

LİZENSEFALİ VE OTİZM: OLGU SUNUMU *

Gülçin BENBİR, Barış KORKMAZ

Background and Design.- Lissencephaly is one of the most severe developmental brain malformations caused by incomplete neuronal migration, and characterized by loss of the normal gyral patterns in the cerebral hemispheres, prominent disorganization of the cerebral cortical cytoarchitecture, and generally associated with profound neurologic deficits and epilepsy. Affected patients usually exhibit severe delay in cognitive development and refractory epileptic seizures. Neuronal migration anomalies are important in the differential etiological diagnosis of cognitive dysfunctions including symptomatic autism.

In this report, we present a case diagnosed as isolated diffuse lissencephaly, who admitted with the complaints of mental-motor retardation, and autistic disorder.

Benbir G, Korkmaz B. Autistic disorder, lissencephaly. Cerrahpaşa J Med 2005; 36: 49-54.

Lizensefali (“düz beyin”, “lissos” düz anlamında, ve “ensefalos” beyin anlamında), intrauterin beyin gelişimi sırasında nöronların oluştukları yerden göç etmeleri gereken noktaya göç edememeleri sonucu ortaya çıkan, girusların yokluğu yada eksik gelişimi ile şekillenen ağır gelişimsel nörolojik bir bozukluktur.¹⁻³ Korteks anormal derecede kalındır, sulkuslar kaybolur, ve 6 tabakalı korteksin yerini 2-4 tabakalı korteks alır.¹ Klasik lizensefali, lizensefali tip I, izole ortaya çıkmakta yada, Miller-Dieker sendromu, Norman-Roberts sendromu gibi ek anomaliler ile birlikte oluşmaktadır.^{4,5} Lizensefali başlıca dirençli epilepsi nöbetleri ve yavaş uykuda sürekli diken dalga aktivitesi gibi ağır epileptik sendromlar, ağır motor ve mental rötardasyona yol açar. Etiyolojik açıdan nöronal migrasyon anomalileri edinilmiş (Tablo I) yada genetik olabilmektedir.⁶

Çocukluk çağının oldukça sık rastlanan gelişimsel bir hastalığı olan ve etiyopatogenezi henüz bilinmeyen otizmde de çeşitli nöroradyolojik, nöropsikolojik ve nöropatolojik çalışmalarla bazı kortikal gelişim bozuklukları gösterilmiştir.⁹⁻¹¹ Otizmin birçok belirtisinin (örneğin dil gecikmesi yada yaşitlarına ilgisizlik gibi) oldukça geç bir yaşta fark edilmesine yada açığa çıkmasına karşın, otizme neden olduğu düşünülen serebral patolojilerin çok erken bir

dönemde intrauterin beyin gelişimi sırasında açığa çıktığı düşünülmektedir¹² (Tablo II).

Tablo I. Lizensefalide Etiyolojisi.⁶

I. GENETİK SENDROMLAR

II. EDİNİLMİŞ TABLOLAR

a. VİRÜS

- sitomegalovirüs
- toksoplazmozis enfeksiyonları,

b. TOKSİK

- etanol
- karbonmonoksit
- sitotoksik ilaçlar
- iyonize radyasyon
- fötal beynin gelişimi sırasında yetersiz oksijenizasyon

Bu yazıda, otistik özellikler ile başvuran, hafif motor-mental rötardasyonu ve tedaviye yanıt veren miyoklonik nöbetleri olan yaygın lizensefali olgusu bağlamında, nöronal migrasyon anomalileri ve otizm arasındaki ilişki gözden geçirilmiştir.

OLGU SUNUMU

Yaklaşık 1.5 yaşında kız çocuğu, göz temasının olmaması ve çevresi ile ilgisiz olması yakınmaları ile ailesi tarafından polikliniğimize

* *Anahtar Kelimeler:* Otizm, lizensefali; *Key Words:* Autistic disorder, lissencephaly. *Alındığı Tarih:* 4 Ocak 2005; Dr. Gülçin Benbir, Prof. Dr. Barış Korkmaz: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul; *Yazışma Adresi (Address):* Dr. Gülçin Benbir, İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, 34098, Cerrahpaşa, İstanbul.
<http://www.ctf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2005v36/s1/051o1.pdf>

Tablo II. Otizmde çeşitli yöntemlerle saptanan çeşitli beyin anomalileri.^{11,12,25-35}

