

## Kortikal gelişimsel malformasyonlar

Serdal Güngör<sup>1</sup>, Dilek Yalınzoğlu<sup>2</sup>, Meral Topçu<sup>3</sup>

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pedatri Yardımcı Doçenti, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>2</sup>Pedatri Doçenti, <sup>3</sup>Pedatri Profesörü

**SUMMARY:** Güngör S, Yalınzoğlu D, Topçu M. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine) Ankara, Turkey. Malformations of cortical development. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007; 50: 210-225.

Patients with malformations of cortical development (MCD) present with a wide spectrum of clinical manifestations ranging from asymptomatic cases to those with epilepsy and developmental problems. Clinical presentation of MCD is variable and depends on the affected cortical area. While severe malformations can be recognized with definite developmental retardation and early-onset recurrent seizures, mild malformations are usually identified at any age, mostly during evaluation following a seizure. With the help of high resolution neuroradiological imaging techniques, there has been an increase in the number of cortical developmental lesions. The etiology in many MCDs is unknown. It is possibly a general response of the developing brain to genetic and environmental factors. Alterations during neuronal proliferation, migration and organization stages of the developing brain constitute the basis of these malformations. During the developmental stages, intervening genetic and prenatal environmental factors may contribute to the development of malformations. Nevertheless, in the majority of cases the cause is unknown.

*Key words: malformations of cortical development, clinical course, etiology, genetic.*

**ÖZET:** Kortikal gelişimsel malformasyonlarda klinik bulgular değişkendir ve etkilenen alanın fonksiyonuna bağlı olarak mental-motor gerilik ve epilepsiden, fokal nörolojik bozukluklara kadar geniş bir aralığa sahiptir. Klinik bulgular etkilenen alanın fonksiyonuna bağlı olarak değişkendir. Ağır malformasyonlar belirgin gelişimsel gerilik ve erken başlangıçlı tekrarlayıcı nöbetler ile açığa çıkabilirken, hafif malformasyonlar herhangi bir yaşta başlayan nöbet sonrasında yapılan tanısal değerlendirmeler sonrası gösterilebilir. Yüksek rezolüsyonlu nöroradyolojik görüntüleme teknikleri sayesinde, kortikal gelişimsel malformasyonların sayısında artış gözlenmiştir. Buradaki malformasyonların temelini, gelişen beyinin sırasıyla nöronal proliferasyon, migrasyon ve organizasyon basamaklarındaki duraksamalar oluşturmaktadır. Çoğunda etyoloji bilinmemektedir. Gelişim basamakları sırasında araya giren genetik ve prenatal çevresel nedenler malformasyonların gelişimine katkıda bulunmakla birlikte, büyük kısmında neden tam olarak aydınlatılamamaktadır.

*Anahtar kelimeler: kortikal gelişimsel malformasyonlar, klinik, etiyoloji, genetik.*

Kortikal gelişimsel malformasyonlar (KGM) çocuklarda mental-motor gerilik, epilepsi ve diğer nörolojik bozukluklarının önemli nedenleri arasındadır ve gelişen nöroradyolojik yöntemlerle tanınma sıklığı giderek artmaktadır. KGM'lerin sıklığı konusundaki bilgiler sınırlıdır ve insidansı bilinmemektedir<sup>1</sup>. Nedenleri tam bilinmemekle birlikte gelişen beyinin genetik ve çevresel faktörlere genel bir yanıtı olarak değerlendirilmiştir. Çevresel faktörlerin

gebeliğin 16. haftasından önce nöroblast migrasyonunu etkilediği, ayrıca birçok nöronal migrasyon bozukluğunun genetik kaynağı olduğu bilinmektedir<sup>1-3</sup>.

Klinik bulgular etkilenen alanın fonksiyonuna bağlı olarak değişkendir. Epilepsi, motor-mental gecikme ve fokal nörolojik sorunlar en önemli klinik bulgulardır. Epilepsi lezyonun yayılımına bağlı olarak parsiyel veya jeneralize ataklardan oluşur. Nöbetler sıklıkla yaşamın

erken dönemlerinde görülmekle birlikte, hastaların hepsinde nöbet olmayabilir ve antiepileptik ilaçlara farklı yanıtlar alınabilir<sup>1,4</sup>. Motor bulgular orta derecede hemiplejiden ağır atonik diplejiye kadar<sup>1</sup>; mental bulgular normal zeka veya hafif öğrenme güçlüğünden ağır zeka geriliğine kadar değişken olabilir<sup>5</sup>. Diffüz bozukluğu olan hastalar erken bulgu verir ve kötü gidişlidir. Sıklıkla mikrosefali eşlik edebilir. Tek taraflı fokal bozukluğu olan hastalar ise hafif motor, bilişsel ve konuşma problemleri gösterirler<sup>1,4,6</sup>.

Elektroensefalografi (EEG) tanıya yardımcıdır, ancak bulgular spesifik değildir. Hastaların %75'inde kortikal displazi nedeniyle oluşan epilepsilerin tanısı için faydalıdır<sup>4</sup>. İki EEG patern tanımlanmıştır: (1) Spesifik yüksek amplitütlü ritmik hızlı aktivite, (2) düşük amplitütlü fokal interiktal keskin veya diken dalga, zemin aktivitesi amplitüdünde azalma, asimetrik uyku içicikleri, tek taraflı elektrokremental patern şeklindedir<sup>1,4</sup>. Klinik nöbet tanımlanamayan hastalarda da EEG'de epileptik bozukluklar saptanabilir. Bu nedenle klinik nöbet olmasa da EEG kaydı yapılmalıdır<sup>7</sup>.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kortikal displazilerin tanısında değerli bir yöntemdir ve bozuklukların %50-70'inin tanınmasını sağlamaktadır. Volümetrik MRG kullanılabilir ve en uygun anatomik değerlendirme için T1 ağırlıklı serilerde devamlı ince kesit görüntüleri gerekir<sup>1</sup>. Çalışmalarda anormal MRG bulguları klinik-EEG bilgileri ile %84 uygunluk göstermiştir<sup>8</sup>.

### Embriyoloji

Santral sinir sisteminin gelişimi oldukça karmaşık bir süreçtir ve birçok hüresel sürecin bütünlüğünü gerektirir. Bu hüresel mekanizmalardan birinde oluşacak bozulma belirgin ve aynı tip malformasyonların oluşumu ile sonuçlanır<sup>9-11</sup>. Tüm bu olaylar gebeliğin ikinci ayı ile perinatal dönem arasındaki süreçte gerçekleşir. Serebral korteksin maturasyonu şu basamakları izleyerek gerçekleşir:

**Nöronal proliferasyon:** Hücre proliferasyonu gelişen prozensefelonun germinal tabakalarında yer alır. Asıl proliferatif olaylar başlangıç olarak gebeliğin iki ile dördüncü ayları arasında olur ve tepe yaptığı dönem üç ve dördüncü aylardır. Benzer şekilde serebellum eksternal granül hücreleri gibi bir kısım nöronal oluşum,

gebeliğin dördüncü ayından sonra olur. En son olarak vasküler ağacın proliferasyonu göze çarpar ki, arterler venlerden önce proliferere olurlar<sup>10</sup>.

**Nöronal migrasyon:** Nöronal migrasyon bir dizi olaydan oluşur. Milyonlarca sinir hücresi ventriküler ve subventriküler bölgedeki kaynak yerlerinden, santral sinir sistemindeki yerlerine hareket ederler. Bu olayların olduğu tepe zaman periyodu gebeliğin üçüncü ve dördüncü aylardır. Bu mekanizmalar doğumsal genetik bozukluklar kadar dış zedelenmeler ile değişikliğe uğrayabilir<sup>10</sup>. Hücre migrasyonunun radial ve tanjansiyel olmak üzere iki temel tipi tanımlanmıştır ve en karakteristik paterni radial migrasyondur. Ayrıca migrasyonun olabilmesi için bazı reseptörler ve ligandlar da gerekir<sup>9-13</sup>.

**Kortikal organizasyon:** Organizasyonel olaylar gebeliğin beşinci ayı ile doğum sonrası birkaç yılı kapsar. Kortikal organizasyondaki temel gelişimsel tablo şunları içerir: (1) Alt tabaka nöronlarının yerleşmesi ve farklılaşması, (2) kortikal nöron tabakalarının dizilmesi ve tabakaların oluşumu, (3) dentritik ve aksonal dallanma, (4) sinapsların oluşumu, (5) hücre ölümü ve sinapsların selektif eliminasyonu, (6) glial proliferasyon ve farklılaşma. Bu işlevlerden sonra en son gelişimsel olay myelinizasyondur. İnsanda myelinizasyon zamanı çok uzundur ve gebeliğin ikinci üç ayında, ön beyinde başlar ve erişkin yaşama kadar devam eder. Doğum sonrası altı ay ile iki yaş arasında yaklaşık olarak % 50'den fazla artar. Gebeliğin 38-40. haftalarında hemen hemen normal erişkin sulkus yapısı oluşur<sup>10</sup>.

### Etiyoloji

Kortikal displazilerin çoğunun nedenleri bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel etkenler oldukça önemlidir.

### Genetik nedenler

Aynı ailede birden fazla vakada KGM saptanması etiyojide genetik faktörlerin yer alabileceği görüşünü doğurmuştur. Son yıllarda hüresel ve moleküler genetik çalışmalarla olası sorumlu genetik defekt bazı hasta ortaya konmuştur.

**A. Lizenfali:** En sık görülen tipi klasik lizenfali. Makroskopik olarak malformasyonun spektrumu agiri ve pakigiriden, nisbeten normal giral paternli subkortikal band

heterotopiye kadar değişebilir<sup>14</sup>. İnsanlarda lizensefaliye neden olan veya katkıda bulunan beş gen saptanmıştır: Bunlar LIS1, 14-3-3ε, DCX, RELN ve ARX mutasyonlarıdır<sup>13</sup>.

**LIS1:** LIS1 veya PAFAH1P1 klonlanabilen ilk insan nöronal migrasyon genidir. Trombosit aktive edici faktör asetil hidrolazın (PAFAH) inhibisyonu serebellar granüle hücrelerin migrasyonunu azaltır. Kromozom 17p13.3'de lokalize olan bu gen mikrotubul ağının proteini olan LIS1 ile ilişkilidir. LIS1 proteini büyük oranda fetus ve yetişkin beyinde eksprese edilir<sup>13,15,16</sup>. LIS1 mutasyonu aynı zamanda hücre proliferasyonunu da etkileyebilir<sup>16</sup>. LIS1 mutasyonlu hastalarda lizensefalinin en önemli karakteristik özellikleri; 10-20 mm'lik çok kalın korteks, arka beyin bölgelerinde önden daha fazla olan çok ağır giral malformasyon ve kortekste seyrek hücreli tabakanın belirgin olmasıdır<sup>17</sup>. Beyin MRG'de korpus kallozum ve serebellum hafif hipoplazik görünür. LIS1 mutasyonu izole lizensefali sekansı (İLS) veya nadiren izole subkortikal band heterotopiye (SBH) neden olur. Lizensefali ve 17p13.3 delesyonu arasındaki ilişki ilk olarak Miller-Dieker sendromlu (MDS) hastalarda tanımlanmıştır<sup>13,18</sup>.

