

# Çocuklarda Kortikal Gelişimsel Malformasyonlara Tanısal Yaklaşım: 36 Hastanın Klinik, Görüntüleme ve Laboratuvar Verileri

## Diagnostic Approach of Malformations of Cortical Development in Children: Data of Clinical, Laboratory, and Imaging of 36 Patients

Cengiz HAVALI<sup>1</sup>, Derya BAKO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Radyoloji Bilim Dalı, Van, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Kortikal gelişimsel malformasyonlar (KGM) nöronal hücrelerin gelişimi, göçü ve yerleşim evrelerinde görülen bozukluklar nedeniyle ortaya çıkan ve nadir görülen santral sinir istemi anomalileridir. Etiyoloji, eşlik edebilen diğer nörolojik ve sistemik durumlar nedeniyle oldukça heterojen fenotip çeşitliliğe sahip olan KGM, en sık olarak nöbet, motor ve bilişsel gerilik bulgularından bir veya birkaçının bir arada bulunduğu tablo ile ortaya çıkar.

**Gereç ve Yöntemler:** Son beş yıl içinde KGM tanısı alan 36 hastanın klinik, laboratuvar, elektrofizyolojik ve görüntüleme bulguları sunulmuştur. Genetik testlerle kesin mutasyon gösterilebilen hastaların fenotipi, epilepsisi olan hastalarda ilaç yanıtları gözden geçirilmiştir.

**Bulgular:** Hastaların en sık başvuru nedeninin motor ve bilişsel gerilik olduğu ve %72 hastada nöbetlerin eşlik ettiği saptandı. Hastaların üçte birinde tüm beyin loblarını tutan yaygın KGM, üçte ikisinde bir ya da birden çok lobu içeren malformasyon olduğu görüldü. Genetik mutasyonu gösterilen sekiz hastanın yarısında saptanmış olan konjenital müsküler distrofi en sık saptanan genetik tanı durumdu. Hastaların tümünde KGM görüntüleme yöntemleriyle saptandı.

**Sonuç:** Oldukça geniş bir etiyojiye sahip olan nöbetler, motor ve bilişsel geriliğin bir arada olduğu klinik ile başvuran hastalarda görüntüleme yöntemleriyle saptanmış olan KGM'nin tipi, yaygınlığı, eşlik eden diğer santral sinir sistemi anormallikleri ve muayene bulguları tanı aşamasında yol göstericidir. Tüm bulgular bir arada değerlendirilerek bir sonraki aşamada yapılacak testler belirlenmelidir. Genetik bilimindeki gelişmeler, yeni teknikler ve yaygınlaşan test imkânları bu hastalıkların tanısı, tedavi seçenekleri ve prognozlarının öngörülmesinde ve genetik danışma ve planlamalar açısından önemli katkılar sağlamaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Epilepsi, Kortikal gelişim malformasyonlar, Motor ve bilişsel gerilik

### ABSTRACT

**Objective:** Malformations of cortical development (MCD) are rare central nervous system abnormalities that are caused by disruption of normal cortical development stages, including neural cell proliferation, cell type differentiation, neuronal migration, and final neuronal positioning. It has different phenotypic presentations which largely depend on the underlying cause of the disorder and is associated with other neurologic and systemic disorders. MCD frequently present with seizures, various degrees of developmental delay, and intellectual disability.



HAVALI C : 0000-0001-6275-0884  
BAKO D : 0000-0003-0642-6793

**Çıkar Çatışması / Conflict of Interest:** Tüm yazarlar adına, ilgili yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

**Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval:** Araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan 20111-KAEK-25 2021/03-09 sayılı numarası ile onay alındı.

**Yazarların katkısı / Contribution of the Authors:** HAVALI C: Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. BAKO D: Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.

**Atıf yazım şekli / How to cite :** Havalı C ve Bako D. Çocuklarda Kortikal Gelişimsel Malformasyonlara Tanısal Yaklaşım: 36 Hastanın Klinik, Görüntüleme ve Laboratuvar Verileri. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:365-372.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Cengiz HAVALI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye  
E-posta: cengizhavalı@gmail.com

Geliş tarihi/ Received : 05.04.2021

Kabul tarihi / Accepted : 28.05.2021

Elektronik yayın tarihi : 10.09.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.899026

**Material and Methods:** The findings of clinical, laboratory, electrophysiological, and magnetic resonance imaging of thirty-six patients diagnosed with MCD in the last five years have been reported. Responses to drug therapies in epileptic patients and phenotypic expressions in patients with the genetically proved mutation were also reviewed.

**Results:** Developmental delay, intellectual disability, and seizures (%72) were the main clinical findings. MCD has been recognized with magnetic resonance imaging in all patients. Diffuse cortical malformations have been detected in a third of our patients. Single and/or multiple brain lobe involvements have been determined in other patients. Congenital muscular dystrophy was the most diagnosed disease in the patients who had elucidated with genetic tests.

**Conclusion:** Seizures, developmental delay, and intellectual disability could be caused by many disorders including MCD. The type and diffusiveness of the MCD, associated neurologic and systemic findings should be accurately evaluated. Recent developments in genetic methods have improved the accurate diagnosis, prognosis prediction, and treatment planning strategies in patients with MCD.

