

# KORTİKAL DİSGENEZİS: KLİNİK, ELEKTROGRAFIK, RADYOLOJİK VE HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

D. Türkdoğan\*, M. M. Özek\*, Ö. Kurtkaya\*, S. Zaimoğlu\*, A. Dağçınar\*, Z. Yılmaz\*, A. Sav\*, M. N. Pamir\*

*Kortikal disgenenezis (KD), çocukluk çağı epilepsisinde, özellikle medikal tedaviye direnç geliştiren olgularda önde gelen bir anomalidir. Medikal tedaviye dirençli nöbetleri ve/veya yer kaplayan lezyon nedeniyle opere edilen 10 (4 kız, 6 erkek, yaş 3-16) KD olgusunun klinik, elektrografik, radyolojik ve patolojik ve bilişsel özellikleri incelendi. Nöbetleri 2 gün-13 yıl arasında başlayan olguların 3'ünde fokal nörolojik bulgu belirlendi. 5 olguda hafif, orta derecede mental retardasyon/gelişim geriliği, 1 olguda ileri düzeyde gelişim geriliği saptandı. Magnetik rezonans görüntülemeye 7 olguda giral kalınlaşma ve T2 hiperintensitesi, 1 olguda hemimegalensefali ve 1 olguda kortikal tuber oluşumu vardı. Bir olguda oksipito-pariyetal polimikrogrfi ve karşı hemisfer periventriküler bölgede intensite artışı saptandı. Preoperatif EEG, 8 olguda radyolojik olarak saptanan fokal lezyon ile uyumlu idi. Nöbetlerin başlangıcından 0.9-12 yıl sonra opere edilen hastaların 7'sine peroperatuvar kortikografi yapıldı. Histopatolojik olarak tüm olgularda kortikal tabakalaşmada bozulma, 6 olguda ise ek olarak komşu dokuda düşük evreli tümör belirlendi. Cerrahi sonrası 1.5-4 yıl izlenen olguların 8'inde tam nöbet kontrolü sağlanırken, dual patolojisi olan 2 olguda kısmi kontrol sağlandı. Sonuç olarak, tümör rezeksiyonuna ek olarak, komşu dokuda kortikografi ile belirlenen epileptojen aktivitenin yoğun olduğu bölgelerin de çıkarımı nöbet kontrolünde önemlidir. Düşük evreli tümörler ve vasküler patolojiler ile KD birlikteliği, bu anomaliler arasında nedensel bir ilişkinin varlığını düşündürmektedir.*

**Anahtar sözcükler:** Kortikal displazi, gelişimsel vasküler anomaliler, tümör, dual patoloji

## **Cortical dysgenesis: Clinical, electrographic, radiological and histopathological findings**

*Cortical dysgenesis is one of the major pathologies in children with intractable epilepsy. We studied clinical, radiological and pathological features of 10 children (4 female, 6 male, aged 3 to 16 years) of cortical dysgenesis operated for intractable seizures and/or tumour. The age onset of the seizures were 2 days to 13 years. They were partial in 8 cases and generalised in 2 cases. We detected focal neurological signs in 3 cases. Five cases had mild or moderate developmental/mental retardation and 1 case had severe developmental retardation. Magnetic resonance imaging (MRI) demonstrated thickened gyri and increased T2 signal intensity in 7 cases, hemimegalencephaly in 1 case and cortical tuber in 1 case. One case had 2 distinct lesions; left occipito-parietal polymicrogia and left periventricular hyperintensity. Preoperative electroencephalography findings in 8 cases correlated to MRI abnormalities. The interval between the onset of seizures and surgery was 0.9 to 12 years. Peroperative corticography was done in 7 cases. Histopathological findings were cortical dyslamination in all cases, giant dysplastic neurons in 5 cases, neuronal heterotopia in 4 cases and 'balloon' cells in 2 cases. Additionally 6 cases had low grade tumours associated to cortical dysplasia. Follow-up period was 1.5-4 years. Seizure control was complete in 2 cases (Engel's outcome scale: Stage IA). The other 2 cases with dual pathology had partial seizure control (stage IIA and IVA). In conclusion, resection of the area displaying epileptogenic activity in addition to macroscopic lesion could be suggested to obtain a total or almost total seizure control in intractable patients. At that point the perplexing question comes up whether there is a casual relationship between cortical dysplasia and tumourogenesis.*

**Key Words:** Cortical dysgenesis, developmental vascular anomaly, tumour, dual pathology

Kortikal disgenenezis (KD), serebrum ve serebellum korteksinin oluşumu esnasında meydana gelen çeşitli anomalileri tanımlayan bir kavramdır. Nöroblast göçü ile bu göç esnasında veya daha sonra gerçekleşen

kortikal matürasyon ya da programlanmış hücre ölümü esnasında oluşan defektler, kortekste disgenetik bir malformasyona neden olabilir (19). KD içerdiği anomalilerin çeşitliliği yanısıra, patogenez ve etyolojik faktörler açısından da heterojendir. Korteksin oluşumu esnasındaki bir bozukluk, çeşitli disgenetik anomalilere neden olabilir; öte yandan bir anomali

\*. Pediatrik Epilepsi Cerrahisi Çalışma Gurubu, Marmara Üniversitesi Nörolojik Bilimler Enstitüsü, İstanbul

birden fazla sayıda mekanizma sonucu da oluşabilir (18). Disgenetik malformasyonların etyolojisinde endojen (genetik ve kromozom anomalileri) ve ekzojen (intraüterin infeksiyonlar, ilaç-toksin alımı, maternal kanama-hipertansiyon, vs) çeşitli nedenler sorumlu tutulmaktadır.