**14-3-3ε:** Bu gen, proteinlerin 14-3-3 ailesine aittir ve fosfozerin ile fosfotreoninin ana yapısına bağlanır. Kromozom 17p13.3'de lokalizedir. Stoplazmik dynein fonksiyonu için gereklidir ve fare çalışmalarında nöronal migrasyon için önemli olabileceği görülmüştür. MDS'unda ağır lizensefali fenotipi için iyi bir aday gen olarak sayılmaktadır<sup>13</sup>.

**DCX (XLIS):** DCX yada XLIS, X'e bağlı geçişli lizensefali ve SBH'ye (double cortex) neden olan ilk gen olarak izole edildi. DCX, kromozom Xq22.3-q23 üzerinde lokalizedir. Ön beyin ve serebellumu içine alan fetal beyinde eksprese edilir<sup>13,19</sup>. Buradaki anomali için tahmin edilen mekanizma normal veya rasgele X-inaktivasyonu ile açıklanmaktadır. X-inaktivasyonu somatik mozaizme yolaçar. DCX mutasyonunu taşıyan kromozom inaktive olur ise hücre normal hücre gibi davranır ve kortikal alanda normal lokalizasyonuna göç eder. Buna karşın, eğer normal DCX kopyalı kromozom inaktive olur ise sadece mutant allel taşınacaktır. Mutant allel ile taşınan bu hücreler beyaz cevherde heterotopik nöron bandı şeklinde lokalize olurlar<sup>9</sup>. DCX mutasyonlu hastalarda lizensefalinin önemli karakteristik

özellikleri; çok kalın 10-20 mm'lik korteks, ön beyin alanlarında arkaya göre daha ağır olan giral malformasyon, belirgin olan seyrek hücreli tabakadır. Muhtemel ağır mutasyonlar erkeklerde birinci derece lizensefali ve agiriye neden olurken, kızlarda diffüz kalın SBH'ye neden olurlar<sup>13,15,17</sup>.

**RELN:** İnsan geni kromozom 7q22 üzerinde lokalizedir. Büyük ekstrasellüler matriks proteini ile kodlanır ve Cajal-Retzius hücreleri yolu ile taşınır. Bu bilgi ventriküler bölgeden göç eden hücrelerin içten-dışa doğru normal yerleşimleri için reelinin gerekli olduğunu göstermektedir<sup>9,13</sup>. RELN mutasyonlu hastalarda malformasyon orta derecede kalın 5-10 mm'lik korteks ile karakterizedir ve lizensefali ön beyin bölgelerinde arka bölgelere göre daha ağırdır. Malforme hipokampus, çok küçük serebellum ve foliaların yokluğu ile birlikte<sup>13</sup>.

**ARX:** Bu gen kromozom Xp22.13 üzerinde lokalizedir. ARX spesifik olarak ön beyinin nöronları arasında ve erkek gonadın intertisyumunda eksprese edilir. Testisin ve embriyonik ön beyin farklılaşmasında rol oynar. Sıklıkla da nöronal prekürsörlerin proliferasyonunda ve internöronların tanjansiyel migrasyonunda görev alır<sup>20</sup>. ARX mutasyonu, mutasyonun tipi ile yakından ilişkili olarak geniş fenotipik spektruma neden olur. Anormal genitelyalı X'e bağlı geçişli lizensefaliye (XLAG) yol açar. Seyrek olarak hidrosefali veya izole korpus kallozum agenezisi ve anormal genitelya ile birlikte varyant şekiller vardır. Ailevi X'e bağlı geçişli infantil spazm veya West sendromu, sporadik kriptojenik West sendromu, spastisite ve mental retardasyon ile birlikte myoklonik epilepsi, Partington sendromu (mental retardasyon ve distoni), sendromik olmayan X'e bağlı mental retardasyon ve muhtemel otizme neden olur<sup>13,20</sup>.

Bu grupta önemli karakteristik özellikler arasında; 5-10 mm orta kalınlıkta korteks, arka beyin bölgelerinin önden daha fazla tutulduğu giral malformasyon, beyaz cevherde anormal sinyal, korpus kallozum agenezisi, kistik veya fragmente bazal ganglia sayılabilir<sup>20</sup>. XLAG pre-postnatal başlayan nöbetler, muhtemelen hipotalamik fonksiyon bozukluğuna bağlı vücut ısısı düzensizlikleri, mikropenis ve inmemiş testis ile karakterize genital anormalliklerle birlikte<sup>21</sup>.

Parke taşı lizensefali (cobblestone complex), aynı zamanda tip II lizensefali olarak bilinir. Walker-Warburg sendromu (WWS), kas-göz-beyin

(KGB, muscle-eye-brain) hastalığı, Fukuyama konjenital musküler distrofisi (FKMD) bu grup içindeki hastalıklardır ve hepsi de otozomal resesif kalıtımla birlikte dir<sup>9</sup>. Cobblestone complex ile ilişkili üç gen izole edilmiştir: FKMD, POMGnT1 (Protein O-mannose  $\beta$ 1,2-N-acetylglucosaminyltransferase) ve POMT1<sup>22-24</sup>. Fukuyama hastalığından sorumlu FKMD geni kromozom 9q31'de haritalanmıştır<sup>24</sup>. Bu gen fukitin adı verilen protein ile ilişkilidir, ancak fukitinin santral sinir sisteminin gelişimi ve kortikal malformasyonların patogenezindeki yeri tam olarak açıklanamamıştır<sup>9</sup>. KGB hastalığı sıklıkla Fin toplumunda görülmektedir ve WWS'undan daha hafif kliniğe sahiptir. Burada sorumlu POMGnT1 geni kromozom 1p32-34 üzerinde haritalanmıştır. Fukitin ve POMGnT1 eksikliğinin muhtemelen benzer patogeneze sahip olduğu düşünülmektedir<sup>13</sup>. WWS'da vakaların yaklaşık %20'sinde POMT1 geninde mutasyondan bahsedilmektedir<sup>22</sup> ve bu gen kromozom 9q üzerindedir<sup>24</sup>. Bu üç mutasyon tipinde de konjenital musküler distrofi ve nöronal migrasyon bozukluğunun temelinde glukozil transferaz enzim eksikliğine bağlı olarak  $\alpha$ -distroglikanın yetersiz glikozilasyonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir<sup>22,23</sup>. O-mannozilasyon memelilerde nadirdir ve iskelet kası, sinir ve beyin glukoproteinlerinin sınırlı sayısında gerçekleşir. O-mannozil glikan,  $\alpha$ -distroglikanın laminin bağlayan ligandıdır. O-mannozilasyondaki defekt lamininin bağlanmasını zayıflatır ve sonuçta musküler distrofi ve nöronal migrasyona neden olur<sup>25</sup>.

**B. Heterotopi:** İki farklı X'e bağlı otozomal dominant malformasyon tanımlanmıştır: (1) Band heterotopi ve X'e bağlı lizensefali ve (2) bilateral periventriküler nodüler heterotopi (BPVNH). PVNH bölgesi X-kromozomu üzerindedir ve ailelerin çoğunda Xq28'de flamin-1 (FLN1=falmin A) gen mutasyonu saptanmıştır<sup>24,26</sup>. FLN1 mutasyonu hücre iskeletine ait sinyal transdüksiyonunun kaybına ve hücre migrasyonunda bozukluğa yol açar. Bilateral PVNH kadınlarda daha sık olur. Erkeklerde normal X-kromozomu olmadığı için çok ağır fenotiptedir veya prenatal mortalite ile ilişkilidir<sup>27</sup>.

**C. Şizensefali:** Bu beyin malformasyonunda EMX2 geninin mutasyonları genetik kaynağı oluşturmaktadır. Kromozom 10q26.1 üzerinde haritalanmış olan EMX2 bir transkripsiyon faktörüdür<sup>28</sup>.

**D. Polimikrogiri:** Bilateral perisilvian PMG'de ailevi vakaların olması, etiolojide çevresel faktörler kadar genetik nedenlerin de varlığını desteklemektedir<sup>16</sup>. Değişken penetrasyon gösteren otozomal dominant kalıtım olabileceği bildirilmiştir. Sporadik vakalarda EMX2 gen mutasyonu saptanmıştır<sup>29</sup>. Bilateral perisilvian PMG olgularında Xq28, 22q11.2 ve bilateral frontal PMG'de 16q12.2-21 de gen loküsü gösterilmiştir<sup>30</sup>.

### Teratojenik nedenler

Nöronal migrasyonu veya daha sonraki kortikal organizasyonu inhibe eden herhangi bir olay kortikal gelişimsel malformasyonlara neden olabilir. Çevresel nedenlerin gebeliğin 16. haftasından önce nöronal migrasyon bozukluklarına neden oldukları bilinmektedir. Özellikle CMV gibi intrauterin kazanılmış enfeksiyonlar, iyonize radyasyon ve metilmerküriyle karşılaşma, anneye ait fizik travma sonucu plasental dolaşımın bozulmasına bağlı iskemi, karbonmonoksit zehirlenmesi, erken gebelik döneminde vajinal kanama gibi nedenler nöronal göçün bozulmasında sorumlu olabilir. Fetal hipoksik zedelenmeye neden olan ikizden-ikize transfüzyon sendromu ve fetomaternal kanamalar, gebelik sırasında alkol kullanımı (fetal alkol sendromu), gelişen beyinde etanol, vitamin A, kokain, organik cıva ve ergotaminler gibi toksinlere bağlı hasarlanmalar kortikal displazilerin gelişiminde önemlidir<sup>1-3</sup>.

### Kortikal displazi ile ilişkili sendromlar

Kortikal gelişim bozuklukları genetik ve çevresel faktörlerin yanı sıra bazı somatik malformasyonlarla da birliktelik gösterebilir<sup>31</sup>. Lizensefali tip I ile ilişkili en sık klasik sendrom Miller-Dieker sendromudur<sup>13,31</sup>. Tip 2 lizensefaliye hidrosefali ve Dandy-Walker malformasyonu eşlik edebilir<sup>1</sup>. Hemimegalensefali, hipomelanozis of Ito, proteus sendromu, sebace nevüs gibi bazı nörokutan sendromlarla birlikte tanımlanmıştır<sup>32</sup>. Tüberosklerozis kompleks en iyi bilinen lizensefalik olmayan kortikal gelişim bozukluğudur. Aicardi sendromu X'e bağlı dominant geçer ve etkilenmiş erkek fetuslarda ölümle sonuçlanır. Korpus kallosum agenezisi, ağır migrasyon bozukluğu, periventriküler ve subkortikal heterotopi, polimikrogiri ve koroid pleksus kisti ile karakterize kompleks malformasyonlar eşlik edebilir<sup>18</sup>.

