

Dirençli Epilepsi Nedeni Olarak Bilateral Posterior Agiri-Pakigiri

Temel Tombul¹,
Aysel Milanlıoğlu²,
Ömer Faruk Odabaş³

¹Prof. Dr., ²Yard. Doç. Dr., ³Nörolog, Yüzüncü Yıl
Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı,
Van - Türkiye



ÖZET

Dirençli epilepsi nedeni olarak bilateral posterior agiri-pakigiri

Bu vakada mental retardasyon, epilepsi ve bilateral posterior agiri-pakigirili hastanın elektro-klinik bulgularını sunduk. Klinik bulgular sıklıkla tonik jeneralize daha nadir olarak da miyoklonik ve absans nöbetleri ile karakterizeydi. İnteriktal elektroensefalografi (EEG) posterior bölgelerde senkron veya asenkron delta dalgası özellikle sağda daha belirgin diken dalga aktivitesi ve hızlı alfa ritmini gösterdi. Serebral manyetik rezonans görüntüleme bilateral, simetrik paryeto-okspital loblarda kalınlaşmış korteks ve beyaz cevher volümünde azalmayı ortaya koydu. Sonuç olarak, mental retarde ve dirençli epilepsisi olan interiktal EEG'si posterior fokal epileptiform anormallikler, diffüz çoklu-diken dalga paroksizmleriyle karakterize hastalarda bilateral paryeto-okspital agiri-pakigiri muhtemel etioloji olarak akla gelmelidir.

Anahtar kelimeler: Agiri-pakigiri, epilepsi, nöbet

ABSTRACT

A cause of intractable epilepsy: bilateral posterior agyria-pachygyria

In this case, we presented the electro-clinical findings in a patient with mental retardation, epilepsy and bilateral posterior agyria-pachygyria. Clinical findings were characterized by frequent tonic generalized and scarcely with myoclonic and absence seizures. Interictal electroencephalography (EEG) showed synchronous and asynchronous delta waves in the posterior region, spike activity predominantly on the right side and fast alpha rhythms. Cerebral magnetic resonance imaging revealed bilateral, symmetric thickened cortex in the parieto-occipital lobes and reduced volume of white matter. These findings were compatible with agyria and pachygyria of posterior regions of the brain. Consequently, in the patient with mental retardation and intractable epilepsy characterized by interictal EEG with posterior focal epileptiform abnormalities, diffuse polyspike-wave paroxysms, bilateral parieto-occipital agyria-pachygyria should be considered as a possible etiology.

Key words: Agyria-pachygyria, epilepsy, seizure

Yazışma adresi / Address reprint requests to:
Yard. Doç. Dr. Aysel Milanlıoğlu,
Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji
Anabilim Dalı, 65080, Kampüs/Van, Türkiye

Telefon / Phone: +90-530-826-3565

Elektronik posta adresi / E-mail address:
ayselmilanlioglu@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
12 Şubat 2014 / February 12, 2014

Kabul tarihi / Date of acceptance:
5 Şubat 2015 / February 5, 2015

GİRİŞ

Kortikal gelişimsel malformasyonlar (KGM), mental-motor gerilik, dirençli epileptik nöbetler ve diğer fokal nörolojik bozukluklarının önemli nedenleri arasındadır ve gelişen nöroradyolojik yöntemlerle tanıma sıklığı giderek artmaktadır. KGM'lerin temelini, genetik ve prenatal çevresel faktörlere bağlı olarak gelişen nöronal proliferasyon, migrasyon ve organizasyon basamaklarındaki bozukluklar oluşturmaktadır (1).