Kortikal gelişim esnasında çok çeşitli yapısal değişiklikler oluşabilir. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanıma girmesiyle, daha önceki dönemde sadece postmortem patolojik incelemelerle tanımlanan ve olgu sunularıyla sınırlı kalan anomalilerin çok çeşitli olduğu ortaya konmuştur. Bu çeşitlilikteki anomaliler için henüz kesinleşmiş bir sınıflandırma yoktur. Patoloji ya da radyoloji verilerine göre yapılan sınıflandırmalar da yeterli değildir. Son yıllarda histolojik bulgularla uyum gösteren ve MRG verilerine dayanan bir sınıflandırmanın klinik kullanımda yararlı olacağı savunulmaktadır (19,23).

KD tanımına uyan anomaliler, başlıca epilepsi, mental retardasyon ve serebral palsi klinik tablolarına sahiptirler. Epilepsi oluşturan yapısal anomaliler arasında KD ilk sıralarda yer alır. Klinik bulguların ağırlığı ile disgenetik korteksin boyutları arasında doğrudan bir ilişki vardır. İki taraflı ya da geniş dağılımı olan displastik lezyonlar yüksek oranda dirençli epilepsi ve status epileptikus nedenidir. Fokal displastik dokular için de bu risk olmakla beraber medikal tedavi ile kontrol altına alınabilen nöbetlere de neden olabilirler (1); hatta asemptomatik kalabilirler (3,10).

Son yıllarda medikal tedaviye dirençli epilepsi olgularında artan cerrahi girişimler sonucu displastik kortikal dokunun yanında, çeşitli konjenital tümörlerin (15,16) ve nadiren de vasküler patolojilerin (27,29) varlığı bildirilmektedir. Bu birliktelik (dual patoloji) disgenезis-tümörogenезis ilişkisinin aydınlatılması açısından önemli olabilir.

Bu çalışmada, kronik epilepsisi olan, medikal tedaviye dirençli nöbetleri ve/veya yer kaplayan lezyon nedeniyle opere edilen ve çoğunluğunda da dual patoloji saptanan KD olgularının klinik, radyolojik, patolojik ve nöropsikolojik özellikleri incelendi.

### **Materyal ve Metod:**

Kliniğimizde epilepsi cerrahisi yapılan 46 pediyatrik olgunun klinik, elektrofizyolojik, nöroradyolojik ve histopatolojik bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. Raymond ve ark (19) tarafından bildirilen sınıflandırma esas alınarak, radyolojik ve histopatolojik bulguları, 'kortikal disgenезis' tanımına uygun olan 10 olgu çalışmaya gürubuna alındı. Antiepileptik ilaç tedavisine direnç, literatürde pediyatrik epilepsi olguları için tanımlanmış kriterlere göre belirlendi (7).

Tüm olgulara rutin uyku-uyanıklık interiktal elektroensefalografi (EEG) kayıtları, ayrıca iki olguya uzun süreli video/EEG monitorizasyonu ile iktal kayıtlar yapıldı. Operasyon öncesi en son ve operasyon sonrası en yeni kayıtlar değerlendirilmeye alındı. EEG incelemeleri 10-20 sistemine göre yerleştirilen yüzeyel elektrodlarla bipolar ve referansiyel montajlar kullanılarak yapıldı. Yedi olguya rezeksiyon öncesi ve sonrası elektrokortikografi yapıldı.

MRG incelemelerinde sagittal planda SE T1, aksiyal planda FSE PD-T2 ve SE T1, koronal planda FSE T2 görüntüleri elde edildi.

Rezeksiyon materyali histopatolojik değerlendirme için %10'luk formalinle fikse edilerek parafine gömüldü. Hematoksilen eozin ile rutin boyama işlemlerinden geçirildi. Oligodendroglioma ve disembriyoplastik nöroepitelyal tümör (DNT) olgularındaki mikzoid zemini göstermek amacıyla periyodik asit şif/alsiyen mavi 2.5 boyası kullanıldı. Beş olguda dev displastik hücreleri göstermek için monoklonal antikolar ile immünhistokimya ve dismiyelinizasyon gözlenen bir olguda lüksol fast mavisini boyası uygulandı.

Nöropsikolojik değerlendirme, postoperatif dönemde, altı yaş ve üzerindeki olgularda Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği (WÇZÖ-R), altı yaşın altındaki olgularda ise Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE) kullanılarak yapıldı.

