

Periventriküler Nodüler Heterotopi ve Psödotal temporal Epilepsi / Pseudotemporal Epilepsy with Periventricular Nodular Heterotopia

Aysun Ünal, Serap Saygı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı ANKARA

ABSTRACT

Pseudotemporal Epilepsy with Periventricular Nodular Heterotopia

Scientific background: Periventricular nodular heterotopia (PNH) that is one of the subgroups of neuronal migration disorders is associated with intractable epilepsy. However the etiopathogenesis of seizures in PNH patients are still unclear. Heterotopias are not involved in the epileptic network, alone. A complex relation between nodules, hippocampus and neocortex has been reported as the cause.

Case: A 20 year-old male patient with intractable seizures is presented with ictal and interictal EEG findings compatible with right temporal lobe seizure. Although his first MRI was reported as hyperintensity in right hippocampus, repeated MRI examination according to epilepsy protocol revealed bilateral PNH, with no signal change in hippocampus.

Conclusion: The aim of this case report is to discuss the importance of PNH in the differential diagnosis of intractable seizures, and to mention that neurologists and radiologists can easily miss these lesions, if the walls of ventricles are not checked carefully.

Key words: nodular heterotopia, cortical displasia, temporal epilepsy

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Serap Saygı
Nöroloji A.D, Tıp Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, 06100, Ankara
Faks: 0312 309 34 51 Tel: 0312 305 18 06 ssaygi@hacettepe.edu.tr

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 11.10.2005
Revizyon İstenme Tarihi/Sent for revision: 19.10.2005
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 02.02.2006

ÖZET

Bilimsel zemin: Nöronal migrasyon bozukluklarından biri olan periventriküler nodüler heterotopi (PNH) olgularında nöbet etyopatogenezi net olarak bilinmemektedir. Epileptik aktivitenin birebir heterotopik gri maddeden kaynaklanmadığı, nöbetlerin ortaya çıkışında heterotopik gri madde, neokorteks ve hipokampus arasındaki karmaşık bir ilişkinin rol oynadığı düşünülmektedir.

Olgu: Bu çalışmada 20 yaşında, ilaca dirençli nöbetleri olan, nöbet semiyolojisi, iktal ve interiktal EEG incelemeleri sağ temporal lob kaynaklı nöbetler ile uyumlu bulunan bir erkek hasta sunulmuştur. Olgunun daha önce yapılmış olan beyin MRG incelemesi sağ hipokampusta sinyal artışı olarak rapor edilmişti. Yatışı sırasında yinelenen, epilepsi protokollü ile çekimi yapılan, ayrıntılı beyin MRG incelemesinde bilateral PNH tespit edildi.

İzlenim: İlaça dirençli nöbetlerin, özellikle de temporal nöbetlerin ayırıcı tanısında çok nadir görülen PNH tanısı akla gelmeli ve ileri görüntüleme yöntemleri ile ventrikül duvarları ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Nodüler heterotopi, kortikal displazi, temporal epilepsi

GİRİŞ

Nodüler heterotopiler yerleşim yerlerine göre subkortikal nodüler heterotopiler (SNH) ve periventriküler nodüler heterotopiler (PNH) olarak iki gruba ayrılırlar. SNH gri madde kitlelerinin göç yollarının üzerinde dağınık olarak yerleşmesi, PNH ise heterotopik gri maddenin ventrikül duvarlarında subependimal yerleşimi ile karakterizedir. Genel populasyonda ve epilepsi hastalarında PNH prevalansı net olarak bilinmemektedir. 1994 yılında Raymond ve arkadaşları erişkin epilepsi hastalarının %20'sinde kortikal displazi, bunların da %2 sinde nodüler heterotopi (SNH ve PNH toplamı olmak üzere) saptamışlardır.¹ Orsi ve arkadaşları 2004 yılında PNH olgularının klinik özelliklerini sundukları çalışmalarında takip etmekte oldukları 120 kortikal displazi ve epilepsi olgusunun 16 sında (%13) PNH bildirmişlerdir.² Bildirilen oranların birbirinden farklılığındaki en önemli sebep görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile heterotopilerin daha iyi görüntülenebilir hale gelmesi ve daha iyi tanınıyor olması olabilir.