Agiri (girus yokluğu)-Pakigiri (azalmış girus sayısı veya derinliği) terimi anormal 4 tabakalı kalın korteks, diffüz heterotopi, genişlemiş ve displastik ventriküller ve displasinin olduğu düz beyin yüzeyi ile karakterize daha çok lizensefali olarak ifade edilen ciddi beyin nöronal migrasyon malformasyonudur (2). Bu

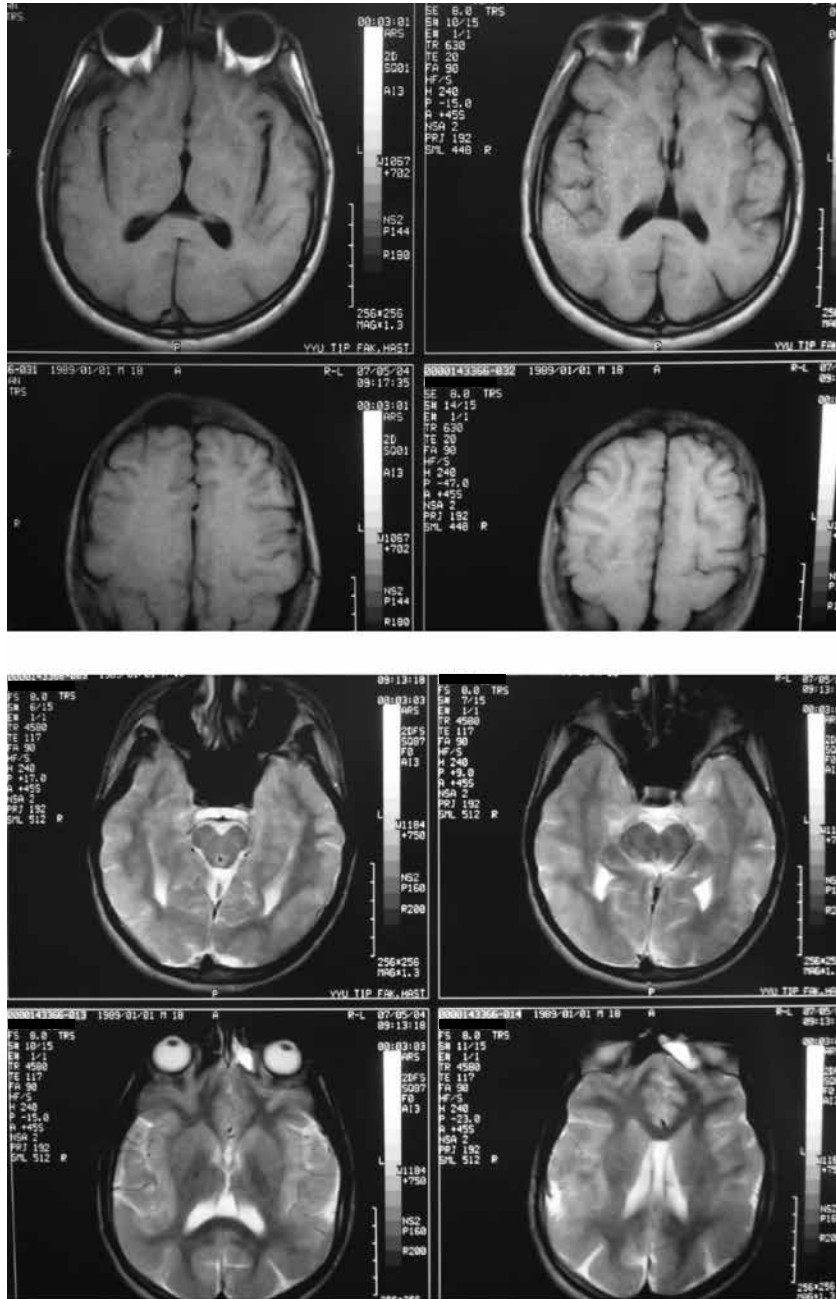
malformasyon hem eksitator hem de inhibitör nöronları etkileyerek eksitator/inhibitör dengesinin değişmesine ve anormal nöronal ağ hiperekstabilitesine neden olarak dirençli epileptik nöbetlerin gelişmesine neden olmaktadır (3). Epileptik nöbetler lezyonun yayılımına bağlı olarak parsiyel veya jeneralize ataklardan oluşmaktadır. Nöbetler sıklıkla yaşamın erken dönemlerinde görülmekte; basit parsiyel, jeneralize, sekonder jeneralize ve daha nadir olarak miyoklonik, akinetik-miyoklonik, infantil spazm ve absans tarzı nöbetler şeklinde görülmekte; antiepileptik ilaçlara da farklı yanıtlar verebilmektedir (4).