<p>1. Serebral korteks (BA 19-21,24)</p> <ul style="list-style-type: none"> -minikolon patolojisi -kortikal displazi -dil korteksinde normal asimetrisinin olmaması <p>2. Serebellum</p> <ul style="list-style-type: none"> -purkinje hücre atrofisi -granül hücrelerinde azalma -vermian atrofi -hiperplazi -hipoplazi <p>3. Beyin sapı</p> <ul style="list-style-type: none"> -hipoplazi -superior olive (hücre azalması ve trapezoid cisimcik ile inferior olive arasındaki aralığın kısalması) <p>4. Talamus</p> <ul style="list-style-type: none"> -hacim azalması <p>5. Parietal lob</p> <p>6. Limbik sistem (amigdala, hipokampus, dentat çekirdek vb.)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Azalmış hücre karmaşıklığı; hücreler çok küçük, dendritleri budanmış ve birbiri üstüne yığılmış ve sıkışık bir şekilde bir araya gelmişler; hücre yoğunluğu artmış. <p>Hippokampus: ca1 ve ca4 bölgelerinde azalmış hücre kompleksliği ve azalmış dendritik dallanma;</p> <p>Dentat çekirdek: 29 ay -4 yaş arasında özellikle küçülme.</p> <p>7. Beyaz cevher (azalma)</p> <p>8. Korpus kallosum (incelme)</p> <p>9. Broca'nın septal diagonal bandı (hücreler sayıca çok ve büyük)</p> <p>10. Neostriatum</p> <p>11. Beyin hacim ve ağırlığında artış; bu artış puberteden sonra kaybolur.</p>

getirildi. Hasta preterm sezeryan doğumu takiben sorunsuz perinatal dönem geçirmiş. Ailenin ilk ve tek çocuğu olan hastanın aile öyküsünde özellik saptanmadı. Anne-baba yaklaşık 2 aydır çocuklarının göz temasının zayıf olduğunu, oyuncaklar ile oynamadığını, ve annesini tanımadığını fark etmişler. Muayene sırasında, çocuğun basit emirleri yerine getiremediği, ancak ses ve ışığa yöneldiği gözlemlendi. Hasta başını tutabiliyor, ancak oturamıyor. Muayene sırasında hiç sözcük çıkışı olmadığı gözlemlendi. Baş çevresi yaşına uygun olarak ölçüldü, kas gücü, tonusu ve refleksleri her 4 uzuvda normal olarak saptandı. Primitif refleksler gözlenmedi. Hematolojik ve biyokimyasal testler, laktat, plazma ve idrar aminoasit ve organik asit analizi normal bulundu. Uyanıklık ve uyku elektroensefalografisi (EEG) normaldi. Hastanın göz teması ve yüz ifadesi gibi toplumsal etkileşime yönelik sözel-olmayan iletişim biçimlerinde belirgin bozukluk vardı. İlgilendiği nesnelere işaret etmiyor, yakın çevresi ile ilişkilerinde toplumsal yada duygusal karşılıklar vermede yetersizlik gösteriyordu. Dil gelişiminde belirgin ve ağır bir gecikme vardı. Bazı stereotipik hareketleri oluyordu. Gelişim düzeyine uygun sembolik oyunları oynamıyordu. Hastaya DSM-IV tanı ölçütlerine dayanarak¹³ otistik bozukluk tanısı kondu. Fizik tedavi ve özel eğitim programları ile destek tedavisi düzenlendi.

İki yaşında, günde 6-8 kez tekrarlayan ve birkaç saniye süren, üst ekstremitelerde daha belirgin olmakla birlikte her dört ekstremitede fleksör tipte ani kasılma şeklinde tarif edilen ve muayene ile miyoklonik nöbet düşündüren semptomlar ile getirilen hastada valproik asit tedavisi başlandı, tedavinin yaklaşık ikinci haftasından itibaren nöbet gözlenmedi. Bu dönemdeki muayenesinde, hastanın emeklemeye başladığı ve bir kaç sözcük söyleyebildiği gözlemlendi. Tekrarlanan uyanıklık ve uyku EEG'leri normal bulundu. Kraniyal manyetik rezonans incelemelerinde (MRI), yaygın pakigiri, sulkus kaybı, kalın korteks ve ventrikül genişlemesi saptandı (Resim 1a-d).