### **Bulgular:**

Olguların demografik verileri, tablo-1'de özetlenmiştir. On olgunun (6 erkek, 4 kız) yaşları 3 ile 16 yıl ve epileptik nöbetlerin başlangıcı 2 gün ile 13 yıl arasında değişmekteydi. Operasyon, nöbet başlangıcından 0.9-12 yıl sonra gerçekleştirilmişti (Tablo-1). Operasyon öncesi nöbet sıklığı 30 kez/gün (6 no.lu olgu) ile 3 kez/hafta (1 no.lu olgu) arasında değişmekteydi.

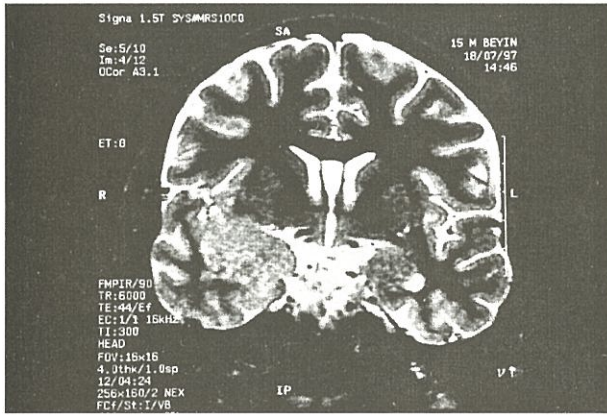
Operasyon öncesi ve sonrası nörolojik muayene 5 (1, 4, 8, 9 ve 10 no.lu) olguda normaldi. İkinci olguda rezeksiyon sonrası früst sağ fasiyel paralizi gözleendi. Üçüncü olguda ince motor beceriler yetersizdi. İki (5 ve 6 no.lu) olguda mikrosefali, üç (5, 6 ve 7 no.lu) olguda 1. motor nöron bulguları vardı.

Beşinci olgu postmatüre olarak mekonyum aspirasyonu ile doğmuş ve 1. hafta solunum güçlüğü-pnömotoraks nedeniyle solunum desteği almıştı. Birinci olgunun ailesinde idiyopatik jeneralize epilepsi öyküsü vardı. Diğer olguların pre-peri-postnatal dönem ve aile öyküleri negatif idi.

Operasyon öncesi 7 olguda fokal ve 1 olguda yay-

**Tablo-1:** Olguların histopatolojik verileri.

Olgu	Tümör	Tabakalaşma Bozukluğu	Kortikal Displazi		
			Dev displastik nöron	Heterotopi	Balon hücre
1		+	+	+	+
2	Oligodendrogliom, Evre II	+	-	+	-
3	Astrositom, Evre II	+	-	+	-
4	Gangliogliom, Evre I	+	+	+	-
5		+	-	-	-
6		+	+	+	-
7		+	+	-	+
8	DNT	+	-	-	-
9	Gangliogliom, Evre I	+	+	-	-
10	DNT	+	-	-	-

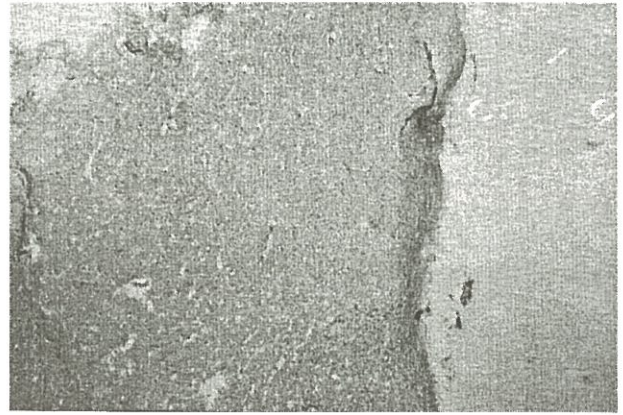


**Resim-1:** Kranial MR T2 ağırlıklı aksiyel kesitte sağ me-ziyal temporal lobda hacim artışı ve intensite değişikliği.

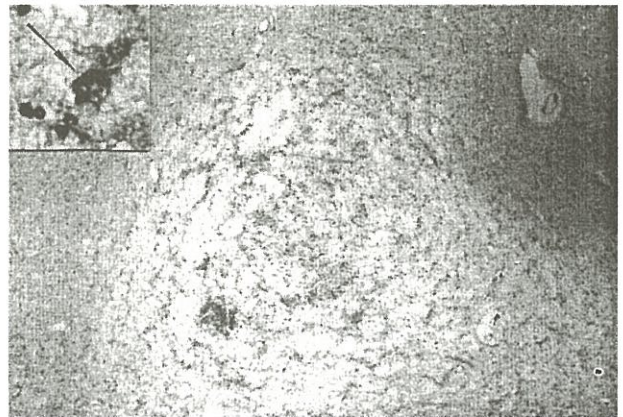
gın ve multifokal epileptojen aktivite vardı (Tablo-1). Bir olguda diffüz EEG anomalisi belirlendi. Operasyon sonrası 5 olguda fokal anomaliler kayboldu, 3 olguda bulgulara belirgin değişiklik olmaz iken, 1 olguda yaygın EEG anomalisi lokalize oldu, 1 olguda fokal anomaliye yaygın epileptojen aktivite eklendi.