Bu yazıda farklı nöbet tiplerinin olduğu dirençli epilepsi nedeni ile başvuran ve bilateral agiri-pakigiri saptanan hafif mental retarde bir olgunun elektro-klinik özelliklerini sunuyoruz.

OLGU

Ondokuz yaşındaki erkek hasta dirençli epileptik nöbetlerle polikliniğimize başvurdu. Sistemik muayenesi normal olan hastanın aile öyküsünde özellik yoktu. Doğum öyküsünde vajinal yolla ve miadında doğduğu, doğum sonrasında mikrosefalinin veya hipotonisinin

olmadığı öğrenildi. Nörolojik muayenesinde apatik görünümlüydü, soruların çoğuna cevap veremiyordu. Kranial, motor, duyuşal, serebellar, refleks ve tonus muayenesi normaldi. Olguda erken çocukluk döneminde herhangi bir nöbet öyküsünün olmadığı öğrenildi (febril konvülsiyon dahil). İlk kez 7 yaşında “uykuda” anormal vokalizasyon sonrasında kol ve bacakların



Resim 1: Kranial MRI göstermektedir ki her iki hemisferde, parieto-occipital bölgede daha çok telafuz edilen kortikal sulkus sayısı ve derinliği ile beyaz cevher hacmi azalmıştır.

gevşek olduğu, morarma ve idrar inkontinansının eşlik ettiği jeneralize nöbet öyküsü olmuş. Bir aylık aralıklarla benzer nöbetlerin "uyanıkken" tekrar etmesi üzerine hastaya karbamazepin (KBZ) 200mg tb 2x1 başlanmış. Altı aylık bir dönem nöbeti olmayan hastanın bir yıl sonra ilaĉ kullanımının aksatılması ile başladığı ifade edilen 1-2 haftalık aralıklarla tekrar benzer nöbetleri devam etmiş. KBZ tedavisine, Fenitoin tablet eklenmiş fakat dişeti hipertrofisi nedeni ile 1 yıl sonra ilaĉ kesilmek zorunda kalınmış ve Topiramate 100mg/gün eklenmiş. Bu kombinasyonla hastanın jeneralize nöbetleri 1-2 ayda bir olmaya başlamış. Son 3 yıldır ise aynı gün iĉerisinde defalarca kez tekrarlayabilen, özellikle sabah saatlerinde olan, omuz ve kollarda miyokloniler, sekonder jeneralize nöbetler ve absanslar da tabloya eklenmiş.

Beyin manyetik görüntülemede (MRI) paryetokoksipital bölgelerde daha belirgin olmak üzere her iki hemisferde simetrik olarak kortikal sulkusların sayısında ve derinliğinde, beyaz cevher volümünde azalmanın varlığı görüldü (Resim 1).

Video-Elektroensefalografi (EEG) monitorizasyonda iktal kayıt elde edilmez iken interiktal EEG'de her iki hemisferde senkron veya asenkron olabilen hemisfer arka bölgelerinde belirgin delta yavaş dalga aktiviteleri, jeneralize diken-yavaş dalgalar ve sağ hemisfer arka bölgelerinde belirgin asenkron diken ve keskin dalga deşarjları, bilateral paryetokoksipital keskin konturlu hızlı alfa ritimleri izlendi.

Tedaviden kısmen yarar gören hastanın halen sekonder jeneralize, jeneralize, miyoklonik ve absans tipi nöbetlerinin ara ara olduğu, tedavinin aksatılması durumunda ise tüm nöbet tiplerinde belirgin artış olduğu bilinmektedir.