## Sınıflandırma

Kortikal gelişim bozukluklarında birkaç sınıflandırma şeması önerilmiş ve bu şemalar başlangıç zamanı, etiyoloji, MRG bulguları ve patolojik bulgular temel alınarak yapılmıştır. Kortikal displaziler ile ilgili artan tecrübeler benzer morfoloji ve patofizyolojiye sahip malformasyonların farklı genetik yapıya sahip olabileceklerini göstermiştir. Bu nedenle Barkovich ve arkadaşları<sup>12</sup> iyi bir sınıflandırma sisteminde klinik, patolojik, radyolojik bulgularla birlikte mümkün olduğunca genetik bilgilerin de ışığında sınıflandırma yapılmasının hekimler için daha faydalı olacağını savunmuştur (Tablo I).

Kortikal displazilerin sınıflandırılmasının zemininde üç temel embriyolojik olay vardır. Bunlar germinal zonda hücresel proliferasyon, gelişen kortekste hücresel migrasyon ve nöronların kortikal organizasyonudur<sup>1,6,10,12</sup>.

### 1. Anormal nöronal ve glial proliferasyon sonucu oluşan malformasyonlar

Kortikal malformasyonlarla sonuçlanan en erken lezyonlar germinal bölgede hücresel proliferasyon dönemi sırasında başlar. Hücre proliferasyonu gelişen prozensefalonun germinal tabakalarında yer alır. Nörogenезden önce progenitör hücre havuzu giderek genişler ve geri

Tablo I. Kortikal gelişimsel malformasyonların sınıflandırılması<sup>12</sup>

- 
- I. Anormal nöronal ve glial proliferasyon veya apoptozis sonucu oluşan malformasyonlar
- A. Azalmış proliferasyon/artmış apoptozis: Mikrosefali
1. Mikrosefali (normal-ince korteks)
  2. Mikrolizensefali (ağır mikrosefali-kalın kortek) (doğumda baş çevresi  $\leq -3$  SD)
  3. Mikrosefali (polimikrogiri/kortikal displazi ile birlikte)
- B. Artmış proliferasyon/azalmış apoptozis (normal hücre tipleri)
1. Megalensefali
  2. Megalensefali-polimikrogiri-hidrocefali sendromu
- C. Anormal proliferasyon (anormal hücre tipleri)
1. Neoplastik olmayan
    - a. Tuberosklerozun kortikal hamartomu
    - b. Balon hücreli kortikal displazi
    - c. Hemimegalensefali
      - i. İzole hemimegalensefali
      - ii. Nörokütan bozukluklarda hemimegalensefali
  2. Neoplastik (bozuk korteks ile ilişkili)
    - a. DNET (Disembriyoplastik Nöroepitelyal Tümör)
    - b. Ganglioma
    - c. Gangliositoma
- II. Anormal nöronal migrasyon sonucu oluşan malformasyonlar
- A. Lizensefali / subkortikal bant heterotopi spektrumu
1. Klasik lizensefali (ağır-pakigiri ve subkortikal bant heterotopi (SBH))
  2. Lizensefali ile korpus kallozum agenezisi birlikteliği
  3. Lizensefali ile serebellar hipoplazi birlikteliği (LSH)
  4. Lizensefali (başka türlü sınıflandırılmayan)
- B. Kaldırım taşı kompleks
1. Konjenital musküler distrofi sendromları
    - a. Walker-Walburg sendromu (WWS)
    - b. Kas-göz-beyin hastalığı
    - c. Fukuyama konjenital musküler distrofi (FKMD)
  2. Kas tutulumu olmayan sendromlar
- C. Heterotopi
1. Subependimal (periventriküler) heterotopi
    - a. Periventriküler nodüler heterotopi (PNH)
    - b. Periventriküler laminar heterotopi
  2. Subkortikal heterotopi (band heterotopi)
  3. Marjinal glionöronal heterotopi

Tablo I. (devamı)

---

III. Anormal kortikal organizasyon sonucu oluşan malformasyonlar (geç nöronal migrasyonda içerir)
A. Polimikrogiri ve şizensefali
1. Bilateral polimikrogiri sendromları
a. Bilateral diffüz polimikrogiri
b. Bilateral frontal polimikrogiri
c. Bilateral perisilvian polimikrogiri
d. Bilateral parieto-okspital polimikrogiri
e. Bilateral mezial oksipital polimikrogiri
2. Şizensefali (yarıklı polimikrogiri)
a. İzole şizensefali
b. Septooptik displazi-şizensefali sendromu
c. Diğer nadir şizensefali sendromları
3. Polimikrogiri ile diğer beyin malformasyonlarının ve anormalliklerinin birlikteliği
4. Multipl konjenital anomali/Mental retardasyon sendromlarının parçası olarak polimikrogiri veya şizensefali
a. Adams-Oliver sendromu
b. Aicardi sendromu
c. Arima sendromu
d. Delleman sendromu (oküloserebrokütanöz sendrom)
e. Galloway-Mowat sendromu
f. Mikro sendromu
B. Balon hüresiz kortikal displazi
D. Mikrodisjenezi
IV. Başka türlü sınıflandırılmayan kortikal gelişimsel malformasyonlar
A. Doğumsal metabolizma hastalıklarına ikincil malformasyonlar
1. Mitokondriyal ve piruvat metabolizma bozuklukları
2. Peroksizomal hastalıklar
B. Diğer sınıflandırılmayan malformasyonlar
1. Sublobar displazi
2. Diğerleri

---

bölünmeler ile oluşan kardeş hücreler siklusa tekrar girerler. Sonunda henüz bilinmeyen sinyallerin etkisiyle hücre siklusundan çıkan postmitotik hücrelerin bir kısmı nöron veya glia olurlar. Germinal bölgenin proliferasyon potansiyeli bitene kadar büyümeye devam ederler. Germinal bölgedeki glial prekürsörler, organizmanın hayatının yarısından fazlasında alttaki serebral duvarın üstünde büyümeye devam ederler<sup>12</sup>. Bu evrede oluşan kortikal malformasyonlar generalize, fokal ya da multifokal olabilir.

#### **Mikrosefali (oligogirik mikrosefali)**

Bu hastalarda baş çevresi doğumdan itibaren küçük olarak saptanır Göreceli olarak frontal loblar hipoplazik görünümündedir ve sıg sulkuslarla birlikte diffüz sadeleşmiş giral yapı vardır. Beyin yüzeyi gerçekten düz değildir. Normal veya ince korteks yapısı vardır. Mikrosefalinin nedeni muhtemelen multifaktöriyeldir. Sıklıkla dirençli epilepsi görülür. Bu grup sendromlar otomozal resesif kalıtım gösterir<sup>33</sup>.

#### **Mikrolizensefali**

Ağır mikrosefali vardır. Ağır veya pakigiri ve kalın korteksten oluşan lizensefali vardır. Bazı alt tiplerde beyin sapı ve serebellum hipoplastiktir<sup>34</sup>. Bu malformasyonlar otozomal resesif geçiş gösterir<sup>6</sup>. Bu grup malformasyonlar en uç konjenital mikrosefali tipleridir. Burada asıl bozukluk eksik nöronal migrasyon yanında anormal nöronal proliferasyon veya artmış hücre ölümüdür<sup>24</sup>.

#### **Balon hücreli fokal kortikal displazi**

Balon hücreli fokal kortikal displazi tüberosklerozlu hastalarda veya izole bulgu olarak gözlenebilir. Balon hücreler muhtemelen germinal bölgede anormal hücrelerin proliferasyonundan kaynaklanır<sup>25</sup>. Bu lezyonlarda karakteristik patolojik anormallik kötü farklılaşmış glial elementler, balon hücreler ve kortikal tabakalanmanın bozukluğundan oluşur<sup>6</sup>. Fokal gelişimsel bozuklukların en sık şeklidir ve hastaların klinik tablosu değişkendir. Lezyonların lokalizasyonu klinik tablonun şeklini belirler. Nöbetler sıklıkla 2-3 yaşından sonra ve yaşamın ilk on yılında

başlar. Tedaviye dirençli basit parsiyel, kompleks parsiyel veya sekonder jeneralize nöbetler olabilir. Status epileptikus hastaların %50'sinde bildirilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunda temporal bölge dışında kortikal displazi vardır. Frontal lob ve pre-post sentral girus tercih edilen tutulum yeri olarak görülür. Hastalarda MRG bulguları arasında anormal giral kalınlaşma ve gri-beyaz cevher kavşağında kötü farklılaşma, T2 ağırlıklı görüntülerde beyaz cevher değişiklikleri sayılabilir. İnteriktal EEG'de çok sık ritmik keskin dalga deşarjları veya lokalize subklinik elektrografik iktal deşarjlar gösterebilir<sup>1,36</sup>.

### **Hemimegalensefali**

Hemimegalensefali veya tek taraflı megalensefali beyinin seyrek görülen, hamartomatöz konjenital malformasyonudur. Bir serebral hemisferde sınırlı olan artmış büyüme vardır; etiolojisi bilinmemektedir. Nöronal migrasyon bozukluğunun bir sonucudur ve genellikle gebeliğin üçüncü ve beşinci ayları arasındaki olaylardan kaynaklanabilir. Ancak histopatolojik çalışmalar hemimegalensefalinin muhtemelen üçüncü hafta gibi erken dönemde olabileceğini göstermiştir. Esas olarak nöronal proliferasyon bozukluğu olarak değerlendirilmiştir<sup>32</sup>. Tüm etnik grupları ve her iki cinsiyeti de etkiler<sup>28</sup>.

Homozigot farelerde santral sinir sistemi malformasyonlarına neden olan fog geninin (forebrain overgrowth gene) insanlarda da hemimegalensefaliye yol açabileceği bildirilmiştir<sup>32</sup>. Cajal-Retzius hücrelerine benzeyen L1-nöronal adhezyon molekülleri normal gelişen insan beyninde gösterilmiştir. Gecikmiş L1-immünoreaktivitesi ve genişlemiş L1-immünopozitif nöronların kortikal displazi ve heterotopili tek taraflı megalensefalinin patogeneğinde yakından ilişkili olabileceği bildirilmiştir<sup>37</sup>.

*Hemimegalensefali üç tipte olabilir*<sup>32</sup>: (a) İzole hemimegalensefali: Sporadiktir ve vücut yarısında hipertrofi vardır. Deri ve sistemik tutulum yoktur. (b) Sendromik hemimegalensefali: Temel olarak nörokütan sendromlar olmak üzere diğer hastalıklarla birlikte. Mendelian kalıtım özelliği gösterir. Vücut yarısında hipertrofi gözlenebilir. Epidermal nevüs sendromu, Klippel-Trenaunay-Weber sendromu, Proteus sendromu, Hipomelanosis of Ito, nörofibromatozis, tuberosklerozis, Aicardi sendromu, Hirschsprung hastalığı hastalığı ile birliktelik gösterebilir. (c)

Total hemimegalensefali: Serebrum ile aynı tarafta beyin sapı ve serebellumun da yarısı genişlemiştir.

