

GİRİŞ

Gelişim malformasyonları günümüzde gelişimsel gecikme, epilepsi ve diğer nörolojik bozukluklara neden olmaları nedeniyle artan sıklıkta tanınmaktadır. Nörogörüntüleme yöntemlerinin gelişmesi, özellikle de manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) kullanımıyla birlikte bu anomalilerin tanınması mümkün hale gelmiş, ayrıca bu bozuklukların tanımlanmasında, klinik takip ve araştırmalarda esas olmuştur.¹

Bu malformasyonların gelişiminde birçok genetik ve çevresel faktör rol oynamaktadır.

Şizensefali epilepsiyle sık birliktelik gösteren, anormal kortikal organizasyon alt başlığında yer alan bir kortikal gelişim anomalisidir. İnsanda serebral korteksin gelişimi birbiri içine geçmiş ve 3 aşamada gerçekleşen dinamik bir süreçtir. Bu süreç, lateral ventrikülün subependimal tabakasında proliferasyona uğrayan kök hücrelerinden genç nöron ve gliaların oluşumunun olduğu proliferasyon aşamasını, ilk genç nöronların germinal matriksten serebral korteksi oluşturmak üzere radyal olarak göçe başladığı migrasyon dönemini ve kortekste hücrelerin kendi içindeki sinaptogenezis ve apoptozisiyle ilişkili kortikal organizasyon safhalarını içermektedir.^{2,3} Proliferasyon safhası; gestasyonun 5-6 haftasından 6-20 haftasına, migrasyon; 6-7 haftasından 20-24 haftasına ve kortikal organizasyon safhası 16. haftadan postnatal dönemi de içine alan bir dönemde gelişmektedir.³

Posterior fossa yapıları gestasyonun erken dönemlerinde gelişir. Beyin sapının şekillenmesi 3-8 hafta arasında başlar. Serebellumun gelişimi gestasyonun 5. haftasında başlar ve 16. haftada bütünüyle tamamlanır.⁴

Serebellar disfonksiyonla epileptik nöbetler arasındaki ilişki net olarak anlaşılamamış olsa da posterior fossa malformasyonlarıyla epilepsinin

birliktelik gösterebildiği ve bu birlikteliğin sık görüldüğü bildirilmektedir.⁵

Serebellar hipoplazinin çeşitli tipleriyle lizensefali, subkortikal bant heterotopi ve periventriküler nodüler heterotopi gibi diğer nöronal migrasyon ve kortikal organizasyon anomalilerin birlikte bulunduğu klinik tablolar tanımlanmış olmasına rağmen, literatürde şizensefali ile serebellar hipoplazi birlikteliğinin bulunduğu olgu tanımlanmamıştır.

Bu sunumda, epileptik nöbetleri olan ve MRG'de ağır serebellar hipoplaziyle birlikte şizensefali saptanan bir olgu tartışılacaktır.

OLGU

41 yaşında erkek hastada ilk olarak 15 yaşında başlayan nöbetlerin tipi öyküye göre jeneralize tonik-klonik olarak değerlendirildi. Bu nöbetlerde herhangi bir parsiyel başlangıç öyküsü alınmıyordu. Sıklığı değişmekle birlikte, yılda ortalama 2-3 defa olan bu nöbetlerin 23 yaşına kadar devam ettiği, bu süre içinde anti-epileptik ilaç olarak fenitoin kullandığı ve sonra bu nöbetlerin tamamen durduğu öğrenildi. Fakat bu jeneralize nöbetlerin durmasından sonra hastada saniyeler süren, şuur kaybıyla birlikte gözlerini bir noktaya dikme, dalmalar şeklinde olan, postiktal konfüzyonun eşlik etmediği ve absans tipi olarak değerlendirilen nöbetler olmaya başladı. Bu nöbetler halen ayda 2-3 defalık sıklıkta tekrarlamaktaydı.

Özgeçmiş sorgulamasında normal doğum ağırlığında, miadında, komplikasyonsuz bir doğum öyküsü alınmıyordu.