**Key Words:** Epilepsy, Malformations of cortical development, Motor and cognitive retardation

## GİRİŞ

Serebral korteksin oluşumu intrauterin 8. haftada başlayarak 24. haftada altı katmanlı yapısına ulaşır. Giral yapıların matür insan beynindeki yapısına ulaşması postnatal birkaç aya kadar devam ederken, aksonların miyelinize olması, sinaptik bağların olgunlaşması bu aşamadan sonra sürmektedir. Serebral korteksin gelişimi, karmaşık ve sıkı bir şekilde düzenlenen ve yer yer iç içe geçen üç ana aşamadan oluşur. Nöral kök hücre proliferasyonu ve farklılaşması, nöronal migrasyon ve yerleşme, nöronların ileri kortikal organizasyonu ve nöronlar arası bağlantı oluşumları temel basamaklardır. Bu süreçlerin bir ya da birkaçında oluşan aksaklıklar, geniş bir yelpazesi bulunan kortikal gelişimsel malformasyonlara (KGM) neden olur (1). KGM genetik, enfeksiyöz, vasküler ve metabolik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir (2). Anormal kortikal yapı şeklinde görülebileceği gibi heterotopik gri cevher yapılarının anormal lokalizasyonu ile kendini gösterebilir. Her yaşta bulgu verebilen KGM, epilepsi, gelişimsel gerilikler, bilişsel gerilik ve motor gelişim basamaklarında geriliklerin bir ya da birkaçının bir arada olduğu oldukça heterojen bir klinik çeşitlilik gösterir (3).

KGM radyolojik görüntüleme yöntemleriyle gösterilebilir ve tanımlanabilir. Bu aşamadan sonra klinik fenotip, eşlik eden diğer organ tutulumları ve kortikal malformasyonun tipine göre etyoloji araştırılır (4). Pakigri, lizensefali, kaldırım taşı (cobblestone) lizensefali, polimikrogri, şizensefali, subkortikal band heterotopi, periventriküler heterotopi, fokal kortikal displazi temel nöropatolojik KGM tipleridir (5). Birçok spesifik genetik neden tanımlanmış olmakla birlikte, bazı mitokondrial ve peroksizomal hastalıklar, bazı konjenital müsküler distrofler, intrauterin enfeksiyonlar KGM ile bulgu verebilir.

Bu çalışmada, KGM saptanan 36 hastanın klinik, radyolojik ve genetik verileri sunulmuştur.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Son beş yıl içinde motor ve/veya bilişsel gelişme geriliği, epilepsi nedeniyle araştırılan veya başka nedenlerle yapılan görüntüleme esnasında KGM tanısı alan çocuk hastaların; demografik verileri, klinik bulguları, beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

bulguları, elektroensefalografi (EEG) bulguları (18 kanallı, en az 20 dakikalık uyanık ve/veya uyku durumunda) ve genetik analiz sonuçları retrospektif olarak incelendi. Araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan 2011-KAEK-25 2021/03-09 sayı numarası ile onay alındı.

## BULGULAR

KGM tanısı ile izlenen 16'sı erkek, 20'si kız 36 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 6.9 yıl (en küçük: iki ay, en büyük 17 yıl) olarak bulundu. Hastaların ortalama takip süreleri 22.8 ay (0-62)'di. Dört hasta ilk muayeneleri sonrası takip edilemedi.

Otuz hasta (%83) motor ve/veya bilişsel gerilik ile dört hasta (%11) sadece nöbet ve iki hasta (%6) baş ağrısı ve baş dönmesi şikâyetiyle başvurdu. Yirmi bir hastada (%58) motor ve bilişsel gerilik bir arada bulunmaktaydı. Yirmi yedi hastada (%75) klinik bulgular içinde nöbetler mevcutken kalan dokuz hastada (%25) başvuru esnasına kadar olan dönemde ve takip süresince nöbet görülmedi. En sık rastlanan ana başvuru nedenleri olan motor gerilik, bilişsel gerilik ve nöbetlere sadece iki hastada (%6) rastlanmadı. Bu iki hasta baş ağrısı ve baş dönmesi nedeniyle başvuran ve sadece nodüler heterotopi saptanan hastalardı.

Yirmi sekiz hastada (%78) bilişsel becerilerde yaşına göre gerilik mevcuttu. Altı hastanın (%17) bilişsel becerileri yaşına göre normalken iki hastada (%6) yaşına uygun bilişsel testlere ulaşamadı. Yirmi altı (%72) hastada ise motor becerilerde yaşına göre gerilik saptandı. On hastada motor becerilerde gerilik saptanamadı.

Yirmi altı hastada (%72) KGM'ye epilepsi eşlik etmekteydi. Nöbeti olmayan 10 (%28) hastanın 2'sinde izole periventriküler nodüler heterotopi, üçünde fokal KGM, beşinde ise tüm lobları içeren yaygın KGM mevcuttu. Takipte oldukları süre içinde nöbeti olan 26 hastanın, 13'ünde bir ilaçla, beşinde iki ilaçla, ikisinde üç ve birinde dört ilaçla nöbetler kontrol altına alınabildi. Bir hastanın dört ilaca rağmen yılda birkaç kez nöbetleri olmaya devam etti. Üç hastanın takip süreleri yetersiz olduğundan nöbet kontrolü konusunda bilgiye ulaşamazken bir hasta erken dönemde kaybedildi.