Lateral ventriküllerin subependimal tabakasında 7. haftada mitotik aktivite ortaya çıkar. Sekizinci gestasyonel haftada oluşan germinal matriksten radial glial hücreler yoluyla serebral korteksi oluşturmak üzere nöronal göç başlar.³ Kortekste göç sıralarına göre altı tabaka meydana gelir. En derin tabakayı oluşturan nöronlar göçe ilk başlayan nöronlardır. Bu programlanmış süreç 7-24. gestasyon haftaları arasında gerçekleşir.^{4,5} Bu süreç içerisinde ortaya çıkan enfeksiyonlar, toksinler ve kromozom mutasyonları serebral kortikal gelişim bozukluklarına neden olabilir.

Radial göçün durması ile nöronların anormal yerlerde yerleşmesine gri madde heterotopileri denir. Heterotopiler yerleşim yerlerine göre nodüler, laminar ve band heterotopiler olmak üzere üç gruba ayrılır. Laminar ve band heterotopiler bilateral ve yaygın heterotopilerdir ve sınırlandırılmış bir form olan nodüler heterotopilerden daha seyrek görülürler.^{3,4,5}

Modern görüntüleme yöntemlerinin kullanıma girmesinden önce heterotopik gri maddeler sadece otopsi çalışmalarında saptanılabiliyordu. Son on yılda nöro-

görüntüleme yöntemlerinin ve genetik incelemelerin daha ayrıntılı yapılabilmesi nöronal göç bozukluklarında patofizyolojik ve klinik bulguların anlaşılmasına yardımcı olmuştur. Dirençli epilepsi olgularının ayırıcı tanısında akla gelmesi ve görüntüleme yöntemleri ile özellikle incelenmesi gereken nodüler heterotopilerin ayırıcı tanıdaki önemini vurgulamak amacı ile bu çalışmada ilaca dirençli temporal lob epilepsisi tanısı alarak kliniğimize epilepsi cerrahisi için yönlendirilmiş olan bir PNH vakası sunulmuş ve tartışılmıştır.

Olgu Sunumu

20 yaşında erkek hasta ilaca dirençli temporal lob epilepsisi tanısı ile epilepsi ünitemize yönlendirilmişti. Öyküsünde 14 yaşında, "offf" sesi ve ardından inleme ve gülme benzeri vokalizasyon ile başlayan, şaşkınlık, anlamsız hareketler yapma, ellerde otomatizma ile devam eden, yaklaşık 1-1.5 dakika süreli nöbetlerinin başladığı öğrenildi. İkinci nöbetten sonra valproik asit 1000mg/gün tedavisi başlanan hastanın nöbet sıklığının 7-10 günde bir 10-15 kez/gün olmaya devam etmesi üzerine karbamazepin, lamotrijin ve topiramat tedavilerini kombine şekilde kullandığı öğrenildi. Tetkikleri sırasında yapılmış olan beyin MRG incelemesi sağ hipokampüste hafif sinyal değişikliği dışında normal rapor edilmişti. Aile ilaç tedavilerine rağmen nöbet şiddet, sıklık ve semiyolojik özelliklerinde farklılık olmadığını bildirdi.

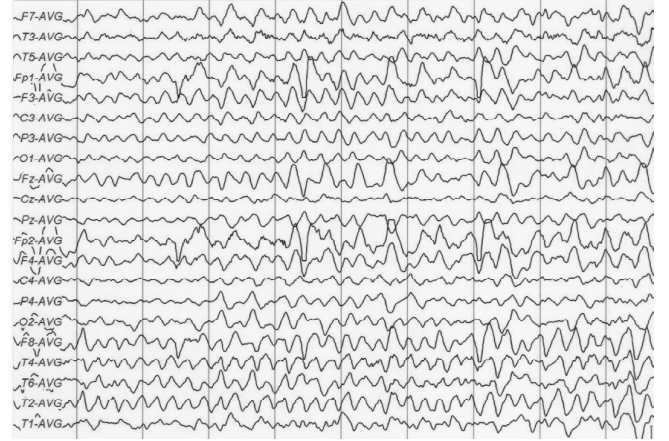
Özgeçmişinde miadında, hastanede, spontan vajinal yolla doğduğu, prenatal ve postnatal dönemde tıbbi bir sorun yaşanmadığı, mental-motor gelişim evrelerinin normal olduğu öğrenildi. Travma, enfeksiyon, ateşli havale öyküsü bildirilmedi. Soygeçmişinde anne babanın kardeş çocukları olduğu ve olgunun 2 kardeşinin (1 kız, 1 erkek) sağ ve sağlıklı olduğu öğrenildi. Ailede epilepsi veya başka bir nörolojik hastalık öyküsü yoktu. Fizik muayenede ve nörolojik muayenede patolojik özellik saptanmadı.