Radyolojik olarak 8 olguda fokal giral kalınlaşma ve/veya T2 hiperintensitesi ve /veya kitle görünümü vardı (Tablo-1) (Resim-1). Bu olgulardan birinde (no. 7) kortikal tüber görünümü izlendi. Altıncı olgudaki bulgular hemimegalensefali ile uyumluydu. Bir olguda (no. 5) oksipito-pariyetal polimikrogrfi ve karşı hemisfer periventriküler bölgede intensite artışı saptandı.

Olguların 4'ünde (1, 4,7 ve 10 no.lu) yer kaplayan kitle, 2'sinde (5 ve 6 no.lu) medikal tedaviye dirençli nöbetler nedeniyle ve 4'ünde (2, 3, 8 ve 9 no.lu) her iki indikasyonla operasyon uygulandı. Cerrahi yöntem olarak 6 no.lu olguya hemisferektomi, 8 no.lu olguya anterior temporal lobektomi, 4 no.'lu olguya gi-



**Resim 2:** Serebral korteks dokusunda subpial alanda band şeklindeki hiperkromatik ancak hiposellüler görünümüne glia limitans izlenmektedir. Tüm korteks içinde tabaka I-VI ile uyumlu nöronal dizilim (dislaminasyon) seçilmemektedir (H.E. X40).



**Resim 3:** Büyük resim: x40 HE, Intrakortikal nodülde gevşek mikzoid stromada bulunan oligodendroglial ve astrositik hücreler ile içerisinde 'yüzen' nöronlar. Küçük resim: x400, Sinaptofizin immünohistokimyası, nodül içerisinde 'yüzen' nöronlarda sitoplazmik pozitivite (Ok).

**Tablo-2:** Olguların demografik, klinik, EEG ve MRG bulguları.

Olgu Cins	Nöbet başlangıç yaşı/Op <sup>3</sup> .yaşı/postop izlem (yıl)	Bilgisel Yetiler Gelişim	Nöbet şekli	AEİ	EEG Bulguları		MRG Bulguları
					Preop	Postop	
1/E	9/11/2	&Söz:93, +Per:92, Tüm:92	Basit absans	Valproat	Sağ-sol ön temporal diken	Sağ frontal, temporal, yaygın diken	Sağ serebellum ön-ortada T1 izointens, T2 hiperintens lezyon, *K(-)
2/E	12 (gün)/2.3/1	% 30↓	Basit parsiyel	Fenitoin	N	N	Sağ hipokampus-parahipokampusda küçük lezyon, K (+)
3/E	3/15/1	Söz: 63 (63), Per:57 (58), Tüm:57 (58) [Preop,(postop)]	Kompleks parsiyel	Lamotrijin Pirimidon	Sağ ön-orta diken ve yavaşlama	N	Sağ üst temp. girus, entorinal korteks ve amigdalede hacim artışı, T2 hiperintensitesi, K(+)
4/E	12/13/1.75	Söz:114, Per:113, Tüm:114	Basit parsiyel	Karbamazepin Vigabatrin	Sol frontal diken	Sol frontal diken ve yavaşlama	Sol orta-alt frontal girusda kalınlaşma içinde küçük nodüller kitle, K (+)
5/E	1/9/1.5	Orta derecede Mental Retardasyon,	Basit parsiyel	Karbamazepin Pirimidon	Yaygın, multipl diken, yaygın yavaşlama	Multipl diken, yaygın yavaşlama	Sol oksipito-parietal kort. subkort. ve giral daralma, sayıca artış, sinyal artışı, sağ periventriküller T2 hiperintensitesi
6/K	2 (gün)/1/2	% 30↓	Spazm	Valproat	Burst-süpresyon	Fokal	Sağ hemisfer büyük, korteks kalın ve geniş, giruslar düzleşmiş, orta hat yapıları sağa itilmiş
7/K	0.25/2/1.25	% 20-30 arasında	Basit, Komp.par. Sek. Jen.	Vigabatrin	Sol/sağ fronto-sentral, frontal diken, sol frontal yavaşlama	N	Sol üst-orta frontal ve fronta marjinal girusta kalınlaşma, T1 izo- ve T2 hiperintensitesi
8/K	3711/1.5	Söz:49, Per:59, Tüm:51	Kompleks parsiyel sek. Jen.	Lorazepam fenitoin	Sağ temporal diken ve yavaşlama	N	Sağ orta temporal girusda T1'de hipointens küçük alanlar
9/K	1.5/5/3	Söz:117, Per:145, Tüm:134	Basit Kompleks parsiyel	Karbamazepin	Sağ paryeto-oksipital diken	N	Sağ paryetal girusda kalınlaşma, T1 izo- ve T2 hiperintensitesi
10/E	2.25/2.5/0.75	% 30↓	Basit Kompleks parsiyel	Karbamazepin	Sağ temporal diken		

<sup>3</sup>Operasyon, \*Kontrast tutulumu, + Performans, & Sözel

rus rezeksiyonu, 5 no.lu olguya oksipito-parietal kortikosektomi, diğerlerine ise lezyon rezeksiyonu yapıldı. Yedi olguda rezeksiyon sınırları kortikografi ile belirlendi. Hiçbir olguda rezeksiyon sonrası kortikografide epileptojen aktivite izlenmedi.