Sıklıkla dirençli epilepsi, ağır psikomotor gerilik ve karşı tarafta hemiparezi tipik klinik bulgulardır<sup>32</sup>. Erken yenidoğan döneminde tanınır ve bebeklik döneminde ölümle sonuçlanır. Gebelik ve doğumda genellikle problem yoktur, ancak bazen baş-pelvis uyumsuzluğu nedeniyle sezaryen doğum olabilir. Sıklıkla doğumda ilk belirti dismorfik yüz görünümü olmadan, baş büyüklüğü ve başta asimetridir. Bazen baş normal büyüklükte ve şekilde olup karşı taraftaki fasial pereziden dolayı asimetrik görünüm veya ilk aylarda hızlı baş büyümesi olabilir. Yanlışlıkla hidrosefali tanısı alıp gereksiz cerrahi şant konulabilir. Ancak artmış intrakranial basınç bulguları yoktur. Gelişme geriliği tüm çocuklarda olabilir. Orta ve ağır vakaların hepsinde konuşma etkilenmiştir. Ancak bazı çocuklar birkaç kelime veya basit cümlelerle konuşmayı öğrenebilirler. Zeka geriliği sıklıkla ağırdır. Hemimegalensefalinin karşı tarafında değişen derecelerde hemiparezi olabilir. Erken çocukluk döneminde kronik epilepsi ile birlikte ilerleyici hemipleji tanımlanmıştır. Bazı hastalarda fokal motor bozukluk olmadan yaygın hipotoni ve beceriksizlik olabilir. Erken bebeklik döneminde sıklıkla hemiparezi ile aynı tarafta hemianopi gösterilebilir<sup>1,6,32</sup>.

Epilepsi en sık ve ağır nörolojik belirtidir. Nöbetler genellikle yenidoğan döneminde, bazen ilk günde başlayabilir. Sıklıkla ilaç tedavisine dirençlidir. Jeneralize tonik, tonik-klonik, parsiyel motor, parsiyel kompleks, sekonder jeneralize, myoklonik-atonik nöbetler, infantil spazm ve epilepsia parsialis continua olabilir. Yenidoğan döneminde tonik nöbet şeklinde (Ohtahara sendromu), infantil spazm (West sendromu) şeklinde olabilir. Status epileptikus sık komplikasyonlardan biridir<sup>1,6</sup>.

*Hemimegalensefali hastalarında üç tip EEG anormalliği tanımlanmıştır*<sup>32,38</sup>: (a) Çok büyük amplitüdü trifazik kompleks; özellikle etkilenmiş tarafta hakimdir. Bu yapı parsiyel nöbetli hastalarda gözlenmiştir. (b) Asimetrik burst-supresyon modeli; doğumda veya birkaç ay sonra vardır. (c) Uyanıklık döneminde yüksek amplitüdü, asimetrik alfa benzeri aktivite.

Manyetik rezonans görüntüleme seçilecek görüntüleme yöntemidir. MRG'de iyi olmayan gri/beyaz cevher farklılaşması ile birlikte tek taraflı kalın korteks en sık bulgudur.

Kortikal displazi lizensefali, pakigiri, polimikrogiri ve şizensefaliyi içerebilir. Korpus kallozum asimetriktir ve etkilenmiş tarafta sıklıkla genişlemiştir; ancak iki taraflı hipoplazi veya agenezi de olabilir. Beyaz cevherde heterotopi ve çoklu giral anormallikler olabilir. Anormal artmış sinyal ile beyaz cevherin volümünde artış bildirilmiştir. Megalensefalik hemisferde ventrikül hacmi artmıştır. Total hemimegalensefali hastaları dışında serebellum hemisferik asimetri göstermez. Beyin sapı ve spinal kord genellikle normaldir<sup>1,6,32</sup>.

Hemimegalensefalinin prognozu ağır vakalarda nörolojik fonksiyonlar açısından kötüdür. Yaşamın ilk yılında yüksek ölüm riski taşır. Hafif vakalar normal yaşantılarını sürdürebilirler. Sendromik hemimegalensefali izole vakalara göre daha kötü prognoza sahiptir<sup>32</sup>. Hemi-parezinin şiddeti, MRG'de kortikal yüzeyin düzlüğü ve EEG'de beta aktivitesinin varlığı kötü prognoz kriterleri olarak sayılmaktadır<sup>6</sup>. Hastalarda nöbetlerin kontrolü tedavinin temel hedefidir. Sıklıkla çoklu antiepileptik kullanımı gerekmektedir. Bu da ilaca bağlı yan etki ve toksisitelerin sıklığını artırmaktadır. Dirençli epilepsi vakalarında tedavi için fonksiyonel veya anatomik hemisferektomi yapılabilir<sup>32,39</sup>.

**Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör:** Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör (DNET) supratentorialdir ve sıklıkla temporal lob tümörüdür. Tipik olarak oligodentrositler, nöronlar, astrositler ve diğer hücreleri içeren heterojen hücre kompozisyonu içeren multinodüler yapıdadır. Bu lezyonlar tipik olarak iyi sınırlıdır. Kama şeklinde lezyon korteksden ventriküle doğru uzanır. Nörolojik görüntüleme çalışmalarında kalsifikasyon, tümör etrafında ödem ve kontrast tutulum gözlenmez. Lezyon T1 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal intensitesi, T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal intensitesi gösterir ve sıklıkla multinodüler veya psödokistik görünüme sahiptir<sup>40</sup>.

Epilepsi cerrahisi serilerinde sıklığı yaklaşık %5-8 gibidir. Çocuk veya genç erişkinlerde siktir. Hastalarda sıklıkla parsiyel nöbetler vardır ve nöbetlerin antiepileptik ilaçlarla kontrolü zordur. Eğer lezyon tam olarak çıkarılabilirse hastaların çoğunda cerrahi tedavi oldukça etkilidir. Bununla birlikte davranış ve konuşma problemleriyle birlikte epileptik ensefalopati ile ilişkili olduğu zaman, cerrahi tedavi bilişsel ve davranışsal düzelme ile sonuçlanmayabilir<sup>41</sup>.

## Ganglioma

Tipik olarak temporal lobda gösterilmiştir. Bu lezyonlar beyin tomografisinde (BT) tipik olarak hipodensdir, %35-40'ında fokal kalsifikasyon, %45-50'sinde kontrast tutulum ve neredeyse %60'ında kistler görülür. MR görüntüleme tablonun spesivitesi düşüktür. T1 ağırlıklı görüntülerde solid komponent izointenstir, proton dansiteli görüntülerde parlaktır ve T2 ağırlıklı görüntülerde daha az parlaktır. Görüntüleme bulguları spesifik olmamasına rağmen kontrast tutulumu, fokal kalsifikasyon ile birlikte kistik temporal lob lezyonu ganglioma tanısını gösterebilir. Ganglioma tanısını destekleyici patolojik tablo neoplastik glial ve nöronal komponent ve kalsifikasyonu içerir. Kalsifikasyon MRG ile iyi gösterilemediğinden, MRG'de temporal lob tümörü saptanırsa bu hastalarda BT'de kalsifikasyonlar gösterilmeye çalışılmalıdır<sup>41</sup>. Klinik bulgular DNET ile aynıdır.

## 2. Anormal nöronal migrasyon sonucu oluşan malformasyonlar

Göç eden nöronlar glial hücrelerin radial kısmına yapışır ve radial glial hücreler boyunca migrasyona devam ederler. Gelişmekte olan serebral korteksin uygun katmanına gelince ayrılırlar (radial migrasyon). Bunun yanında nöronal hücrelerde tanjansial migrasyon da olur; ancak bunun için GABAerjik internöronlar gerekir. Bu basamaklarda önemli rol oynayan birkaç protein saptanmıştır. Flamin1 geni, aktin taşıyıcı fosfoproteini kodlar. Bu protein yokluğunda göç eden nöron hücrelerinin göçü engellenir. DCX ve LIS1 genleri tarafından kodlanan double-cortin, PFAH1B1 proteinleri nöron göçü için gerekli olan mikrotübül organizasyonunu sağlarlar. Nöronal migrasyonun sonlanması ise hücre dışı protein reelin ve sitoplazmik protein mDab1'e bağlanmıştır<sup>12</sup>.

### Klasik lizensefali

Klasik lizensefali, patoloji literatüründe tip I lizensefali olarak bilinir. Beyin yüzeyinin büyük kısmı veya neredeyse tamamı girus ve sulkuslardan yoksundur<sup>1,6,9,14,36</sup>. Makroskobik olarak malformasyonun spektrumu agiri ve pakigiriden, kısmen normal giral paternli SBH'ye kadar değişebilir<sup>9</sup>. Pakigiri beyinin tümünde veya bazı bölgelerinde girusların



sığ ve az olması, agiri ise giral yapının ve sulkusların hiç olmadığı kortikal alanlar ve beyin anlamını taşır<sup>17,65</sup>. Son zamanlarda agiri-pakigiri kompleksi terimi lizensefalinin yerine tercih edilir olmuştur. Komplet lizensefali terimi agiri ile, inkomplet lizensefali terimi ise agiri-pakigiri terimi ile eş anlamlı kullanılmıştır<sup>11,42</sup>.

Lizensefalinin birkaç farklı tipi tanımlanmış ve buna bağlı olarak ayrıntılı derecelendirme sistemi geliştirilmiştir. Hastaların çoğu posterior-ordan anteriora gradient gösterirler ve giral malformasyonlar da arka beyin bölgelerinde daha ağırdır<sup>9,13,42</sup>. Klasik lizensefalide korteks normal korteksin 2.5-4.0 mm'lik yapısı ile karşılaştırıldığında daha kalındır ve sıklıkla 10-20 mm kalınlıktadır. Lizensefali ile birkaç ikincil malformasyon birlikte olabilir. Bunlar arasında silvian fissürün sığ olması veya olmaması, genişlemiş ve dismorfik lateral ventrikül, korpus kollosum hipoplazisi/agenезisi, persistan kavum septum pellucidum ve orta derecede serebellar vermis hipoplazisi sayılabilir<sup>15</sup>. Klasik lizensefalinin insidansı bir milyon doğumda 11.7 vaka olarak tahmin edilmektedir. En erken tanı alan kortikal displazi grubudur ve %62.5 yaşamın ilk bir yılında tanı alırlar. Tanıyı sağlayan ilk başvuru şikayetleri sıklıkla nöbet geçirme ve mikrosefalidir<sup>1,7</sup>.

Histolojik incelemede normal altı tabakadan çok, dört tabakalı kalın ve kötü organize korteks yapısı gösterir. Bu yapı (1) artmış hücreli yapıyla kötü farklılaşmış marjinal tabaka, (2) diffüz dağınık nöronlu yüzeysel kortikal gri tabaka, (3) nispeten seyrek nöronlu tabaka ve (4) derin kortikal gri tabakadan oluşur. Yüzeysel kortikal gri tabaka gerçek korteksin karşılığıdır, ancak normal tabakalanma ve organizasyon yoktur<sup>11,24</sup>.

