJ, Kjos BO. Gray Matter Heterotopias: MR Characteristics and Correlation with Developmental and Neurologic Manifestations. *Radiology* 1992; 182: 493-9.
39. Guerrini R, Dobyns WB. Bilateral periventricular nodular heterotopia with mental retardation and frontonasal malformation. *Neurology* 1998; 51: 499-503.
40. Barkovich AJ, Guerrini R, Battaglia G et al. Band Heterotopia: Correlation of Outcome with Magnetic Resonance Imaging Parameters. *Ann Neurol* 1994; 36: 609-17.
41. Palminini A, Andermann F, Aicardi J et al. Diffuse cortical dysplasia, or the 'double cortex' syndrome: The clinical and epileptic spectrum in 10 patients. *Neurology* 1991; 41: 1656-62.
42. Aicardi J. Aicardi syndrome. Guerrini R, Anderman F, Canapicci R, Roger J, Zifkin B, Pfanner P. *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy içinde*. 1. baskı. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996; s. 211-6.
43. Thompson JE, Castillo M, Thomas D et al. Radiologic Pathologic Correlation Polymicrogyria. *AJNR* 1997; 18: 307-12.
44. Becker PS, Dixon AM, Troncoso JC. Bilateral opercular polymicrogyria. *Ann Neurol* 1989; 25: 90-2.
45. Kuzniecky R, Andermann F, and CBPS Study Group. The Congenital Bilateral Perisylvian Syndrome: Imaging Findings in a Multicenter Study. *AJNR* 1994; 15: 139-44.
46. Van Bogaert P, David P, Gillain A et al. Perisylvian dysgenesis. Clinical, EEG, MRI and glucose metabolism features in 10 patients. *Brain* 1998; 121: 2229-38.
47. Borgatti R, Trialzi F, Zucca C et al. Bilateral perisylvian polymicrogyria in three generations. *Neurology* 1999; 52: 1910-3.
48. Yoshimura K, Hamada F, Tomoda T et al. Focal pachypolymicrogyria in three siblings. *Pediatr Neurol* 1998; 18: 435-8.
49. Van Bogaert P, Donnar C, David P et al. Congenital Bilateral Perisylvian Syndrome in a Monozygotic Twin with Intra-uterine Death of the Co-twin. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38: 166-71.
50. Kuzniecky R, Andermann F, Guerrini R. The CBPS Multicenter Collaborative Study. The epileptic spectrum in the congenital bilateral perisylvian syndrome. *Neurology* 1994; 44: 379-85.
51. Kuzniecky R, Andermann F, Tampieri D et al. Bilateral Central Macrogyria: Epilepsy, Pseudobulbar Palsy, and Mental Retardation. A Recognizable Neuronal Migration Disorder. *Ann Neurol* 1989; 25: 547-54.
52. Guerrini R, Dubeau F, Dulac O et al. Bilateral Parasagittal Parietooccipital Polymicrogyria and Epilepsy. *Ann Neurol* 1997; 41: 65-73.
53. Guerrini R, Barkovich J, Setriha L et al. Bilateral frontal polymicrogyria. A newly recognized brain malformation syndrome. *Neurology* 2000; 54: 909-13.
54. Guerrini R, Holthausen H, Parmeggiani L et al. Epilepsy and malformations of the cerebral cortex. Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari C, Wolf P editor. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence içinde*. 3. Baskı. UK; John Libbey&Co; 2002; s. 457-79.
55. Guerrini R, Genton P, Bureau M et al. Multilobar polymicrogyria, intractable drop attack seizures, and sleep-related electrical status epilepticus. *Neurology* 1998; 51: 504-12.
56. Rasmussen T. Hemispherectomy for seizures revisited. *Can J Neurol Sci* 1983; 10: 71-78.
57. Palminini A, Andermann F, Olivier A et al. Focal Neuronal Migration Disorders and Intractable Partial Epilepsy: A Study of 30 Patients. *Ann Neurol* 1991; 30: 741-9.
58. Desbiens R, Berkovic SF, Dubeau F et al. Life-Threatening Focal Status Epilepticus due to Occult Cortical Dysplasia. *Arch Neurol* 1993; 50: 695-700.
59. Li LM, Dubeau F, Andermann F et al. Periventricular Nodular Heterotopia and Intractable Temporal Lobe Epilepsy: Poor Outcome after Temporal Lobe Resection. *Ann Neurol* 1997; 41: 662-8.
60. Prayson RA, Estes ML, Morris HH. Coexistence of neoplasia and cortical dysplasia in patients presenting with seizures. *Epilepsia* 1993; 34: 609-15.