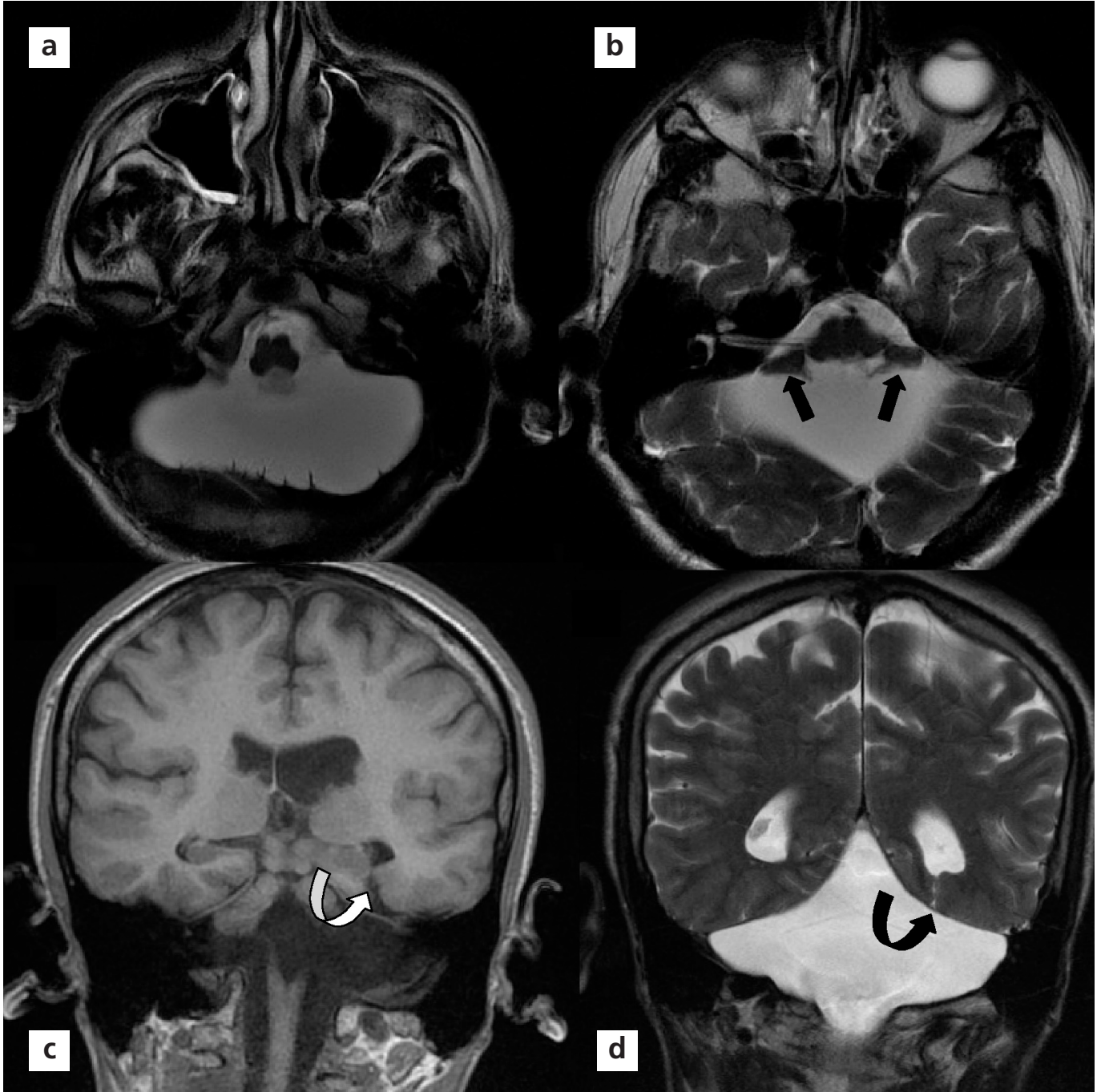
1-1.5 yaşlarında yürümeye başlayan hastanın başlangıçta yürümesinde dengesizlik olduğu, 10-12 yaşlarında bu yakınmanın tama yakın düzeldiği ifade edildi.

Soygeçmişinde özellik yoktu.

Nörolojik muayenede hızlı fazı bakış yönüne vuran nistagmus, iki yanlı intansiyonel tremor ve hafif trunkal ataksisi mevcuttu. Hafif mental retardasyon eşlik ediyordu.

Hastanın bugüne kadar yapılmış nöroradyolojik incelemesi yoktu. Kranyal MRG'sinde sol temporal lob medialinde şizensefaliyle birlikte serebellumun ileri derecede hipoplazik olduğu saptandı (Şekil 1a-d).

Elektroensefalogram incelemesi normal sınırlardaydı.



Şekil 1a-b. Posterior fossa orta ve üst düzeylerinden geçen transvers T2A kesitlerde serebellar hemisferlerin ileri derecede hipoplazik, vermisin tamamen eksik olduğu izlenmektedir.

Şekil 1c. Koronal T1A kesitte medial temporal lob inferiorundaki şizensefali izlenmektedir.