Lizensefali hastalarında görülen posterior-anterior gradient kromozom 17p13.3'de LIS1 gen mutasyonu ile ilişkilidir. Hastaların az bir kısmında görülen ön beyin bölgelerinde tutulum Xq22.3-q23 üzerindeki XLIS mutasyonunun karakteristik özelliğidir<sup>6,9</sup>. Lizensefalili hastalarda ailelerinde nörolojik hastalık öyküsü olabilir. Anne-baba akrabalığı ülkemizde bölgelere göre değişmekle birlikte %10-20 arasındadır. Bizim serimizde lizensefali hastalarda akrabalık ortalama %47.8'dir ve diffüz lizensefali gibi bilateral simetrik yerleşimli malformasyonlarda akrabalık daha siktir. Lizensefalili hastalarda sıklıkla vajinal kanama, annedeki enfeksiyonlar ve ilaç alımı olmak üzere prenatal sorunlar olabilir<sup>7</sup>.

Klinik olarak klasik lizensefalili çocuklar ağır mental-motor gerilik ve diğer nörolojik anormallikleri gösterirler. Gebelik süresi genellikle normaldir. Lizensefalik bebekler görünüş olarak tamamen normal olabileceği gibi dismorfik bulgular da gösterebilirler. Ağır vakalarda göz, kulak, kalp ve böbrek anomalileri görülebilir<sup>10,11</sup>. Kortikal gelişimsel bozukluklar içerisinde mikrosefali en sık lizensefali olgularındadır ve ilk bulgusu mikrosefali olan gelişimsel malformasyonların yaklaşık %90'ını lizensefali olguları oluşturmaktadır<sup>7</sup>.

Belirgin hipotoni ve hareketlerde azlık karakteristik bulgudur. Spastisite yaşamın birinci yılına kadar gelişmez. Yenidoğan döneminde apne, beslenme problemleri olabilir. Nöbetler en erken lizensefali olgularında başlamaktadır. Nöbetler yenidoğan döneminde olabilir veya ilk 6-12 ayda akinetik-myoklonik nöbetler şeklinde gerçekleşebilir. EEG'de hipsaritmi örneği saptanabilir<sup>10,11,24</sup>. Çocukların %80'inde yaşamın birinci yılında infantil spazm görülür ve tedaviye uzun dönemdeki yanıt sıklıkla kötüdür. Çoğunda bu nöbetler devam eder ve ağır gelişimsel gerilik oluşur<sup>6</sup>. Tam ağırili hastalarda beş yıllık sağ kalım oranı %54 olarak bildirilmiştir. Klasik lizensefalide kaldırım taşı lizensefaliye göre daha hafif göz bulguları olabilir. Bunlar arasında optik sinir ve makula hipoplazisi, optik sinirde atrofi, kırma kusurları, kortikal körlük, retina displazisi sayılabilir<sup>43</sup>.

Kortikal gelişim bozuklukları anormal EEG bulguları ile birlikte dir. Lizensefalide tipik EEG paterni şunları içerir: (1) Belirgin yüksek amplitüdü hızlı aktivite, (2) teta frekanslı hızlı aktivite (bu patern yaşla daha olgun hale gelir), (3) yüksek amplitüdü keskin ve yavaş dalga komplekslerinin burstleri, (4) diffüz voltaj baskılanma periyodu ile bölünen keskin yavaş dalga kompleksleri ve (5) diken veya keskin dalga aktivitesinin olmadığı, hipsaritmiyi andıran yüksek amplitüdü teta ve delta aktivitesinin karmaşık dizisi. EEG anormallikleri 4-6 aya kadar bulunmayabilir. Tipik olarak lizensefali ve EEG anormallikleri iki taraflıdır. Vakaların yaklaşık %90'ında da EEG'de spesifik olmayan jeneralize epileptik bozukluk vardır<sup>1,4,6,14</sup>.

MRG ile parankimal lezyonun ayırt edilmesinde değerli bilgiler sağlanır. Klasik lizensefalide MRG'de beyaz cevherin azaldığı (gri-beyaz cevher oranı tersine döner; 4:1), silvian fissürlerin vertikal olarak yer aldığı, beyin yüzeyinin düz (geniş, düz giruslar ve sığ sulkuslar) ve

korteksin kalın olduğu görülür<sup>1,10,11,43</sup>. Pakigirik olanlar 8-12 mm'lik kalınlığa sahip iken agirik olanlar 11-20 mm'lik kalınlığa sahiptirler<sup>36</sup>. Agirik ve pakigirik bölgeler diffüz olabileceği gibi agiri sık olarak parieto-okspital bölgelerde, pakigirik alanlar ise sıklıkla frontal ve temporal bölgelerde görülebilir<sup>11</sup>. MRG'de eşlik eden korpus kallozum malformasyonları siktir<sup>12</sup>.

Klasik tip I lizensefali kendi içinde Miller-Dieker sendromu ve izole lizensefali sekansı olarak iki alt gruba ayrılır.

*Miller-Dieker sendromu:* Klasik lizensefalinin farklı bir şeklidir. Arka beyin bölgelerinin öne göre daha fazla tutulduğu ağır lizensefali, tipik yüz anormallikleri ve bazen diğer doğumsal bozukluklardan oluşur. Yüzdeki değişiklikler belirgin alın, iki taraflı temporal basıklık, kısa burun, yukarı dönük burun kanatları, belirgin ve aşağı dönük kırmızı kenarlı üst dudak, küçük çene, mikrosefali, kulak anomalileri olabilir. Bazı hastalarda septum pellisidum veya korpus kollosum alanlarında küçük orta hat kalsifikasyonları olabilir<sup>6,10,13</sup>. Düşük doğum ağırlığı, kardiyak malformasyonlar (%20-25), erkeklerde genital anomaliler (%70), sakral çukurluk (%70), el içinde derin çukurluklar (%65-70), klinodaktili (%40-45) gibi ilave karakteristik tablolar olabilir<sup>10</sup>.

Kromozom analizleri hastaların %60'ında kromozom 17p13.3'ün belirgin delesyonunu gösterir<sup>6,10,31</sup>. Klinik bulgular sıklıkla ağır zeka geriliği, infantil spazm şeklinde dirençli epilepsi, başlangıçta hipotoni ve bunu izleyen hipertoni, opistotonus, beslenme güçlüğü ve büyüme geriliği gibi klasik lizensefali bulgularına benzer<sup>37</sup>.

*İzole lizensefali sekansı:* İzole lizensefali sekansı (İLS) değişik derecelerde lizensefali, hafif baş ve yüz anomalileri (bitemporal basıklık ve hafif küçük çene gibi) ve malformasyonların nörolojik sekellerini içerir. İLS'li çocuklar (LIS1 geninin bilinen mutasyonları olanlar) arka beyin bölgelerinin fazla tutulduğu değişik derecelerde lizensefaliye sahiptir. Bazılarında MDS'nu anımsatan yüz anomalileri olabilir, ancak klinik daha hafiftir<sup>24,31</sup>. İLS olgularının diğer özellikleri arasında mikrosefali, anormal nazal köprü, düşük ve malforme kulak, yeni doğan döneminde solunum problemleri, düşük doğum ağırlığı, büyüme geriliği, nöbetler (infantil spazm gibi), beslenme problemleri sayılabilir<sup>44</sup>.

### **Kaldırım taşı lizensefali**

Kaldırım taşı lizensefali, patoloji literatüründe tip II lizensefali olarak bilinir. Son terminolojide kaldırım taşı kompleksi (cobblestone-complex) olarak adlandırılmaktadır. Birçok beyin alanları yanında korteks her zaman tutulmuştur ve beyin yüzeyi her zaman düz değildir. Kaldırım taşı kompleksi, beyin malformasyonlarının bir grubu ile birlikte. Bu grup (1) kaldırım taşı kompleksi, (2) beyaz cevherde dismyelinizasyon ve sıklıkla kistik değişiklikler, (3) ventrikülomegali ve sıklıkla hidrosefali (yarasa kanadı görünümü), (4) beyin sapı hipoplazisi, (5) serebellar vermiş veya pontoserebellar hipoplazi, hemen korteksin altında veya arasında küçük kistlerden oluşur. Gri-beyaz cevher oranı 1:1'dir. Kaldırım taşı korteks, çakıl taşı veya granüler yüzey yapısı, agiri, pakigiri, polimikrogiriye benzeyebilen farklı alanlarda etkilenmiş giruslar ve subaraknoid alanda tıkanmaya neden olan, yüzey üzerinde kalın fibrogial kabuklarla karakterizedir<sup>6,24,43</sup>.

Kaldırım taşı lizensefali ön ve arka segment göz anormalliklerinin değişik tipleriyle birlikte olabilir. Bunlar arasında kolobom, devam eden fetal damarlanma, retinal displazi, retinal ayrılmalar, optik sinir kolobomu ve optik sinir hipoplazisi sayılabilir<sup>43</sup>. Klinik bulgular olarak hipotoni ve kontraktürler vardır ve eşlik eden konjenital musküler distrofi nedeni ile hipotoni sıklıkla daha belirgindir. Nöbetler daha az görülebilir ve lizensefalinin diğer şekillerinden ağırdır. Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir<sup>9,16,24,31</sup>.

Tipik EEG bulguları tip I lizensefalide görülenler ile aynıdır. Kaldırım taşı korteks radyolojik olarak MRG'de hafif kalın (5-10 mm) ve sıklıkla homojen hücresel tabaka olarak görülür. Düzensiz ve çakıl taşı beyin yüzeyi ve bazen hemen korteksin altında düzensiz laminar heterotopinin kısa hattı görülebilir<sup>11,24,43</sup>. Kaldırım taşı lizensefali ile birlikte birkaç sendrom gözlenebilir. Bunlar arasında Fukuyama konjenital musküler distrofisi (FKMD), kas-göz-beyin hastalığı (muscle-eye-brain/KGB hastalığı) ve Walker-Warburg sendromu (WWS) sayılabilir. Hepsi otozomal resesif geçişlidir. Beyindeki değişiklikler WWS'de çok ağır, kas-göz-beyin hastalığında orta ve FKMD'de daha hafiftir<sup>6,43</sup>.

*Walker-Warburg sendromu:* Walker-Warburg sendromu ağır kaldırım taşı kompleksinden oluşur ve gerçek kaldırım taşı lizensefali,

retinal ve sıklıkla diğer göz anormallikleri, konjenital musküler distrofi veya myopatiyi içerir. Lizensefali yaygın ve ağırdır. Korteks hidrosefali nedeni ile incelendiği durumlar dışında orta (7-10 mm) kalınlıktadır. Tümünde ağır ve yaygın beyaz cevher değişikliği, genişlemiş lateral ventriküller ve çoğunda hidrosefali vardır. Beyin sapı ağır şekilde hipoplaziktir. Muhtemelen hem serebellar vermiş, hem de hemisferlerin ağır hipoplazisi, Dandy-Walker malformasyonları ve serebellar kist vardır. Küçük kafa defekti ve küçük oksipital sefalosel olabilir<sup>11,24,31</sup>.