Şekil 1a



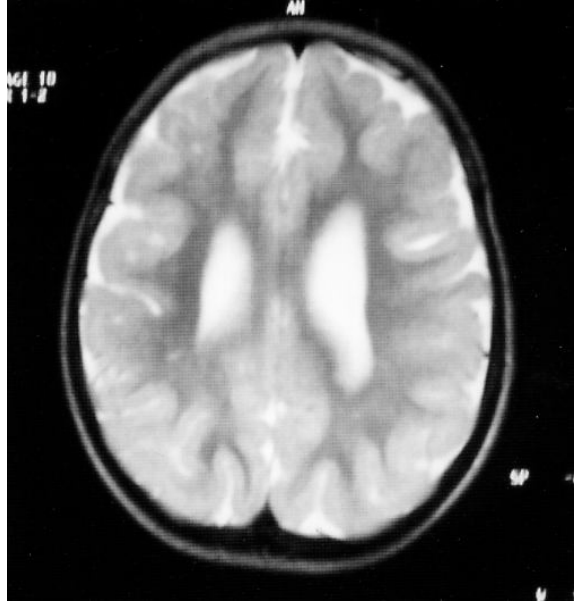
Şekil 1b



Şekil 1c



Şekil 1d



Resim 1. Hastanın MRI incelemesi, yaygın pakigiri

TARTIŞMA

Serebral korteksin normal gelişimi için, periventriküler germinal matriksteki nöron öncü hücrelerinin (prekürsörlerinin) çoğalması, farklılaşması ve kortekse göç etmeleri gerekir. Bu süreç altıncı gestasyonel haftada başlamaktadır.¹⁴ Herhangi bir nedenle nöron migrasyonunun değişik aşamalarında sekteye uğraması, lizensefali (agiri-pakigiri kompleksi), pakigiri,

şizensefali, heterotopi ve polimikrogiri gibi kortikal gelişimin laminer (yatay) düzenlenişindeki bozuklukları içeren bir grup konjenital malformasyona sebep olmaktadır. Bu süreçteki ağır bozukluklar mental rötardasyon ve sıklıkla dirençli nöbetler yada tutulan bölgeye ait işlev bozuklukları ile karakterize çeşitli tablolara yol açar.^{15,16}

Lizensefalide ağır mental rötardasyon yanısıra otizm de görülmektedir. Yaygın migrasyon

anomalileri 11 ile 26. hafta arasında gerçekleşir. Otistiklerde yapılan çeşitli patolojik incelemeler de otizmin patolojik gelişiminin intrauterin beyin gelişiminin oldukça erken dönemlerindeki süreçlerle ilişkili olduğunu düşündürmektedir¹² (Tablo II). Örneğin gebelik süresince talidomit kullanan ve çeşitli anomalileri olan bebekleri doğuran annelerin çocuklarında normallere göre daha sık otizm saptanmıştır.¹⁷ Ancak bu oranın özellikle kulak anormalliği olup ayak-kol anormalliği olmayanlarda daha belirgin olduğuna dikkat çeken bir başka araştırmacı grubu, otizme neden olan olayın gestasyonel 28. gün civarında ve beyin sapı oluşurken ortaya çıktığını ileri sürmüşlerdir.¹² Otizmde görülen Purkinje hücrelerine ait bulgular ise patolojik sürecin hem rombensefalonu etkilediğini hem de intrauterin 28 haftalık öncesinde ortaya çıktığını göstermektedir. Çünkü inferior olive ve Purkinje hücreleri arasında 28 haftalık civarı sıkı sinaptik bağlantı olur ve bu aşamadan sonra Purkinje hücre kaybı inferior olivede karşılık düşen değişimlere (gliozis) yol açar. Gliozis, nöron hasarını takiben nöroglial dokunun proliferasyonunu gösterir. Ancak inferior olivede gliozis yokluğu, Purkinje hücre kaybının daha önce olduğunu gösterir. Limbik sistemdeki bulgular da olgunlaşmamış bir beyni göstermektedir. Otizmde beyin sapı ve kortikal displazileri içeren çeşitli migrasyon sorunları da gösterilmiştir.¹¹ Superior frontal girusta, frontal korteksin 1. laminasında fokal kortikal displazi, subpial gliozis, ektopiler saptanmıştır.¹¹ Küçük migrasyon anomalileri ve heterotopiler çeşitli gelişimsel bozukluklarla özellikle disleksi (anguler girustaki bazı mikroskobik fokal heterotopiler), epilepsi (infantil spazm vb.) ve bazı psikiyatrik bozukluklarla ilişkili bulunmuştur.^{18,19} Migrasyon süreci genler kontrolü altında olup nöronal migrasyonla ilgili başlıca genler RELN, LIS1, disabled ve doublecortin'dir.¹⁹ RELN geni, otizmle ilgili olduğu sanılan 7q üzerindedir ve bu gen nöronal migrasyonu önemli ölçüde etkileyen ve beyin gelişimi sırasında nöronal bağlantıları sağlayan ekstrasellüler bir proteindir. Otistiklerde ve şizofrenlerde reelin azlığı saptanmıştır.^{20,21}