Histopatolojik olarak olguların tümünde kortikal tabakalaşmada düzensizlik izlendi (Tablo-2) (Resim-2). Ayrıca 5 olguda dev displastik nöronlar, 4 olguda nöronal heterotopia ve 2 olguda "balon" hücreler saptandı. Altı olguda KD ile birlikte komşu dokuda düşük evreli tümör (2 olguda gangliogliom evre I, 1 olguda astrositom evre II, 1 olguda oligodendrogliom evre II ve 2 olguda DNT) belirlendi (Tablo-2) (Resim-3).

Nöropsikolojik değerlendirmede WÇZÖ-R uygulanan 5 olgunun zeka bölümlerinin 3 olguda normal ve üstü sınırlarda, 2 olguda ise hafif düzeyde geri olduğu izlendi. Bir olguya, değerlendirme sürecine uyum sağlayamadığı için test uygulanamadı. Klinik verilere göre bu olgunun zeka bölümünün orta derecede geri olduğu kanısına varıldı. AGTE uygulanan 6 yaşın altındaki 4 olgunun 1'i yaşlarına uygun düzeyde gelişim gösterirken, 2 olgunun gelişiminin hafif, 1 olgunun gelişiminin ise ileri düzeyde gerilik gösterdiği saptandı.

Postoperatif dönemde 0.75-3 yıl izlenen olgularda, antiepileptik ilaç sayı ya da dozunda 1 no.lu olgu

dışında değişiklik yapılmadı (Tablo-1). Bu olguda hiperventilasyon esnasında basit absans klinik ve elektrografik nöbet paterni izlendi. Daha önce kullanılan ve nöbet kontrolü sağlamayan karbamazepin kesilerek valproik asid tedavisine başlandı. Üçüncü haftadan itibaren nöbetler tamamen durdu. Diğer olguların 7'sinde (2, 3, 6, 7, 8, 9 ve 10 no.lu olgular) tam nöbet kontrolü sağlanırken (Engel prognoz ölçeğine göre evre IA) 4 no.lu olguda % 90'nın üzerinde nöbet kontrolü (evre IIA), 5 no.lu olguda ise % 60-90 arasında nöbet kontrolü (evre IVA) sağlandı. Ayrıca son iki olguda nöbet süresi de kısaldı.

### **Tartışma:**

Medikal tedaviye dirençli epilepsi etyolojisinde, özellikle erken çocukluk çağında gelişimsel anomaliler ön sıralarda yer alır. Erişkinlerden oluşan kronik epilepsi olgularında %25 oranında KD saptanmıştır (19). Prayson ve ark. (15), çocukları da içeren ve dirençli nöbetleri nedeniyle rezeksiyon yapılan 360 olguluk serilerinde 52 (%14) olguda KD belirlemiştir. Bizim serimizde de ise bu oran % 22 (10/46) idi.

Olgularımızın nöbet başlangıç yaşı geniş bir dağılım göstermektedir. Disgenetik anomaliler, erken süt çocukluğundan erişkin yaşa dek geniş bir zaman sürecinde bulgu verebilir (23). Bazen travma gibi epileptojenik bir olay sonrası nöbetler başlar. Epileptik nöbetlerin başlangıcı için spesifik bir yaş olmadığı gibi, belli bir nöbet türü ya da epileptik sendrom yoktur (13,19). Diffüz patolojilerde jeneralize, daha sınırlı lezyonlarda ise fokal nöbetler daha sık görülebilmektedir (25). Bizim serimizde de tek taraflı hemisferik tutulum olan olgumuzda jeneralize nöbet olarak spazmlar mevcut iken, fokal lezyonlarda parsiyel nöbetler izlenmekteydi. Birinci olgumuzda ise klinik ve elektrografik olarak belirlenen idiyopatik jeneralize epilepsi ile serebellar disgenenezis birlikteliği arasında nedensel bir ilişki varlığı hakkında yorum yapmak güçtür. Ancak genetik geçişli, aile öyküsü yüksek oranda pozitif olan idiyopatik jeneralize epileptik sendromlar ile disgenetik doku birlikteliği giderek artan oranda bildirilmektedir (5,10).