*Kas-göz-beyin hastalığı (muscle-eye-brain disease):* Kaldırım taşı kompleksi, göz anormallikleri ve konjenital musküler distrofi veya myopatiden oluşur. Kaldırım taşı kompleks frontal pakigiri, arka beyin bölgelerinde daha hafif olan giral anomali ve bazen alt oksipital alanlarda olan ağırından oluşur. Etkilenmiş bebekler ağır ve yaygın beyaz cevher değişikliklerine sahiptir. Beyin sapı ve serebellar vermiş hafif-orta derecede küçüktür. Serebellar hemisferler sıklıkla normal boyuttadır ve küçük serebellar kistler vardır<sup>9,24,31</sup>.

*Fukuyama konjenital musküler distrofi:* Fukuyama konjenital musküler distrofi (FKMD); daha hafif kaldırım taşı lizensefali, orta-ağır derecede zeka geriliği ve epilepsi, ilerleyici güçsüzlükle birlikte ağır konjenital musküler distrofi, eklem kontraktürleri ve artmış Göz ve beyin tutulumu diğerlerine göre daha hafifdir. Beyaz cevher sinyal değişiklikleri bebeklerde yaygındır, ancak yaş ile birlikte düzelir. Hafif genişlemiş ventriküller, hafif serebellar polimikrogiri, serebellar hipoplazi, serebellar kist, piramidal yol hipoplazisi olabilir. Beyin sapı normaldir<sup>6,9,24</sup>.

## Heterotopiler

Nöronal heterotipiler migrasyon bozukluklarının en hafif şeklidir. Periventriküler germinal tabakada radial migrasyon sırasında duraklamanın olmasıyla, nöronların olmaları gerekenden farklı bir alanda ektoptik olarak yerleşmeleri sonucu oluşur. Çok ağır migrasyon bozukluklarına eşlik edebilir. Bu durumun radial glial liflerin hasara uğramasından kaynaklandığı düşünülmektedir<sup>45</sup>. Diğer bir görüş de; radial glial liflerin, nöronları henüz korteksdeki yerlerine götürmeden önce erken olarak astrositlere dönüşmesi veya radial glial lifler boyunca migrasyonun devamında

rol oynayan spesifik yüzey moleküllerinin eksikliği sonucu, radial glial lif-nöron ilişkisinin bozulmasının esas olduğudur<sup>11,16</sup>. Migrasyona uğramayan gri cevher demetleri subkortikal veya subependimal alanlarda bulunabilirler. Ayrıca tek veya çok sayıda, tek veya çift taraflı yerleşim gösterebilirler<sup>24</sup>.

Heterotopi olguları diğer malformasyonlara göre klinikleri daha hafiftir ve en geç tanı alan grubu oluşturmaktadır. En sık başvuru şikayeti geç çocukluk döneminde ortaya çıkan nöbetlerdir. Özellikle kompleks parsiyel nöbetler olmak üzere parsiyel nöbetler daha sıktır. Hafif düzeyde zeka geriliği vardır<sup>7</sup>.

Klinik ve görüntüleme özelliklerine göre gri cevher heterotopileri üç ana grupta toplanırlar: (1) Subkortikal band heterotopi (double korteks), (2) subependimal heterotopi (periventriküler nodüler heterotopi), (3) fokal subkortikal heterotopi.

*Subkortikal band heterotopi:* Genellikle gri cevherin simetrik bandı şeklindedir ve korteksin hemen altında lokalizedir. Beyaz cevherin oluşturduğu ince banddan ayırt edilebilir. Çoğu düz kenarlıdır. Altındaki giral yapı sıklıkla sığ sulkus ile basitleşmiştir. Korteks normal kalınlık ve histopatolojik görünümüne sahiptir. Heterotopi çeşitli kalınlıkta olabilir<sup>24</sup>.

Histolojik incelemede iyi miyelinize olmuş beyaz cevherin ince tabakasının üstünde normal korteks yapısı gösterir. Heterotopik band bu beyaz cevher tabakasının hemen altında başlar ve esas olarak küçük piramidal hücrelerden oluşur. Ventrikülü kapatır ve beyaz cevherin diğer geniş tabakası heterotopi ile lateral ventrikül arasında uzanır. Bu tablo diffüz kortikal displazi veya "double korteks sendromu" olarak bilinir<sup>41</sup>.

Hastalar normal yüz görünümüne sahiptir. Orta veya ağır gelişme geriliği, piramidal bulgular, değişik şiddette nöbetler, bazen dizartri, düşük veya normal zeka gibi klinik bulguları olabilir<sup>6,11,31</sup>. Bilişsel gelişim nöbetlerin başlangıcından sonra yavaşlayabilir. Nöbetler sıklıkla çocukluk döneminde başlar ve nöbetleri kontrol etmek zordur<sup>6</sup>. Klinikteki farklılıkların bandın kalınlığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür<sup>10</sup>. Elektroensefalografide yaygın interiktal epileptik anomali, yaygın diken, diken-yavaş dalga deşarjları, çoklu diken-yavaş dalga kompleksleri, keskin dalgalar, multifokal epileptik deşarjlar gözlenir<sup>4</sup>. Manyetik rezonans görüntülemeye gri cevherin çepeçevre

bandı şeklinde görülür. Band derin serebral kortekstedir ve korteksten normal görünümlü beyaz cevher tabakası ile ayrılır. Üstteki korteks tabakası normal görülebilir, sığ sulkusla birlikte normal kalınlıkta olabilir veya pakigirik olabilir. Kortikal giral displazinin derecesi, gri cevher heterotopi bandının kalınlığı ile ilişkili olabilir. Sıklıkla frontoparietal bölge üzerinde daha belirgindir<sup>11</sup>.

*Subependimal (periventriküler nodüler) heterotopi:* Serebral gelişimsel bozuklukların en sık şekillerinden biridir ve gri cevherin nodüler kitlesidir. Ventrikül duvarında diffüz hat şeklindedir ve lümen içine uzanabilir. Mikroskopik olarak, yuvarlak demet şeklinde heterotopik gri cevherden oluşan düzensiz nodüller, myelinli fiber tabakalarıyla birbirinden ayrılırlar<sup>9,40,45</sup>. PVNH izole veya santral sinir sistemi malformasyonları (örneğin Chiari II malformasyonu, sefalosel, korpus kallozum agenezisi) veya metabolik bozukluklar (Zelveger sendromu, neonal adrenolökodistrofi) ile birlikte olabilir<sup>6</sup>.

PVNH'nin en sık bulgusu olan epilepsi hastaların %80-90'ında vardır. Sıklıkla yaşamın ikinci on yılında başlar ve tedaviye dirençlidir<sup>6,26,45</sup>. PVNH genellikle epilepsi nedeniyle başvuran hastalarda dikkati çeker. Yüzey EEG'sinde yaygın veya çok odaklı anormallikler olabilir. Bazı yazarlar epileptiform aktivitenin heterotopik gri cevherin kendisinden çıktığını söylerken; bir kısmı da heterotopik nodülde interiktal keskin dalga deşarjı bulamamışlardır. Hastaların çoğu normal zekaya sahiptir. Motor fonksiyonlar normaldir ve herhangi bir nedenle yapılan görüntülemeler sırasında rastlantısal olarak saptanabilir<sup>6</sup>.

Bilgisayarlı beyin tomografisi veya özellikle MRG ile PVNH kolaylıkla tanınabilir. Görünüm oldukça karakteristiktir. Nodüller yuvarlak veya oval şekilde olabilirler. Olgun gri cevher ile aynı intensitede ve ventriküler boşluk içine hafifçe uzanmış şekilde görülebilir. Üçüncü ve dördüncü ventriküller korunmuştur<sup>6</sup>. Hastaların %75'i iki taraflı lezyona sahip iken %30'u fokal subkortikal heterotopiye sahiptirler. Kallozal veya serebellar malformasyon hastaların %25'inde vardır<sup>66,70</sup>. PVNH, tüberosklerozun hamartomatöz subependimal nodülünden farklıdır ve korteks ile izointensidir<sup>11,26,45</sup>.

*Fokal subkortikal heterotopi:* Migrasyona uğramamış gri cevher demetleri korteksin altında lokalize olurlar. Farklı şekillerde ve farklı nedenlere

bağlı olarak oluşabilirler. Sıklıkla sporadiktir ve daha çok somatik mutasyonlarla olabilir<sup>6</sup>. Heterotopik kitle tipik olarak en az bir alanda ventriküler duvara uzanabilir. Subkortikal kitlenin üzerindeki korteks tipik olarak sığ sulkus ile birlikte incedir. Korpus kallozum hastaların %70'inde agenezik/hipogeneziktir. Oksipital lob daha az sıklıkla tutulur<sup>46</sup>.

Fokal subkortikal heterotopili (FSKH) hastalar lezyonun büyüklüğüne ve üstteki korteksin etkilenme durumuna göre farklı motor ve zeka sorunları ile gelirler. İki taraflı, büyük ve kalın SKH'de orta ve ağır gelişimsel gerilik ve motor fonksiyon bozukluğu vardır. Yoğun tek taraflı heterotopili hastalarda hemipleji ve orta derecede mental retardasyon vardır. Küçük veya ince tek taraflı SKH normal motor işlev ve normal gelişime sahip olabilirler. Tüm etkilenmiş hastalarda lokalizasyonla ilişkili epilepsi gelişir ve sıklıkla da birinci veya ikinci on yılda ortaya çıkar. Tedavisi zor fokal nöbetler sıktır. EEG çalışmaları genellikle epileptogenezisin fokal alanlardan ziyade bölgesel olduğunu göstermiştir<sup>1,11,47</sup>.

Manyetik rezonans görüntülemeye gri cevher nodüllerinin yoğunluğu düzensiz şekilde beyaz cevherden geçerek, ventriküler yüzeyden serebral kortekse doğru yayılır. Üstteki korteks ince, giruslar küçük ve sığdır. Hemisferin etkilenmiş kısmının volümü azalmıştır ve korpus kallozum agenezik veya hipogeneziktir<sup>6,47</sup>.

### 3. Anormal kortikal organizasyon sonucu oluşan malformasyonlar

Kortikal organizasyonda rol alan moleküler mekanizmalar arasında nöron yayılması, sinaptogenezis ve nöronal olgunlaşma vardır. Laboratuvar çalışmaları nöron migrasyonunun geç dönemi ile kortikal organizasyonun erken dönemindeki zedelenmelerin polimikrogiriye neden olduğunu göstermiştir. Polimikrogiri ve şizensefali çoğunlukla birlikte görüldüğü için aynı grup içinde sınıflandırılmışlardır. Aslında sıklıkla her şizensefaliye polimikrogiri eşlik etmektedir<sup>12</sup>.