Lizensefali ile doğan çocuklarda sıklıkla dismorfik yüz bulguları, el, parmak, ayak par-

mağı anomalileri, yutma güçlüğü, büyüme geriliği, kas spazmları, nöbetler ve ağır psikomotor rötardasyon görülmektedir.^{22,23} Doğumda bu bulgular belirgin olmayabilir ve çocuk tamamen normal gözükabilir; yaklaşık 2 ile 6 ay arasında aile çocuğun normal gelişmediğini fark eder. Sunulan olguda, sorunsuz yeni doğan dönemi ardından bir yaşından sonra ailenin fark ettiği otistik bulguların eşlik ettiği hafif-orta düzeyde psikomotor gelişim geriliği bulunmaktaydı, ancak dismorfik yüz bulguları yada ekstremitte anomalileri saptanmadı. Lizensefalide ortaya çıkan nöbetler çoğunlukla ağır infantil spazm şeklindedir ve tedaviye oldukça dirençlidir.⁵ Bildirilen olguda ise tabloya sonradan eklenen ve sağaltıma oldukça iyi yanıt veren miyoklonik tipte nöbetler mevcuttu. Etiyolojik açıdan hastamızda yapılan ayrıntılı incelemelerle semptomatik nedenler dışlandı. Diğer nöronal anomaliler gibi lizensefali düşünüldüğünde ultrason, bilgisayarlı tomografi ya da MRI gibi görüntüleme tetkiklerine başvurulmalıdır.² Aksiyel ve sajjital T2-ağırlıklı incelemede yaygın korteks kalınlaşması, sulkus kaybı ve silviyan fisür genişlemesi görülür.²⁴ Bu bulgular ile kolaylıkla lizensefali tanısı konulabilmektedir.

Nöronal migrasyon anomalileri sadece doğru tanı ve prognozun belirlenmesi için değil, genetik danışmanlık verilmesi açısından da önem taşımaktadır. Ender de olsa bazı hafif seyirli olguların olabileceği, otistik bozukluk gibi atipik bulguların ve tedaviye yanıt veren nöbetlerin de klinik tabloda yer alabileceği akılda tutulmalıdır.

ÖZET

Lizensefali, intrauterin beyin gelişiminin migrasyon döneminde görülen en ağır sorunlarından biri olup, serebral hemisferlerde normal girus paterninin kaybı, serebral kortikal mimarinin dizorganizasyonu, sıklıkla eşlik eden ağır nörolojik defisit ve nöbetlerle şekillenen ağır gelişimsel beyin anomalisidir. Etkilenen kişilerde çoğunlukla ağır mental rötardasyon ve dirençli epilepsi nöbetleri görülür. Nöronal migrasyon anomalileri otizm de dahil olmak üzere çeşitli düzeylerde bilişsel etkilenmenin etiyolo-