Rutin kan biyokimya incelemeleri, hemogram ve sedimentasyon değerleri normal sınırlarda saptandı. Hasta levatirasetam 2000mg, topiramat 100mg, karbamazepin 600mg tedavisi alırken yatırılarak 1



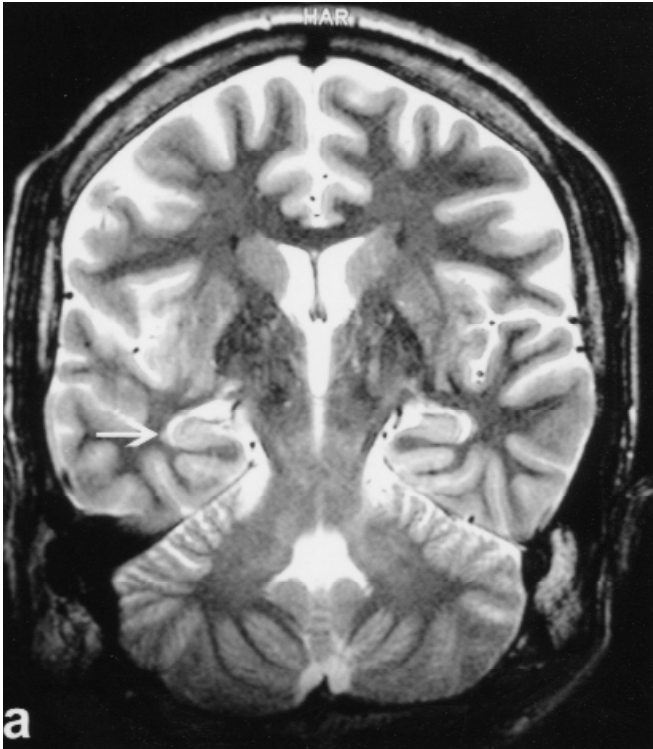
Resim 1. Uzun süreli video-EEG monitorizasyonda, interiktal EEG de zemin aktivitesinin 6-7 kez/sn teta frekansında yavaş dalgalardan oluştuğu, sağ temporal bölgede, 3-4sn süreli, 3 kez/sn delta frekansında yavaş dalga aktivitesinin paroksizmal olarak ortaya çıktığı gözlemlendi.

tam gün monitorize edildi ve yatışı sırasında beş nöbet kaydı yapıldı. İlk nöbet istirahat halinde iken "ufffff" sesi (yanaklarda şişme ve uzun ekspiryum ile birlikte, üfleme benzeri) ve kısa süreli inilti tarzı vokalizasyon sonrasında gözlerde açılma, şaşkın yüz ifadesi, sağ tarafa dönme, ardından gelişen sol elde postür ile karakterize idi. Ardından bir buçuk dakika süreli postiktal konfüzyon izlendi. İkinci nöbet benzer şekilde kaydedildi, postiktal taşikardi, bulantı-



Resim 2. İktal EEG incelemesinde sağ temporal bölgede başlayan yüksek amplitüdü 3-4 kez/sn ritmik delta frekansında yavaş dalga aktivitesinin aynı hemisfer ve karşı hemisfere yayılım gösterdiği ve temporal bölgelerde amplitüd asimetrisinin geliştiği gözlemlendi.

kusma gözlemlendi ve postiktal konfüzyon üç dakika sürdü. Üçüncü ve dördüncü nöbetlerin semiyolojisi birinci nöbet ile benzerdi. Beşinci nöbet istirahat halinde, uyanırken yine "uffff" lama ve ardından kesik kesik inilti tarzı vokalizasyon, gözlerde açılma, şaşkın yüz ifadesi, önce bacaklarda ardından sol elde gelişen otomatizma, anlamsız ses çıkarma şeklinde izlendi ve yaklaşık üç dakika sürdü. Postiktal sağ elle burun sıvazlama izlendi. Kaydedilen tüm nöbetler sırasında



Resim 3a-b. Beyin MR incelemesinde (a) koronal ve (b) aksiyal T2 kesitlerde bilateral periventriküler bölgelerde subependimal yerleşimli nodüler kitleler gözlemlenmektedir (PNH).

ışık refleksi negatif değerlendirildi ve sonrasında hasta şifre kelimeyi hatırlamadı. Aura tariflenmedi.