TARTIşMA

Lizensefali, agiri ve pakigiri terimleri bu anormalliklerin birbirlerinden ayırımındaki kararlaştırılmış tanı kriterlerinin olmaması nedeni ile birbirlerinin yerine kullanılmaktadır. Son yıllarda lizensefalinin birkaĉ farklı tipi tanımlanmış ve buna bağlı olarak ayrıntılı derecelendirme sistemi geliştirilmiştir. Klasik (komplet/tip1) lizensefali, beyin yüzeyinin büyük bir kısmının neredeyse tamamının girus ve sulkuslardan yoksun

olması (agiri) anlamında kullanılmaktadır. Klasik lizensefaliye korteks normal kortekse göre daha kalındır ve kalınlığı 10-20mm'ye ulaşabilmektedir. İnsidansının 11.7/1 milyon doğumda olduğu tahmin edilmektedir. En erken tanı alan kortikal displazi grubudur ve hastaların %62.5 yaşamın ilk yıllarında tanı almaktadır. Tanıyı sağlayan ilk başvuru şikayetleri sıklıkla mikrosefali, epileptik nöbetler ve ağır mental-motor gelişme geriliğidir (5).

Son terminolojide inkomplet (kaldırım taşı/tip2) lizensefali ise korteksin yanında beynin birĉok alanında kaldırım taşı kompleksleri, agiri, pakigiri ve polimikrogiriye benzeyebilen farklı alanlarda etkilenmiş giruslar, beyaz cevherde dismiyelinizasyon, beyin sapı hipoplazisi, ventrikülomegali ve sıklıkla hidrosefalinin varlığı olarak tanımlanmaktadır (6). Kolobom, retinal displazi, retinal ayrılmalar ve optik sinir hipoplazisi gibi göz anormallikleri daha siktir (7). Epileptik nöbetler daha az sıklıkta görülmesine rağmen daha ağır seyretmektedir. Neden ağır seyrettiği ise halen bilinmemektedir.

Elektro-klinik bulgular sıklıkla tonik veya atonik, basit veya kompleks parsiyel nöbetler şeklinindedir. Bizim vakamızda literatrdekilere ek olarak miyoklonik ve absans tipi nöbetlerinde yıllar sonra bu tabloya eklenmesi dikkat ĉekicidir.

Ferri ve arkadaşları (8) mental retarde ve epilepsisi olan MRI'larında temporo-paryetokoksipital bölgede simetrik agiri ve pakigirisi, polimikrogirik paryetal korteks ve genişlemiş oksipital hornları olan iki kardeşi raporladılar. Hastaların nöbetleri yaşamın 2. yılında başlayan direnĉli, sık görülen, gövdede ve üst ekstremiteelerde lokalize, ani bařlangıĉlı bazen yere düşmelerine neden olan flexion spazmları şeklindeydi. EEG'de özellikle posteriorda 20-24Hz'lik paroksizmal hızlı aktivite ve uyku sırasında bir hastada 14Hz'yi aşan yüksek amplitüdü keskin ve yavaş dalga paroksizmleri şeklinde bizim vakamızda da ortaya konulan benzer aktivite izlendi. Jeneralize agiri-pakigirili hastalarda EEG'de alfa benzeri aktivite, hızlı ritimler, yavaş zemin aktivitesi, fokal anormallikler tarif edilmiştir.

Klasik lizensefaliye MRI'da 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. Pakigirik olanlar 8-12mm'lik kalınlığa sahip iken agirik olanlar 11-20mm'lik kalınlığa sahiptirler. Agirik ve pakigirik bölgeler diffüz olabileceği gibi agiri sık olarak parieto-okspital bölgelerde, pakigirik alanlar ise sıklıkla frontal ve temporal bölgelerde görülebilmektedir (9).