Primitif silvian fissür ilk sulkus şeklidir ve yaklaşık 14-20. haftalar arasında oluşur. Yaklaşık 30-33. haftalarda kortikal sulkusların büyük kısmı görülebilir ve 38-40. haftalarda neredeyse normal erişkin sulkus yapısı oluşur. Normal zamanında olan doğumdan sonra ilk haftalarda sulkus derinleşmeye devam eder. Bu dönemde

korteksin giral formasyon yolunda ve devam eden hücrel organizasyonunda olabilecek bozulmalar bir grup malformasyonla sonuçlanır. Bunlar arasında yaygın polimikrogiri (PMG) veya fokal-multifokal PMG, şizensefali sayılabilir<sup>40</sup>.

### Polimikrogiri

Serebral korteksin çok sayıda küçük girus ile karakterize anormal yapısı ilk olarak 1915 yılında Bielschowsky tarafından tanımlanmış ve polimikrogiri şeklinde adlandırılmıştır. Sığ sulkuslarla ayrılan çok sayıda küçük mikrogirus, hafif kalın korteks, nöronal heterotopi ve sıklıkla genişlemiş ventrikül ile karakterizedir<sup>6</sup>. PMG'de yapısal lezyon V. tabakada belirgin olan, orta kortikal laminar nekrozdur. Kortikal laminar nekroz iç ve dış kortikal tabakalar arasındaki gelişimsel büyüme farkını artırır. Bu mekanizma polimikrogirik kortikal aşırı kıvrımlanmanın kaynağı olabilir<sup>48</sup>. Tabakalanmamış PMG ve klasik tabakalanmış PMG şeklinde histopatoloji gözlenebilir. Tabakalanmış PMG moleküler tabaka, orta derecede organize dış hücrel tabaka, hücreden seyrek tabaka, kötü organize olmuş iç hücrel tabaka şeklinde dört tabakalı yapıdan oluşur. Gebeliğin 13-24. haftalarında oluşan zedelenmeler tabakalanmış PMG'ye neden olurken, gebeliğin 15. haftasından önce oluşan anormal morfojenetik olaylar tabakalanmamış korteks neden olurlar<sup>39,47,48</sup>. Tabakalanmış PMG vakalarının çoğunda CMV enfeksiyonunun neden olduğu perfüzyon kaybı rol oynar. Diğer bilinen etiyolojik nedenler arasında toksoplazmozis, sifiliz, maternal şok, annede ilaç alımı, enfeksiyon, hipotansiyon, kanama, karbonmonoksit zehirlenmesi sayılabilir<sup>48</sup>.

Klinik bulgular kortikal tutulumun yaygınlığı ve lokalizasyonuna bağlıdır. Diffüz polimikrogiri hastaları klinik olarak lizensefaliye benzerler. Hastalarda hipotonisite ve devamında ekstremitelerde spastisite ve ağır gelişimsel gerilik vardır. İki taraflı fokal polimikrogiri hastaları çok sıklıkla değişik şiddette yaygın gelişimsel geriliğe ve iki taraflı spastik motor fonksiyon bozukluğuna sahiptir. Dil gelişimi geridir<sup>47,48</sup>. Mikroşefali olabilir ve sıklıkla da doğum sonrası ileri dönemlerde mikroşefali ortaya çıkabilmektedir. Nöbetler erken başlar. En sık jeneralize ve kompleks parsiyel nöbetler şeklindedir. Antiepileptik ilaçlara yanıt diğer malformasyonlara göre daha iyidir. EEG'de malformasyonun yaygınlığı ile ilişkili olarak jeneralize veya fokal epileptik bozukluk vardır.

Ancak her zaman klinik nöbete eşlik eden epileptik EEG anormallığı saptanamayabilir. Olgularda genel olarak orta derecede bir zeka geriliği vardır<sup>7</sup>.

Bilateral perisilvian polimikrogiri hastaları tipik olarak belirgin psödobulber parezi, ağır ancak değişken dizartri, hafif-ağır gelişimsel geriliğe sahiptirler. İstemli yüz hareketleri kaybolmuştur. Zeka geriliği epilepsi kadar sıktır. Nöbetler genellikle 4-12 yaş arasında başlar, yaklaşık %65'inde nöbet kontrolü kötüdür. Atipik absans, tonik veya atonik düşme atakları ve tonik-klonik nöbetler en sık tiplerdir. EEG'de yaygın keskin-yavaş dalga veya multifokal anormallikler görülür<sup>47,48</sup>. Tek taraflı perisilvian PMG olgularında konjenital hemiparezi sık bir bulgudur<sup>7</sup>. Bilateral frontal polimikrogiri spesifik bir antiteye sahip olabilir. Etkilenmiş hastalarda gelişimsel gerilik ve hafif spastik kuadriparezi olabilir. Diğer klinik tablolar; değişken derecelerde dil gelişiminin kaybı, mental gerilik ve epilepsidir<sup>49</sup>.

Tek taraflı fokal polimikrogiri hastaları genellikle konjenital hemiplejiye sahip olabilirler ve bu ilk klinik bulgu olabilir. Hemiparetik serebral palsy vakaların %7'sinde neden tek taraflı polimikrogiridir. Kollar, bacaklara göre daha ağır etkilenirler. Etkilenmiş ekstremitelere göre küçük ve hipotoniktir. Gelişimsel gerilik hafif ve hastaların %60'ında vardır. Nöbetler olguların %70-80'inde ve genellikle fokal motor tiptedir. İki taraflı ve yaygın formlarda infantil spazm veya jeneralize epilepsi olabilir<sup>48</sup>.

Manyetik rezonans görüntüleme 5 mm veya daha büyük kesitlerde polimikrogiri, pakigiriyi andırır. Ancak ince kesit MRG ile polimikrogiri korteks-beyaz cevher bileşkesinde gösterdiği düzensizlikle farklı görünüme sahiptir ve sulkuslar sığdır. Pakigiride ise düz korteks-beyaz cevher bileşkesi vardır. Etkilenmiş alan küçük ve tek girus tutulumundan, büyük ve iki taraflı diffüz tutulumuna kadar geniş bir aralıkta olabilir<sup>48</sup>.

### Şizensefali

Şizensefali, serebral hemisferlerde gri cevher hattı ile çevrili yarıkların pial yüzeyden, lateral ventrikülün epandimal yüzeyine uzanmasıyla karakterize yapısal beyin anomalisidir. Yarık dudakları yanyana gelebilir (kapalı tip veya tip 1 şizensefali) veya dudaklar birbirinden ayrı olabilir ve beyin omurilik sıvısı (BOS) yarıkları doldurabilir (açık tip veya tip 2 şizensefali).

Yarığı çevreleyen serebral korteks normal veya polimikrogiri formunda olabilir<sup>29,47,50</sup>. Şizensefalinin görülme sıklığı tam bilinmemekle birlikte BBT ile incelenmiş hasta grubunda %0,06-0,16 arasında<sup>51</sup> ve ABD'de bir populasyon çalışmasında 1.54:100000 olarak bildirilmiştir<sup>52</sup>. Kortikal gelişim bozukluğu olan pediatrik hastalardan oluşan yeni serilerde şizensefali tüm kortikal malformasyonların %5'ini oluşturmaktadır<sup>51</sup>.

Şizensefali nöronal migrasyon ve kortikal organizasyonu yöneten, beyin gelişimi sırasındaki mekanizmaların kaybı ile oluşur. Gerçek etioloji vakaların çoğunda kesin değildir. Annedeki prenatal sorunlar bu grupta sıktır. İskemik kortikal zedelenmeler, CMV, toksik ve genetik nedenler sorumlu faktörler olarak değerlendirilmiştir. Plesantal kanamaya bağlı fetal hipotansiyon, vasküler problemler, otoimmün trombositopeni şizensefaliye neden olabilir<sup>50,51</sup>. Klasik teori şizensefalinin hipoperfüzyon veya iskemik kortikal zedelenmeye sekonder olduğu şeklindedir. Şizensefali polimikrogiriye neden olan benzer patogenetik olaylardan kaynaklanabilir<sup>47,50,51</sup>.

Histopatolojik olarak yarık sıklıkla silvian fissür etrafında lokalizedir; ancak prefrontal, temporal ve oksipital lobları da tutabilir. Yarığın etrafında polimikrogirik korteks görülür. MRG şizensefalinin tanısında seçilecek yöntemdir ve MRG'de; şizensefali tek taraflı veya iki taraflı, kapalı veya açık tip, izole veya diğer beyin anormallikleri (gri cevher heterotopisi, korpus kallozum veya septum pellusidum agenezisi, septo optik displazi gibi) ile birlikte olabilir. Şizensefali yarığı her zaman polimikrogirik gri cevher ile sarılmıştır ve lateral ventrikülden beyin yüzeyine kadar uzanır. Ventrikül duvarındaki çukurlanma yarık ile ventrikülün birleştiğinin işaretidir<sup>52</sup>.

Kapalı tip şizensefalide, yarığın duvarı bir diğeri ile birleşir ve BOS alanı silinmiştir. Ventriküler duvarda yarığın ventriküle girdiği yerde çukurluk görülebilir. Açık tip şizensefalide ise yarıklar birbirini ile ayrılmış ve BOS ile dolmuştur. Büyük damarlar sıklıkla BOS içinde görülür<sup>51</sup>. Kortikal giral yapı yarığın bir veya iki tarafında displazik olabilir. Subependimal heterotopi yarığa komşu lateral ventrikülde bir hat yapabilir<sup>11</sup>. Kapalı tip şizensefali PMG'den ve açık tip şizensefali porensesfaliden ayrılmalıdır. Porensesfalik kist düz duvarlı kavite gibi görülür ve iç yapılar yoktur, beyaz cevher hattı vardır. Ağır iki taraflı şizensefali hidranensefali ile

benzerlik gösterebilir<sup>39,51</sup>. Sık olmayarak açık tip şizensefali hastalar, şizensefali ile aynı tarafta genişlemiş hemikranyuma sahip olabilirler<sup>11</sup>. Korpus kallozum agenezisi ve yoğun kortikal disgenesi alanları, sıklıkla iki taraflı açık tip şizensefali ile birlikte olabilir. Septum pellusidum şizensefali hastaların % 80-90'ında yoktur<sup>29,51</sup>.