Genel olarak disgenetik lezyonun boyutu ve yerleşimi ile klinik bulguların ağırlığı arasında doğrudan bir ilişki olduğu düşünülmekle birlikte, epileptik nöbetlerin seyri ile lezyon boyutu arasında bir ilişki olmadığını savunan yazarlar da vardır (19,25). Nitekim MRG incelemesinde bulgusu olmayıp tedaviye dirençli epilepsi nedeniyle rezeksiyon yapılan hastalarda da histopatolojik olarak disgenenezis (mikrodisgenenezis, dentat fascia anomalileri gibi) belirlenmektedir. Bizim serimizde yenidoğan döneminde dirençli nöbetleri başlayan olgularımızın birinde tüm hemisferin

displastik tutulumu (hemimegalensefali) mevcuttu. Öte yandan bir başka olguda lezyon çok daha küçük olmakla beraber, nöbetler 2. haftada ortaya çıkmış ve kısa sürede medikal direnç gelişmiş idi.

Epilepsi klinik bulguları ve prognozu ile ilişkilendirilen bir diğer özellik de lezyon lokalizasyonudur. Ekstratemporal kortikal displazi olgularında nöbet başlangıç yaşı, temporal lob yerleşimli lezyonlara göre daha erken yaşta olup nöbet sıklığı daha fazladır. Bu olgularda cerrahi sonrası nöbet prognozu daha kötü olarak bulunmuştur (28). Oysa bizim serimizde üç olguda temporal lezyon vardı; ilk nöbetler, 1 olguda 12 günlük, diğer ikisinde 3 yaşında başlamıştı. Nöbet sıklığı açısından lezyon yerleşimi bir fark doğurmamakla birlikte, rezeksiyon sonrası temporal KD olgularında nöbetler tamamen durmuş, elektrofizyolojik olarak çok iyi bir düzelme sağlanmıştır.

Fokal anomalisi olan 6 olgumuzun 3'ünde lezyon yerleşimi ile uygun lokalizasyonda epileptojen ve 1 olguda nonepileptiform EEG anomalisi vardı. Her iki hemisferde lezyonu olan olguda multipl ve yaygın epileptojen potansiyel saptandı. Fokal kortikal displazi ile tümörün birlikte olduğu bir olguda ise EEG bulgusu saptanmadı. Radyolojik olarak saptanan lezyon boyutu ve yerleşimi ile EEG bulgularının yaygınlığı arasında her zaman iyi bir ilişki gösterilememiştir (8, 17,19). Raymond ve ark. (19) fokal KD'li 60 olgunun 18'inde lezyon boyutuna uygun epileptiform anomali gözlemlemiştir. Dokuz olguda ise EEG anomalisi bildirilmemiştir.

KD anomalilerin görüntülenmesinde saptanan başlıca bulgular kalın, düzleşmiş kaba girus, gri-ak madde ayırımında azalma ve kortikal T2 sinyal intensite artışıdır (19,23). Olgularımızın tümünde bu bulguların en az biri mevcut idi. Ayrıca 4 olguda 3'ü heterojen yoğunlukta kitle görünümü olup kistik yapılar içermekteydi. Bu görünüm histopatolojik olarak gösterilen ilave tümöral oluşumlara aittir. Beşinci olguda ise polimikrogrik korteksin karşı tarafında ak madde izlenen periventriküler sinyal değişikliğinin, son trimestirin ilk dönemlerinde (ortalama 26-34. gestasyon haftaları arası) gelişen hipoksik-iskemik bir olaya sekonder olması mümkündür (14). Polimikrogri patogenezinde, erken fetal dönem etkenleri yanında, bazı olgularda majör migrasyon evresini izleyerek fetal 20. haftadan sonra oluşan perfüzyon anomalilerinin de etken olabileceği ileri sürülmüştür (20). KD ile vasküler anomalilerin birlikteliği çok az sayıda olguda bildirilmiştir. Bu olguların birinde fokal pakigri komşuluğunda konjenital damar anomalisi (27), diğerinde ise olgumuza benzer olarak periventriküler lökomalazi ile uzak bir alanda fokal kortikal displazi saptanmıştır (29). Bu veriler, disgenetik doku oluşu-

mu ile prenatal hipoksi-perfüzyon yetersizliği arasında nedensel bir ilişkiyi akla getirmektedir. Bazı kortikal displazilerin postnatal 1 yaşa dek süren geç migrasyon anomalileri ile ilgili olabileceği bildirilmiştir (22). Ayrıca nöronal farklılaşma ve/veya proliferasyon sonrası gelişim anomalileri de displazi patogenezinde rol alabilir (16). Olgumuzun öyküsünde perinatal döneme ait belirgin hipoksi-iskemi öyküsü vardı. Perinatal dönem sorunları geniş bir seride de oldukça yüksek oranda izlenmiştir (19). Ancak bu sürecin KD patogenezindeki yeri henüz belirgin değildir.