Pakigiri-agirili hastaların çoğunda posterior bölgelerde anterior bölgelere göre daha çok ve daha ciddi giral anormalliklere rastlanmaktadır. İzole lizensefalilerdeki beyin malformasyonları daha ciddidir. Son zamanlarda izole lizensefali ile ilişkili 17p13.3 de lokalize LISI (PAFAH1B1) ve Xq22.3-q23 de lokalize XLIS (DCX) olmak üzere iki ayrı gen mutasyonu tanımlanmıştır. Bu lezyonların patogeneğinde vasküler kaynaklardaki anormallikler ve posterior serebral arter tarafından beslenen bölgelerdeki hacim anormallikleri yer almaktadır. Bu posterior-anterior gradient daha çok 17P13.3 de lokalize LISI mutasyonuna sekonder

lizensefalilerle karakterizedir. Daha az hastada gözlenen ters yani anterior-posterior gradient, Xq22.3-q23'de lokalize XLIS mutasyonu ile karakterizedir (10).

Miller-Dieker sendromu (MDS) ise; izole lizensefali, hafif bitemporal çöküklük ve küçük çenenin eşlik ettiği kranyofasial değişikliklerle karakterize bir sendromdur. MDS'da uyanıklık EEG'sinde yaygın alfa ve beta aktivitesi ve yüksek amplitüdü tipik olmayan yaygın teta ve delta burst dalgaları izlenirken; uyku sırasında gözlenen daha hızlı aktivite, daha yaygın ve devamlıdır (11).

Sonuç olarak; mental retarde, hafif motor defisiti ve dirençli epileptik nöbetleri olan hastalarda interiktal EEG'de özellikle posterior bölgelerde fokal epileptiform anormallikler, diffüz çoklu-diken dalga paroksizmlerimleri ve iktal diffuz 10-11Hz aktivite görüldüğünde etiolojide bilateral parieto-okspital agiri-pakigiri varlığının olabileceği akla gelmelidir.

KAYNAKLAR

- Whiting S, Duchowny M. Clinical spectrum of cortical dysplasia in childhood: diagnosis and treatment issues. *J Child Neurol* 1999; 14:759-771. [\[CrossRef\]](#)
- Kuzniecky RI, Barkovich AJ. Malformations of cortical development and epilepsy. *Brain Dev* 2001; 23:2-11. [\[CrossRef\]](#)
- Guerrini RE, Parrini E. Neuronal migration disorders. *Neurobiol Dis* 2010; 38:154-166. [\[CrossRef\]](#)
- Güngör S, Yalınzoğlu D, Topçu M. Kortikal gelişimsel malformasyonlar. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007; 50:210-225.
- Dobyns WB, Truwit CL, Ross ME, Matsumoto N, Pilz DT, Ledbetter DH, Gleeson JG, Walsh CA, Barkovich AJ. Differences in the gyral pattern distinguish chromosome 17-linked and X-linked lissencephaly. *Neurology* 1999; 53:270-277. [\[CrossRef\]](#)
- Koehn MA, Duchowny M. Preoperative clinical evaluation and noninvasive electroencephalogram in cortical dysplasia. *Neurosurg Clin N Am* 2002; 13:35-39. [\[CrossRef\]](#)
- Nabi NU, Mezer E, Blaser SI, Levin AA, Buncic JR. Ocular findings in lissencephaly. *J AAPOS* 2003; 7:178-184. [\[CrossRef\]](#)
- Ferrie CD, Jackson GD, Giannakodimos S, Panayiotopoulos CP. Posterior agyria-pachygyria with polymicrogyria: evidence for an inherited neuronal migration disorder. *Neurology* 1995; 45:150-153. [\[CrossRef\]](#)
- Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. Classification system for malformations of cortical development: update 2001. *Neurology* 2001; 57: 2168-2178. [\[CrossRef\]](#)
- Pilz DT, Kuc J, Matsumoto N, Bodurtha J, Bernadi B, Tassinari CA, Dobyns WB, Ledbetter DH. Subcortical band heterotopia in rare affected males can be caused by missense mutations in DCX (XLIS) or LIST. *Hum Mol Genet* 1999; 8:1757-1760. [\[CrossRef\]](#)
- de Rijk-van Andel JF, Arts WF, de Weerd AW. EEG and evoked potentials in a series of 21 patients with lissencephaly type 1. *Neuropediatrics* 1992; 23:4-9. [\[CrossRef\]](#)