Interiktal EEG'de zemin aktivitesi 7-8 kez/sn teta frekansında yavaş dalgalardan oluşmaktaydı. Sağ temporal bölgede 1-2 kez/sn delta frekansında yavaş dalga paroksizmleri, keskin karakterli yavaş dalgalar ve zaman zaman yine sağ temporal bölgede 7-8 sn süreli intermittan ritmik delta aktivitesi gözlemlendi (Resim 1). İktal EEG'lerde önce sağ temporal bölgede yüksek amplitüdü 3-4 kez/sn ritmik delta frekansında yavaş dalga aktivitesinin ortaya çıktığı, temporal bölgelerde amplitüd asimetrisinin geliştiği ve sağ temporal bölgede amplitüdün sol temporal bölgeye göre %50 den daha fazla yüksek olduğu, 3-4 kez/sn delta aktivitesinin 3-6 sn içerisinde aynı hemisfer ve karşı hemisfere yayılım gösterdiği izlendi (Resim 2). Elektrografik olarak nöbetler 60 ile 86 sn arasında sürdü. 3.Tesla, 1.5mm kesitli beyin MRG incelemesinde bilateral hipokampusların normal boyutlarda olduğu ve sinyal intensite değişikliği olmadığı, ancak periventriküler subependimal bölgelerde sınırlandırılmış nodüler kitlelerin var olduğu gözlemlendi (Resim 3a-b).

TARTIŞMA

20 yaşında ve 6 yıldır çeşitli antiepileptik ilaç kombinasyonlarına rağmen ayda 15-30 arasında nöbeti devam etmekte olan bu olguda nöbetlerin semiyolojik, iktal ve interiktal EEG özellikleri sağ temporal lob kaynaklı nöbetler ile uyumlu gözükmektedir. Olgunun aile öyküsünün, konjenital ve dismorfik bozukluklarının, mental-motor gelişim geriliğinin olmaması, nöbetlerin nedeni olarak ilk anda kortikal gelişimsel bozuklukları akla getirmemektedir. Bu olgu epilepsi hastalarında ayırıcı tanıda modern beyin görüntüleme yöntemlerinin gerekliliğini vurgulamak açısından da önem taşımaktadır. Diğer taraftan epilepsi hastalarında beyin görüntüleme yöntemleri incelenirken oldukça nadir görülen PNH akla gelmeli ve ventrikül duvarları özellikle incelenmelidir. Birinci dereceden anne-baba akrabalığının varlığı, X'e bağlı otozomal resesif geçiş ile anneden oğula geçişin olabileceği bildirilmiş olan PNH ön tanısını ayırıcı tanıda akla getirmelidir.⁶ Tüm kortikal malformasyonlarda olduğu gibi, PNH

hastalarında da mental-motor gelişim geriliği ve epilepsi en temel klinik bulgularıdır. Nöbetler hayatın erken yaşlarında başlayabileceği gibi, ikinci veya üçüncü dekatta da başlayabilir, genellikle çoklu ilaç tedavisine dirençlidir ve sıklığı değişkendir. Mental retardasyon hafiften ağır dereceye kadar çeşitli düzeylerde bildirilmiştir. Nörolojik defisit ve dismorfik özellikler nadiren gözlenir.^{2,7,8} Nöbetler jeneralize ya da fokal özellikli olabilir, sıklıkla bu çalışmada sunduğumuz olguda olduğu gibi mezial ya da neokortikal temporal ve parieto-okspital özellikli nöbetler bildirilmiştir.⁹⁻¹¹

Modern yüksek rezolüsyonlu görüntüleme incelemelerinde ince kesitler ve volümetrik yöntemler kullanılarak nodüler heterotopilerin makroskopik özellikleri hakkında daha fazla bilgi edinilebilmektedir. Buna rağmen cerrahi yöntemlerin nodüler heterotopilere bağlı epilepsi tedavisinde çok ta etkin olmadığına gösterilmesi ve otopsi çalışmalarının çok az olması nedeni ile yapısal ve mikroskopik özellikleri hakkında halen yeterli bilgi yoktur.¹¹ Göçe başlayan nöronun yola çıktığı germinal matriks bölgesi ile serebral kortekste oluşturduğu katman arasında doğrudan bir ilişki olduğu bildirilmiştir.^{10,11} Derin elektrotlar ile yapılan çalışmalar ve immunhistokimyasal çalışmalar oldukça azdır ve halen nodüller ile korteks arasındaki fonksiyonel ilişkinin epileptogenezdeki önemi ile ilgili cevaplanması gereken birçok soru vardır.^{9,12}