Şekil 1d. Koronal T2A kesitte hem serebellumun büyük ölçüde eksik olduğu hem de şizensefali izlenmektedir (ok).

TARTIŞMA

Genetik faktörler, metabolik anormallikler, travma gibi pek çok faktörün yanı sıra gelişim malformasyonlarının da epileptik nöbetlerin etyopatogenezinde rol oynayabileceği iyi bilinmektedir. Çeşitli tipte epileptik nöbetlerle birliktelik gösterebilen ve geniş bir grup oluşturan bu malformasyonlarla ilgili literatürde çeşitli genler ve bu genetik defektlerle etkilenen proteinler tanımlanmıştır.

Bu olgumuzda farklı nöroanatomik bölgelerde lokalize iki farklı gelişim anomalisi olduğu saptanmıştır. Literatürde, serebellar hipoplazinin çeşitli tipleriyle lizensefali, subkortikal bant heterotopi ve periventriküler nodüler heterotopi gibi diğer nöronal migrasyon ve kortikal organizasyon anomalileri birlikteliği ve bu birliktelikle ilişkilendirilen gen mutasyonları tanımlanmış bulunmaktadır.^{3,6,7,8} Buna karşılık, şizensefali ile serebellar hipoplazi birlikteliğini gösteren olgu bulunmamaktadır.

Şizensefali; lateral ventrikülden kortikal yüzeye kadar gri cevher ile örtülü yarı olarak tanımlanmaktadır.¹ Şizensefali, unilateral veya bilateral yerleşimli olabilir. Ayrıca yarı genişliğine göre açık veya kapalı olarak sınıflandırılmaktadır. Hastaların çoğunda epilepsi eşlik eder. Şizensefalinin tipine göre değişen oranlarda mental-motor bozukluklar, psikiyatrik ve kognitif defisitler görülebilmektedir.^{3,7}

Intrauterin hayatta şizensefalinin gelişiminde rol oynayabilecek iki teori ileri sürülmektedir.⁷ Genç nöronal hücrelerden nöronal migrasyonun indüklenmesinde bölgesel bir yetmezlik olabileceği ve bunun genetik mutasyonlarla ilişkilendirilebileceği veya serebral hemisferde segmental tutulumu yol açan destrüktif lezyonlara maruz kalmanın (ör. travma, iskemik-hipoksik nedenler, ilaçlar, viral enf. gibi) bu anomalilerin gelişiminde etkili olabileceği belirtilmektedir.

Şizensefali olguları genellikle sporadik görülmektedir. Bununla birlikte familial olabileceği de bilinmektedir.³

Intrauterin hayatta korteksin organizasyonunda etkili genler tam olarak bilinmemektedir.

Hem sporadik hem de familial şizensefali olgularında 10.kromozomun uzun kolunda (10q 26.1) lokalize EMX2 geninde mutasyon olduğu saptanmıştır.^{6,7,8} Fakat şizensefalinin gelişiminde bu genin nasıl bir rol oynadığı halen bilinmemektedir.

Serebellumun gelişimi gebeliğin 16. haftasında tamamlanmaktadır. Epileptik hastalarda nöbetlerin gelişiminde etkili olan genetik faktörlerin, serebellar lezyonlu hastalarda epileptojenik yatkınlığı artırabileceği ileri sürülmektedir.⁹ Hem nörolojik hastalarda hem de hayvan modellerinde serebellumun epileptik nöbetlerin inhibisyonunda ve kontrol edilmesinde rolü olduğu gösterilmiştir.⁵

Bu nedenle, serebellar lezyonların ayrıca epileptojenik özellikte olabileceği ileri sürülmektedir. Serebellum, sadece motor fonksiyonların koordine edilmesinde değil, aynı zamanda davranış, emosyonel ve kognitif fonksiyonların da düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Sonuç olarak, bu hastalarda epilepsinin yanı sıra psikomotor gelişim bozuklukları ve bizim bu olgumuzda da gözlediğimiz gibi hastadan hastaya değişen düzeylerde olduğu bildirilen mental retardasyon eşlik edebilmektedir.⁵

Parmeggiani ve ark. serebellar hipoplazisi olan 28 (17 erkek, 11 kadın) hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında 10 olguda (%35.7) epilepsi olduğunu saptamışlardır.⁵ Bu olguların 5'inde serebellar hipoplaziye bazı serebral lezyonlar (hafif atrofi, ak maddede hiperintens değişiklikler gibi) eşlik etmekteydi. Bu bulgular dışında herhangi bir gelişim anomalisi yoktu. Bu 10 olgunun 6'sında (%60) aile öyküsü saptanmış olması dikkat çekicidir. 8 olguda (%80) parsiyel, 2 olguda (%20) jeneralize nöbetler mevcuttu. Parsiyel nöbetlerin %60'ı parsiyel başlangıçlı sekonder jeneralize, %30'u kompleks parsiyel nöbetler şeklindeydi. 2 olgudaki jeneralize nöbetler; 1 olguda tonik-klonik nöbetlerle birlikte absans tipinde,

diğer olguda ise tonik nöbetlerle birlikte absans tipi nöbetler şeklindeydi. Bu olguların %70'inde değişik düzeylerde mental retardasyon olduğu saptanmıştır.