Histopatolojik olarak KD'nin başlıca bulgusu, korteksin normal 6 tabakalı yapısının bozulması ya/yada tabaka sayısının azalmasıdır. Bu bulguya ek olarak dev, polipoid 'displastik' nöronlar, nöron ve glial hücre arası anormal hücreler (balon hücre) ve/veya migrasyon evresinde kortekse ulaşamayan nöronlar (heterotopi) da saptanabilir (9). KD ile tümör birlikteliği bazı geniş örnekli çalışmalarda tesbit edilmiştir. Becker (4) 1500 pediyatrik tümör olgusu içeren serisinde % 20-25 oranında nöronal farklılaşma saptamıştır. Prayson ve ark. (15) dirençli epilepsisi olan 52 olgunun 13'ünde gangliogliom, DNT ve düşük evreli astrositoma eşlik eden displastik doku belirlediler. Olgularımızın 2'sinde düşük evreli gangliogliom, 2'sinde DNT ve 2'sinde düşük evreli glial tümörler bulunmuştur. Gangliogliomun içerdiği nöronal ve glial elementler kortikal displazilerin bazı formlarında da vardır (16). Bu tümörlerin düşük evreli grubunun atipik hamartamatöz lezyonlara veya kortikal displazi spektrumundaki lezyonlara (tümöral displazi) dahil olduğu öne sürülmüştür (5,16). Tümöral disgenезisin bir diğer örneği son yıllarda tanımlanan DNT'dir. Çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülen bu tümör, histolojik olarak displastik ve proliferatif özellikler gösterir. Çoğunlukla tümör ile kortikal displazi birlikte bulunmasına rağmen, bazı olgular tümör ile displazi arasında geçiş özelliğine sahiptir (6). Prayson ve ark (16), displastik dokudan glial tümör gelişiminin açıklanması zor bir ilişki olduğunu ve iki lezyonun birlikteliğinin tesadüfi de olabileceğini öne sürmüşlerdir. Nöronal tümörlerle birlikte displazi birlikteliği, gelişim esnasındaki etkenin malformatif ve/veya neoplazik gelişimi indüklediği düşünülmektedir. Bu iki anomalinin aynı patolojinin spektrumunda yer aldığı ve tümörlerin displastik bir kaynağı olabileceği öne sürülen bir diğer varsayımdır (5,16).

Olguların nöropsikolojik değerlendirmelerinde, bilişsel yetilerinin ve psikomotor gelişimlerinin normal-ileri düzey ile ileri derecede gerilik düzeyi arasında bir dağılım gösterdiği görülmüştür. Olgu sayımız sınırlı olmakla birlikte verilerimiz, nöbet başlangıç yaşı ve sıklığının bilişsel yetileri olumsuz yönde etkile-

diği izlenimini vermektedir. Erken yaşta başlayan nöbetlerin, beynin yapısal ve işlevsel organizasyonunda uzun süreli bozulmaya neden olarak bilişsel performansı etkilediği bilinmektedir (21).

KD olgularında cerrahi rezeksiyon sonrası nöbet kontrolündeki başarı sınırlıdır. Bunda en önemli etken, disgenetik dokunun sınırlarını kesin olarak belirlemedeki güçlülüdür. Yüzeysel EEG ve kortikografi ile saptanan epileptojenik zonun çıkarılan miktarı ile epilepsi prognozu arasında her zaman iyi bir ilişki bulunamamıştır (13). Çalışmamızda düşük evreli tümörlerle birlikteliği olan 5 olgunun 3'ünde elektrokortikografi ile uyumlu lezyon çıkarımı tam nöbet kontrolü sağlamıştır. Pek çok çalışmada tümör dokusunun bütünüyle çıkarımı ile iyi nöbet prognozu bildirilmiştir (12,24). Tümör-displazi birlikteliğindeki nöbet kontrolünde tümör çıkarımının daha önemli olduğu düşünülebilir. DNT saptanan olgumuzda kortikografi ile belirlenen ve radyolojik bulguları aşan geniş rezeksiyon yapılmış ve postop 2. yıl nöbetsiz tamamlanmıştır. Raymond ve ark. (19) 21 DNT olgusu içinde lobektomi yapılan olgularda, lezyonektomi yapılan olgularda sağlanamayan tam nöbet kontrolünü bildirmişlerdir. İyi bir nöbet kontrolü sağlanamayan vasküler lezyonlu olguda multifokal interiktal EEG bulgusu ve iki taraflı lezyon varlığı bu sonuçtan sorumlu olabilir.

Sonuç olarak; KD, klinik, radyolojik ve elektrokortikografik olarak değişik özellikler gösteren çeşitli gelişimsel anomalileri içerir. KD'nin tümör ya da vasküler anomalilerle birlikteliği patogenezinde birden fazla mekanizmanın, farklı gelişim dönemlerinde etkili olduğunu düşündürmektedir

## Kaynaklar

- 1- Ambrossetto G. Unilateral opercular macrogyria and benign childhood epilepsy with centrotemporal (rolandic) spikes: report of a case. *Epilepsia* 1992;33:499-503.
- 2- Armstrong DD. The neuropathology of temporal lobe epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52:433-443.
- 3- Barkovich AJ, Kjos BO. Nonlissencephalic cortical dysplasias: correlation of imaging findings with clinical deficits. *AJNR* 1992;13:85-103.
- 4- Becker LE. Central neuronal tumors in childhood: Relationship to dysplasia. *J Neuropath-Oncol* 1995;24:13-19.
- 5- Cavanagh JB. On certain small tumors encountered in the temporal lobe. *Brain* 1958;81:389-405.
- 6- Daumas-Duport C, Scheithauer BW, Chodkiewicz JP et al. Dysembryoblastic neuroepithelial tumor: a surgically curable tumor of young patients with intractable partial seizures. Report of thirty-nine cases. *Neurosurgery* 1988;23:545-556.