Raymonde ve arkadaşları 1994 yılında hipokampal skleroz olgularının %15'inde ilişkili nodüler heterotopi (PNH+SNH) saptamışlardır.¹ Hannan ve arkadaşları 2005 yılında 4 hastanın patolojik incelemelerini sundukları çalışmalarında nodüler heterotopilerin ektranodüler bölgeler ile bağlantılarının olduğunu immunhistokimyasal yöntemler ile göstermişlerdir.¹¹ Aghakhani ve arkadaşları epileptogenezde heterotopik gri maddenin rolünü araştırmak amacı ile ilaca dirençli nöbetleri olan sekiz periventriküler nodüler heterotopi olgusunda stereoensefalografi kayıtlamaları yapmışlardır.¹⁰ Olguların beşinde iktal semiyolojinin temporal lob, ikisinde posterior temporo-okspital lob ve birinde oksipital lob epilepsisi ile uyumlu olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak yapılan kayıtlamalarda interiktal diken aktivitesinin 3 hastada ektopik gri maddede, 5 hastada nodülleri çevreleyen kortekste, 8 hastada (tüm hastalar) mezial temporal ya-

pılarda gözleendiği, nöbet sırasında 6 hastada en az bir nodülle birlikte çevre kortikal doku ve mesial temporal yapılarda, 2 hastada sadece mezial temporal yapılarda aktivasyon gözleendiği bildirilmiştir. Bu çalışmada epileptik aktivitenin birebir heterotopik gri maddeden kaynaklanmadığı, nöbetlerin ortaya çıkışında nodüller, neokorteks ve hipokampus arasındaki karmaşık bir ilişkinin rol oynadığı ve neokorteks ve hipokampusun nöbetlerin oluşumunda provokatör ya da jeneratör rolünü üstlendiği özellikle vurgulanmıştır.¹¹

Günümüzde hipokampal ve amigdala atrofisi olan ya da temporal lezyonu bulunan hastalar, yapılan çalışmalarda sonuçları 'çok iyi' olarak bildirilmiş cerrahi yöntemlerle tedavi edilebilmektedir.¹³ Buna rağmen yapısal lezyonu ya da mezial temporal atrofisi olmayan bir grup hastada, cerrahiden fayda görebilmeleri için gerekli olan epileptojenik alanın saptanması oldukça güçtür. 2005 yılında Tassi ve arkadaşları 10 nodüler heterotopi hastasında, ayrıntılı elektrofizyolojik ve görüntüleme yöntemleri sonrasında yapılan cerrahi girişimlerde, en olumsuz sonuçların bilateral nodüler heterotopi hastalarında gözleendiğini bildirmişlerdir.¹⁴ Nöbet sıklığını azaltmak ya da nöbetleri durdurmak amacı ile az sayıda da olsa yapılmış çalışmalarda yüz güldürücü sonuçlar elde edilememiştir.^{15,16} Dubeau ve arkadaşları 1995 yılında 10 olgunun sadece unilateral nodülleri bulunan ikisinde olumlu sonuç bildirmişlerdir,¹⁵ Li ve arkadaşları da bilateral lokalizasyonun olumsuz prognozla ilişkisini vurgulamışlardır.¹⁶ Üç çalışmada da yazarlar nodüler heterotopi olgularında temporal lobu nöbetlerin kaynağı olarak gösteren klinik ve elektroensefalografik bulguların yanıltıcı olduğunu bildirmişlerdir.

Temporal lob epileptojenik olabilecek bir grup anatomik yapıyı içerir. Ekstratemporal bölgelerden kaynaklanan epileptojenik desarjlar, skalp elektrotları ile kaydedildikleri temporal bölgeye yayılabilirler. Falconer frontal, Palmi- ni ve arkadaşları oksipital, Isnard ve arkadaşları insula, Andermann ve arkadaşları ise parietal başlangıçlı bu tür nöbetleri bildirmişlerdir.^{17,18,19} Bu çalışmada sunduğumuz olgu da Andermann'ın vurguladığı ekstratemporal kaynaklı psödotal temporal nöbetler için iyi bir örnektir. Sonuç olarak; klinik ve elektrofizyolojik incelemeleri temporal lob epilepsisi ile uyumlu gözükten hastalar-