jik ayırıcı tanısında önemli bir yer tutmaktadır. Bu yazıda, epilepsi, motor-mental rötardasyon ve otistik bozukluk şikayetleri ile başvuran izole yaygın lizensefali olgusu sunulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Jellinger K, Rett A. Agyria-pachygyria (lissencephaly syndrome). *Neuropadiatrie* 1976; 7: 66-91.
- Guerrini R, Sicca F, Parmeggiani L. Epilepsy and malformations of the cerebral cortex. *Epileptic Disord* 2003; 5: 9-26.
- Hong SE, Shugart YY, Huang DT, Shahwan SA, Grant PE, Hourihane JO, Martin ND, Walsh CA. Autosomal recessive lissencephaly with cerebellar hypoplasia is associated with human RELN mutations. *Nat Genet* 2000; 26: 93-96.
- Panda S, Tripathi M, Jain S, Sharma P. X-linked lissencephaly in an Indian family. *Neurol India* 2003; 51: 392-393.
- Dobyns WB, Truwit CL. Lissencephaly and other malformations of cortical development: 1995 update. *Neuropediatrics* 1995; 26: 132-47.
- Barth PG. Disorders of neuronal migration. *Can J Neurol Sci* 1987; 14: 1-16.
- Dobyns WB, Truwit CL. Lissencephaly and other malformations of cortical development: 1995 update. *Neuropaediatrics* 1995; 26: 132-47.
- Dobyns WB, Reimer O, Carazzo R, et al. Lissencephaly: A human brain malformation associated with deletion of the LIS1 gene located at chromosome 17p13. *J Am Med Asso* 1993; 270: 2838-2842.
- Minshew NJ, Luna B, Sweeney JA. Oculomotor evidence for neocortical systems but not cerebellar dysfunction in autism. *Neurology* 1999; 52: 917-22.
- Luna B, Minshew NJ, Garver KE, Lazar NA, Thulbom KR, Eddy WF, Sweeney JA. Neocortical system abnormalities in autism: An fMRI study of spatial working memory. *Neurology* 2002; 59: 834-40.
- Bailey A, Luthert P, Dean A, et al. A clinicopathological study of autism. *Brain* 1998; 121: 889-905.
- Rodier PM. The early origins of autism. *Sci Am* 2000; 282: 56-63.
- Köroğlu E. DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders]. Fourth Edition. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2001; 50-52.
- Barkovich AJ, Gressens P, Evrard P. Formation, maturation and disorders of brain neocortex. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13: 423-46.
- Osborn A. Three first stage complications. *Midwifery Today Childbirth Educ* 1994; 31: 36-7.
- Fenichel GM. *Clinical Pediatric Neurology*. 3rd edition. London, W.B. Saunders, 1997.
- Strömmland K, Nordin V, Miller M, Akerstom B, Gillberg C. Autism in thalidomide embryopathy. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 351-6.
- Galaburda AM. Neuroanatomic basis of developmental dyslexia. *Neurological Clinics of North America* 1993; 11: 161-175.
- Sisodiya SM, Squier MV, Anslow P. Malformation of cortical development. Intractable focal epilepsy: Medical and surgical treatment. Ed. J. Oxbury, C. Polkey, M. Duchowny. London, W.B. Saunders, 2000; 99-130.
- Acosta MT, Pearl PL. The neurobiology of autism: New pieces of the puzzle. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003; 3: 149-56.
- Fatemi SH, Stary JM, Egan EA. Reduced blood levels of reelin as a vulnerability factor in pathophysiology of autistic disorder. *Cell Mol Neurobiol* 2002; 22: 139-52.
- Caksen H, Tuncer O, Kirimi E, Fryns JP, Uner A, Unal O, Cinal A, Odabas D. Report of two Turkish infants with Norman-Roberts syndrome. *Genet Couns* 2004; 15: 9-17.
- Pavone L, Gullotta F, Incorpora G, Grasso S, Dobyns WB. Isolated lissencephaly: Report of four patients from two unrelated families. *J Child Neurol* 1990; 5: 52-9.
- Barkovich AJ, Gressens P, Evrard P. Formation, maturation, and disorders of brain neocortex. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13: 423-46.
- Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Minicolumnar pathology in autism. *Neurology* 2002; 12: 58: 428-32.
- Herbert MR, Harris GJ, Adrien KT, Ziegler DA, Makris N, Kennedy DN, Lange NT, Chabris CF, Bakardjiev A, Hodgson J, Takeoka M, Tager-Flusberg H, Caviness VS Jr. Abnormal asymmetry in language association cortex in autism. *Ann Neurol* 2002; 52: 588-96.
- Tsatsanis KD, Rourke BP, Klin A, Volkmar FR, Cicchetti D, Schultz RT. Reduced thalamic volume in high-functioning individuals with autism. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 121-9.
- Herbert MR, Ziegler DA, Deutsch CK, O'Brien LM, Lange N, Bakardjiev A, Hodgson J, Adrien KT, Steele S, Makris N, Kennedy D, Harris GJ, Caviness VS Jr. Dissociations of cerebral cortex, subcortical and cerebral white matter volumes in autistic boys. *Brain* 2003; 126: 1182-1192.
- Leinhardt JE, Piven J, Coon H, Folstein SE. Macrocephaly in children and adults with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 282-90.

30. Aylward EH, Minshew NJ, Field K, Sparks BF, Singh N. Effects of age on brain volume and head circumference in autism. *Neurology* 2002; 59: 175-83.
31. Bauman ML, Kemper TL. Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology* 1985; 35: 866-874.
32. Bauman ML. Autism: Clinical features and neurobiological observatios. In: *Neurodevelopmental Disorders*. Ed. Flusberg HT. MIT Press, Cambridge, Massachusetts 1999; 383-399.
33. Kemper TL, Bauman ML. Neuropathology of infantile autism. *Molecular Psychiatry* 2002; 7: 12-13.
34. Courchesne E. Brainstem, cerebellar and limbic neuroanatomical abnormalities in autism. *Curr Opin Neurobiol* 1997; 7: 269-278.
35. Hashimoto T, Tayama M, Murakawa K, Yoshimoto T, Miyazaki M, Harada M, Kuroda Y. Development of the brainstem and cerebellum in autistic patients. *J Autism Dev Disord* 1995; 25: 1-18.