- 7- Gilman JT, Duchowny M, Jayakar P, Resnick TJ. Medical intractability in children evaluated for epilepsy surgery. *Neurology* 1994; 44:1341-1345.
- 8- Hirabayashi S, Binnie CD, Jonota I, Polkey CE. Surgical treatment of epilepsy due to cortical dysplasia : Clinical and EEG findings. *J Neurol Neurosurg Psychi.* 1993;56:765-770.
- 9- Kuzniecky R, Garcia JH, Faught E, Morawetz RB. Cortical dysplasia in temporal lobe epilepsy:magnetic resonance imaging correlations. *Ann Neurol* 1991;29:293-298.
- 10- Meekene HJ. Minimal developmental disturbances in epilepsy and MRI. In: Shorvon SD, Fish DR, Anderman F, Bydder G, Stefan H, editors. *Magnetic resonance scanning and epilepsy.* New York : Plum Press. 1994;127-136.
- 11- Meeneke HJ. Neuron density in the molecular layer of the frontal cortex in primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1985;26: 450-454.
- 12- Packer RJ, Sutton LN, Patel KM, et al. Seizure control following tumor surgery for childhood cortical low-grade glioms. *J Neurosurg* 1994;80:998-1003.
- 13- Palmini A, Andermann F, Olivier A, Tampieri D, Robitaille Y, Andermann E, et al. Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: results of surgical treatment. *Ann Neurol* 1991;30:750-757.
- 14- Pape KE, Wigglesworth JS. Hemorrhage, ischemia and the perinatal brain. *Clinics in Dev Med 69/70* London. William Heinemann Med Books 1979.
- 15- Prayson RA, Estes ML. Cortical dysplasia. A histopathologic study of 52 cases of partial lobectomy in patients with epilepsy. *Hum Pathol* 1995;26:493-500.
- 16- Prayson RA, Estes ML, Morris HH. Coexistence of neoplasia and cortical dysplasia in patients presenting with seizures. *Epilepsia* 1993 : 34 Suppl & : 138.
- 17- Qurik JA, Kendall B, Kingsley DPE, Body SG, Pitt MC. EEG features of cortical dysplasia in children. *Neuropediatrics.* 1993;24:193-199.
- 18- Rakic P. Defects of neuronal migration and the pathogenesis of cortical malformations. *Prog Brain Res.* 1988;73:15-37.
- 19- Raymond AA, Fish DR, Sisodiya SM, Alsanjari N, Stevens JM, Shorvon SD. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdygenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumour and dysgenesis of the archicortex in epileps: clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain.* 1995;118:629-660.
- 20- Richman D, Stewart R, Hutchinson J, Caviness V. Mechanical model of brain convolution development. *Science* 1975;189:18-21.
- 21- Rodin EA, Schmaltz S, Twitty G. Intellectual functions of patients with childhood-onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1986;28:25-33.
- 22- Sarnat HS. Disturbances of late neuronal migration in the perinatal period. *Am J Dis Child* 1987;141:969-980.
- 23- Shorvon S. MRI of cortical dysgenesis. *Epilepsia* 1997;38(suppl. 10):13-18.
- 24- Tran TA, Spencer SS, Javidan M, Pacia S, Marks D, Spencer DD. Significance of spikes recorded on intraoperative electrocorticography in patients with brain tumor and epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:1132-1139.
- 25- Watanabe K, Negoro T, Aso K, Maeda N, Ohki T, Hayakawa F, Kasahara K, Ito K, Kato T. Clinical, EEG, and positron emission tomography features of childhood-onset epilepsy with localized cortical dysplasia detected by magnetic resonance imaging. *J Epilepsy* 1994;7:108-116
- 27- Watanabe M, Tanaka TR, Takeda N, Ikuta F, Oyanagi K. Focal pacygria with unusual vascular anomaly. *Neuroradiology* 1990;32:237-240.
- 28- Wyllie E, Baumgartner C, Prayson R, Estes M, Comair Y, Kasolko J, Skibinski. The clinical spectrum of focal cortical dysplasia and epilepsy. *J Epilepsy.* 1994;4:303-312.
- 29- Wyllie E; Comair Y, Ruggieri P, Raja S, Prayson R. Epilepsy surgery in the setting of periventricular leukomalacia and focal cortical dysplasia. *Neurology* 1996;46:839-841.