Şizensefalinin temel klinik bulguları; motor gerilik, farklı klinik ağırlıkta zeka geriliği ve epileptik nöbetlerdir. Klinik tablonun şiddeti son derece değişkendir. Yarığın yayılımı, büyüklüğü ve eşlik eden serebral malformasyonların lokalizasyonu ile ilişkilidir. Tek taraflı şizensefali hastaları patolojik solaklıktan, hemiparezi ve spastik parapareziye kadar değişen motor kusura sahiptirler. Küçük yarıklı hastalar normal zeka gelişimi göstererek erişkin yaşa kadar tanınamayabilirler. Konuşmanın kaybı malformasyonun büyüklüğü ve lokalizasyonu ile ilişkilidir. Epilepsi, hastaların çoğunda vardır ve geç çocukluk veya adölesan yaşta başlar. Fokal nöbetler ile karakterizedir ve üçde bir hastada ilaçlara dirençlidir. İnteriktal EEG kayıtları sıklıkla yarık lokalizasyonu ile birlikte, fokal epileptiform anomali ile karakterizedir. İki taraflı açık tip şizensefali hastalarında, erken bebeklik döneminde ağır hipotoni ve gelişimsel gerilik vardır. Sıklıkla spastik depleji veya tetrapleji ve ağır zeka geriliği gelişir. Dil gelişimi birçok serebral lob tutulduğu zaman çoğunlukla kaybedilir. Optik anormalliklerle birlikte olabilir ve ilerleyici obstürüktif hidrosefali yaşamın birinci ayında gelişebilir. Erken başlangıçlı epilepsi sıklıkla ilave bulgudur ve birçok tipte nöbetler olabilir. Yenidoğan konvülsiyonları ve infantil spazm sıklıkla gözlenebilir ve vakaların yaklaşık yarısında tedaviye dirençlidir. Bununla birlikte epilepsinin şiddeti beyin malformasyonunun büyüklüğü ile ilişkili değildir<sup>11,29,47,50,51</sup>. Epileptik hastalarda EEG kayıtları, iki taraflı veya multifokal keskin ve yavaş dalga komplekslerinin varlığını gösterir. Bunlar şizensefali kenarının lokalizasyonu ile koreledir. Bazı hastalar EEG'de epileptiform deşarjlar olmadan yaygın veya fokal yavaşlama gösterirler<sup>50,51</sup>.

Şizensefalinin tedavisi, eşlik eden klinik bulgularla ilişkilidir. İlerleyici obstürüktif hidrosefali gelişen açık tip şizensefali hastalarında ventrikülo-peritoneal şantın kullanımı gerekebilir. Fokal tip epilepsi antiepileptik tedavi yaklaşımı ile tedavi edilebilir. Seçilmiş vakalarda epilepsi için cerrahi tedavi yaklaşımı değerlendirilebilir<sup>51</sup>.

**KAYNAKLAR**

1. Whiting S, Duchowny M. Clinical spectrum of cortical dysplasia in childhood: diagnosis and treatment issues. *J Child Neurol* 1999; 14: 759-771.
2. Hayward JC, Titelbaum DS, Clancy RR, Zimmerman RA. Lissencephaly-pachygyria associated with congenital cytomegalovirus infection. *J Child Neurol* 1991; 6: 109-114.
3. Barth PG. Disorders of neuronal migration. *Can J Neurol Sci* 1987; 14: 1-16.
4. Koehn MA, Duchowny M. Preoperative Clinical evaluation and noninvasive electroencephalogram in cortical dysplasia. *Neurosurg Clin N Am* 2002; 37: 35-39.
5. Wyllie E, Baumgartner C, Prayson R. The clinical spectrum of cortical dysplasia and epilepsy. *J Epilepsy* 1994; 7: 303-312.
6. Kuzniecky RI, Barkowich AJ. Malformations of cortical development and epilepsy. *Brain Dev* 2001; 23: 2-11.
7. Güngör S. Kortikal gelişim bozukluklarında klinik, elektroensefalografi ve manyetik rezonans görüntüleme bulgularının değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Hastalıkları AD. Çocuk Nörolojisi Yandal Uzmanlık Tezi. Ankara, 2004.
8. Kuzniecky RI, Garcia J, Faught E. Cortical dysplasia in TLE: MRI correlation. *Ann Neurol* 1991; 29: 293-298.
9. Pilz D, Stoodley N, Golden JA. Neuronal migration, cerebral cortical development, and cerebral cortical anomalies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61: 1-11.
10. Volpe JJ. Neuronal proliferation, migration, organization and myelination. *Neurology of the Newborn* (3<sup>rd</sup>). Philadelphia: WB Saunders, 1995: 43-92.
11. Barkowich AJ, Gressens P, Evrard P. Formation, maturation and disorders of brain neocortex. *AJNR* 1992; 3: 423-446.
12. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. Classification system for malformations of cortical development. *Neurology* 2001; 57: 2168-2178.
13. Kato M, Dobyns WB. Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 89-96.
14. Caraballo RH, Cersosimo RO, Espeche A, Fejerman N. Bilateral posterior agyria-pachygyria and epilepsy. *Brain Dev* 2003; 23: 122-126.
15. Dobyns WB, Truwit CL, Ross ME, et al. Differences in the gyral pattern distinguish chromosome 17-linked and X-linked lissencephaly. *Neurology* 1999; 53: 270-277.
16. Guerrini R, Carozzo R. Epilepsy and genetic malformations of the cerebral cortex. *Am J Med Genet A* 2001; 106: 160-173.
17. Pilz DT, Matsumoto N, Minnerath S, et al. LIS and XLIS (DCX) mutations cause most classical lissencephaly, but different patterns of malformation. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 2029-2037.
18. Dobyns WB, Curry CJ, Hoyme HE, Turlington L, Ledbetter DH. Clinical and molecular diagnosis of Miller-Dieker syndrome. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 584-594.
19. Aigner L, Uyanik G, Couillard-Despres S, et al. Somatic mosaicism and variable penetrance in doublecortin-associated migration disorders. *Neurology* 2003; 60: 329-332.
20. Kitamura K, Yanazawa M, Sugiyama N, et al. Mutation of ARX causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. *Nat Genet* 2002; 32: 359-369.
21. Uyanik G, Aigner L, Martin P, et al. ARX mutations in X-linked lissencephaly with abnormal genitalia. *Neurology* 2003; 61: 232-235.
22. Longman C, Brockington M, Torelli S, et al. Mutations in the human LARGE gene cause MDC1D, a novel form of congenital muscular dystrophy with severe mental retardation and abnormal glycosylation of  $\alpha$ -dystroglycan. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2853-2861.
23. Topaloğlu H, Brockington M, Yuva Y, et al. FKRP gene mutations cause congenital muscular dystrophy, mental retardation, and cerebellar cysts. *Neurology* 2003; 60: 988-992.
24. Dobyns WB, Leventer RJ. Lissencephaly; the clinical and molecular genetic basis of diffuse malformations of neuronal migration. In: Barth PG (ed). *Disorders of Neuronal Migration*. London: Mac Keith Press, 2003: 24-57.
25. Yoshida A, Kobayashi K, Many H, et al. Muscular dystrophy and neuronal migration disorder caused by mutations in aglycosyltransferase, POMGnT1. *Dev Cell* 2001; 1: 717-724.
26. Poussaint TY, Fox JW, Dobyns WB, et al. Periventricular nodular heterotopia in patients with filamin-1 gene mutations: neuroimaging findings. *Pediatr Radiol* 2003; 30: 748-755.
27. Barkowich AJ, Kuzniecky RI. Gray matter heterotopia. *Neurology* 2000; 55: 1603-1608.
28. Sarnat LF, Sarnat HB. Hemimegalencephaly. In: Barth PG (ed). *Disorders of Neuronal Migrations*, (1<sup>st</sup> ed). London: Mac Keith Press; 2003: 104-126.
29. Denis D, Chateil JF, Brun M, et al. *Brain Dev* 2000; 22: 475-483.
30. Guerrini R. Genetic malformations of the cerebral cortex and epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl): 32-37.
31. Dobyns WB, Truwit CL. Lissencephaly and other malformations of cortical development: 1995 update. *Neuropediatrics* 1995; 26: 132-147.
32. Sarnat LF. Hemimegalencephaly: Part 1. Genetic, clinical, and imaging aspects. *J Child Neurol* 2002; 17: 373-384.
33. Barkovich AJ, Ferriero DM, Barr RM, Gressens P, Dobyns WB, Truwit CL. Microlissencephaly: a heterogeneous malformation of cortical development. *Neuropediatrics* 1998; 29: 113-119.
34. Dobyns WB, Barkovich AJ. Microcephaly with simplified gyral pattern (oligogyric microcephaly) and microlissencephaly: reply. *Neuropediatrics* 1999; 30: 104-106.
35. Barkovich AJ, Bollen A, Grant P. Focal transmantle dysplasia: a specific malformation of cortical development. *Neurology* 1999; 49: 1148-1152.

36. Barkovich AJ, Koch TK, Carrol CL. The spectrum of lissencephaly: report of ten patients analyzed by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1991; 30: 139-146.
37. Tsuru A, Mizuguchi M, Uyemura K, Becker LE, Takashima S. Immunohistochemical expression of cell adhesion molecule L1 in hemimegalencephaly. *Pediatr Neurol* 1997; 16: 45-49.
38. Paladin F, Chiron C, Dulac O. Electroencephalographic aspects of hemimegalencephaly. *Dev Med Child Neurol* 1989; 31: 377-383.
39. Barkovich AJ, Chuang SH, Norman D. MR of neuronal migration anomalies. *AJNR* 1987; 8: 1009-1017.
40. Blaser SI, Jay V. Disorders of cortical formation. Radiologic-pathologic correlation. *Neurosurg Clin N Am* 2002; 37: 41-62.
41. Zentner J, Wolf HK, Ostertun B, et al. Gangliomas: clinical, radiological and histopathological findings in 51 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1497-1502.
42. Aicardi J. The agyria-pachygyria complex: a spectrum of cortical malformations. *Brain Dev* 1991; 13: 1-8.
43. Nabi NU, Mezer E, Blaser SI, Levin AA, Buncic JR. Ocular findings in lissencephaly. *J AAPOS* 2003; 3: 178-184.
44. Dobyns WB, Elias ER, Nevin AC, Pagon RA, Ledbetter DH. Causal heterogeneity in isolated lissencephaly. *Neurology* 1992; 42: 1375-1388.
45. Leventer RJ, Dobyns WB. Periventricular gray matter heterotopias: a heterogeneous group of malformations of cortical development. In: Barth PG (ed). *Disorders of Neuronal Migration*. London: Mac Keith Press, 2003: 72-82.
46. Barkovich AJ. Anomalies of the corpus callosum and cortical malformations In: Barth PG (ed). *Disorders of Neuronal Migration*. London: Mac Keith Press, 2003: 24-57.
47. Kuzniecky RI. MRI in cerebral developmental malformations and epilepsy. *Magn Reson Imaging* 1995; 13: 1137-1145.
48. Gressens P, Barkovich AJ, Evrard P. Polymicrogyria: role of the excitotoxic damage. In: Barth PG (ed). *Disorders of Neuronal Migration*. London: Mac Keith Press, 2003: 170-181.
49. Guerrini R, Barkovich JA, Sztriha L, Dobyns WB. Bilateral frontal polymicrogyria. A newly recognized brain malformation syndrome. *Neurology* 2000; 54: 909-913.
50. Packard AM, Miller VS, Delgado MR. Schizencephaly: correlations of clinical and radiologic features. *Neurology* 1997; 48: 1427-1434.
51. Battaglia G, Granata T. Schizencephaly. In: Barth PG (ed). *Disorders of Neuronal Migration*. London: Mac Keith Press, 2003: 127-134.
52. Curry CJ, Lammer EJ, Nelson V, Shaw GM. Schizencephaly: heterogeneous etiologies in a population of 4 million California births. *Am J Med Genet A* 2005; 137: 181-189.