Radyolojik olarak konjenital malformasyonlar supratentoriyal ve infratentoriyal olarak sınıflanmaktadır. Embriyolojik gelişim dönemleri farklı olan bu iki anatomik bölge anomalilerinin birlikte görüldüğü olgular için radyolojik olarak ayrı bir sınıflama bulunmamaktadır. Radyoloji literatüründe serebral korteks ve serebellar malformasyonların birlikte görüldüğü klinik tabloların moleküler biyolojik temelli sınıflanmasına yönelik artan ilgi ve çalışmalar bulunmaktadır.¹⁰

Literatürde, serebellar hipoplazinin çeşitli tipleriyle şizensefali dışındaki diğer nöronal migrasyon ve kortikal organizasyon anomalilerin birlikte olduğu klinik tablolarla ilişkili olabilecek bazı gen mutasyonları tanımlanmış bulunmaktadır.

Lizensefalinin eşlik ettiği serebellar hipoplazili olgularda 7.kromozomun uzun kolunda (7q22) lokalize RELN geninde mutasyon olduğu saptanmıştır.³ RELN geni; hem nöroblastların serebral kortekse migrasyonunda hem de serebellumun purkinje hücrelerinin migrasyonunda etkili reelin proteinini kodlayan genidir. Bu gen VLDLR'ye (Very Low Density Lipoprotein Receptor; Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Reseptörü) bağlanarak etkin hale gelmektedir.³

Ayrıca Boycott ve ark. inferior serebellar hipoplaziyle birlikte pakigyri bulguları olan bir ailede 9.kromozomun kısa kolunda (9p24) lokalize VLDLR genindeki mutasyonun bu malformasyonlarla ilişkili olduğunu göstermişlerdir.¹¹

Reelin, hem serebral korteksin Cajal-Retzius hücrelerinde hem de serebellumun granule hücrelerinden sekrete edilen bir protein olması nedeniyle, serebral korteks ve serebellar malformasyonların birlikte görüldüğü olgularda RELN

ve VLDLR genlerinde saptanan mutasyonlarının yol gösterici olabileceği bildirilmektedir.¹¹

Bu olgunun yurt dışında bir merkezde genetik çalışmaları halen sürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Öztürk A, Saatçi I. Kortikal gelişim anomalilerinde radyoloji. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi 2004;2:132-142.
2. Barkovich AJ, Gressens P, Evard P. Formation, maturation, and disorders of brain neocortex. AJNR Am J Neuroradiol 1992;13:423-426.
3. Guerrini R, Marini C. Genetic malformations of cortical development. Exp Brain Res 2006;173:322-333.
4. Smith AS, Levine D, Barnes PD, Robertson RL. Magnetic resonance imaging of the kinked fetal brain stem. J Ultrasound Med 2005;24:1697-1709.
5. Parmeggiani A, Posar A, Scaduto MC, et al. Epilepsy, intelligence, and psychiatric disorders in patients with cerebellar hypoplasia. J Child Neurol 2003;18:1-4.
6. Guerrini R, Filippi T. Neuronal migration disorders, genetics, and epileptogenesis. J Child Neurol 2005;20:287-99.
7. Guerrini R. Genetic malformations of the cerebral cortex and epilepsy. Epilepsia 2005;46:32-37.
8. Tanaka T, Gleason JG. Genetics of brain development and malformation syndromes. Current Opinion in Pediatrics 2000;12:523-528.
9. Parmeggiani A, Posar A, Scaduto MC, et al. Posterior fossa malformations and epilepsy. J Child Neurol 1999;14:113-117.
10. Patel S, Barkovich AJ. Analysis and classification of cerebellar malformations. AJNR Am J Neuroradiol 2002;23:1074-87.
11. Boycott KM, Flavelle S, Bureau A, et al. Homozygous deletion of the very low density lipoprotein receptor gene causes autosomal recessive cerebellar hypoplasia with cerebral gyral simplification. Am J Hum Genet 2005;77:477-83.