da, ayırıcı tanıda nodüler heterotopi başta olmak üzere nöronal göç bozuklukları akla gelmeli ve ince kesitli ve yüksek rezolusyonlu beyin görüntüleme yöntemleri ile periventriküler bölge özellikle incelenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Raymond AA, Fish DR, Stevens JM, Sisodiya SM, Alsanjari N, Shorvon SD. Subependymal heterotopia: a distinct neuronal migration disorder associated with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:1195-1202.
2. D'Orsi G, Tinuper P, Bisulli F, Zaniboni A, Bernardi B, Rubboli G, Riva R, Michelucci R, Volpi L. Clinical features and long term outcome of epilepsy in periventricular nodular heterotopia. Simple compared with plus forms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 873-878.
3. Pearlman AL, Faust PL, Hatten ME, Brunstrom JE. New directions for neuronal migration. *Current opinion in Neurobiology* 1998; 8(1): 845-854
4. Pilz D, Stoodley N, Golden JA. Neuronal migration, cerebral cortical development, and cerebral cortical anomalies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002 Jan; 61(1):1-11.
5. Guerrini R. Genetic malformations of the cerebral cortex and epilepsy. *Epilepsia* 2005 46 (suppl 1):32-37.
6. Sheen VL, Topcu M, Berkovic S, Yalnizoglu D, Blatt I, Bodell A, Hill RS, Ganesh VS, Cherry TJ, Shugart YY, Walsh CA. Autosomal recessive form of periventricular heterotopia. *Neurology* 2003 8;60(7):1108-1112.
7. Huttenlocher PR, Taravath S, Mojtahedi S. Periventricular heterotopia and epilepsy. *Neurology* 1994 Jan; 44(1):51-55.
8. Spalice A, Taddeucci G, Perla FM, Pascali MP, Iannetti P. Periventricular nodular heterotopia: report of a pediatric series. *J Child Neurol* 2002; 17(4):300-304.
9. Kothare SV, VanLandingham K, Armon C, Luther JS, Friedman A, Radtke RA. Seizure onset from periventricular nodular heterotopias: depth-electrode study. *Neurology* 1998 ;51(6):1723-1727.
10. Battaglia G, Granata T, Farina L, D'Incerti L, Franceschetti S, Avanzini G. Periventricular nodular heterotopia: epileptogenic findings. *Epilepsia* 1997; 38(11):1173-1182.
11. Aghakhani Y, Kinay D, Gotman J, Soualmi L, Andermann F, Oliver A, Dubeau F. The role of periventricular nodular heterotopia in epileptogenesis. *Brain* 2005 ; 128 : 641-651.
12. Hannan AJ, Servotte S, Katsnelson A, Sisodiya S, Blakemore C, Squier M, Molnar Z. Characterization of nodular heterotopia in children. *Brain* 1999 ; 122 : 219-238.
13. Wieser HG, Engel J, Williamson PD, Babb JL, Gloor P : Surgically remediable temporal lobe syndromes. In surgical treatment of the Epilepsies (Ed : Engel J), Raven Press, New York, 1993 ; pp :49-63
14. Tassi L, Colombo N, Cossu M, Mai R, Francione S, Russo GL, Galli C, Bramerio M, Battaglia G, Garbelli R, Meroni A, Spreafico R. *Brain* 2005 ; 128 : 321-337.
15. Dubeau F, Tampieri D, Lee N, Andermann E, Carpenter S, Leblanc R, et al. Periventricular and subcortical nodular heterotopia. A study of 33 patients. *Brain* 1995 ; 118 : 1273-1287.
16. Li LM, Dubeau F, Andermann F, Fish DR, Watson C, Cascino GD et al. Periventricular nodular heterotopia and intractable temporal lobe epilepsy : poor outcome after temporal lobe resection. *Ann Neurol* 1997 ; 41 : 662-668.
17. Andermann F. Pseudotemporal vs neocortical temporal epilepsy. *Neurology* 2003 ; 61 : 732-733.
18. Palmi- ni A, Andermann F, Dubeau F, et al. Occipitotemporal epilepsies : evaluation of selected patients requiring depth electrodes studies and rationale for surgical approaches. *Epilepsia* 1993 ; 34 : 84-96
19. Isnard J, Guenot M, Ostrowsky K, Sindou M, Manguiere F. The role of the insular cortex in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000 ; 48 : 614-623.