**Tablo I:** Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları.

	Yaş/C	MG	BG	EEG epileptik deşarj sıklığı	MRG	KGM sınıflama	Nöbet	Genetik/ tanı	Takip süresi (ay)	Ek tutulum
1	10 y/e	-	+	N	Sol f, t, p, polimikrogri, pakigri, heterotopi	2, 3	+ 1 ilaçla kontrol	-	2	-
2	4 y/k	+	+	Bilateral f 2-3 sn aralarla, 0.2-3 sn süreli	Bilateral şizensefali dev giriform heterotopi (beyin içinde beyin)	2, 3	+ 1 ilaçla kontrol	-	24	Görme kaybı, lökokori, mikrokornea, hidrosefali, v-p şant
3	13 y/k	+	+	N	Yaygın lizensefali, subkortikal band heterotopi	2, 3	+ 1 ilaçla kontrol	-	48	-
4	3 y/k	+	+	N	Sağ perisilvian pakigri, kk disgenezisi.	2	-	-	2	Hidrosefali, v-p şant
5	4 y/e	+	+	Sağ oks 10-15 sn aralarla, 3-8 sn süreli	Sağ p,o pakigri, polimikrogri, heterotopi kk agenezisi	2, 3	+ 2-3 ayda bir nöbet, 4 ilaç	-	55	-
6	10 y/k	-	-	Sağ t 5-10 sn aralarla 0.5-3 sn süreli	Sol t, p, polimikrogri, pakigri	2, 3	+ 1 ilaçla kontrol	-	17	-
7	4 y/k	+	+	-	Sağ Şizensefali, f, p pakigri, polimikrogri	2, 3	-	-	12	-
8	7 y/e	+	+	-	Yaygın basit giral yapı	2	+ 4 ilaç, yılda birkaç kez	SRPX2 Omim: 300643 NM(014467) c.1237C>T p.(Arg413Cys)Homozigot: yeni mutasyon Missense	1	Mikrosefali, korneal bulanıklık
9	13 y/e	-	+	Sağ st 2-3 sn aralarla, 1-3 sn süreli	Bilateral perisilvian, polimikrogri	3	+ 1 ilaçla kontrol	-	62	-
10	5 y/e	+	+	Jen. 2-4 sn aralarla 1 sn süreli diken-çoklu diken	Bilateral st f, t, p, oks pakigri, polimikrogri	2, 3	+ 1 ilaçla kontrol	POMT1 (NM_007171) V1: Bildirilmiş p.Ala200Pro (c.598G>C) V2: yeni c.765+2T>C Tip1: Missense Tip2: Splicing	39	-
11	5 y/k	+	+	Jen.5-15 sn aralarla 1-2 Hz, 1-2 sn süreli	Yaygın lizensefali, subkortikal band heterotopi	2	+ 2 ilaçla kontrol	PAFAH1B1 omim: 607432 (NM_000430)Varyant: p.Arg371* (c.1111C>T) Heterozigot bildirilmiş variant Nonsense	48	Mikrosefali, nistagmus+
12	15 y/k	-	+	N	Bilateral pv nodüler heterotopi	2	+ 1 ilaçla kontrol	-	3 ay	-
13	5 y/k	+	-	Sağ sp 1-3 sn aralarla, 0,5-2 sn süreli	Sağ f, t, p, pakigri, polimikrogri	2, 3	+ 2 ilaçla kontrol	-	51	Sol hemiparezi
14	15 y/e	-	-	N	Sol pv nodüler heterotopi	2	+ 1 ilaçla kontrol	-	9	-
15	7 y/k	+	+	-	Bilateral t, p, oks, loblar ve f vertekste lizensefali, Subkortikal heterotopi	2, 3	-	-	0	-

	Yaş/C	MG	BG	EEG epileptik deşarj sıklığı	MRG	KGM sınıflama	Nöbet	Genetik/ tanı	Takip süresi (ay)	Ek tutulum
16	6 y/k	+	+	Serebral disfonksiyon	Global pakigri, polimikrogi, pv boşluklar	2, 3	-	GPR56 omim: 606854 (NM_001145770) p.Gln300* (c.898C>T) Homozigot yeni mutasyon Nonsense	61	-
17	2 y/e	+	+	Hipsaritmi	Yaygın lizensefali, subkortikal band heterotopi	2	İnfanıl spazm 1 ilaç nöbet kontrolü ?	-	20	
18	3 y/e	+	-	N	Bilateral st pakigri	2	-	POMGNT1 WWS/MEB (NM_001243766) p.Gly505Ser (c.1513G>A) Homozigot bildirilmiş Missense	24	
19	2 y/e	+	+	-	Yaygın lizensefali, subkortikal band heterotopi	2	-		14	
20	3 y/e	+	+	-	Yaygın girasyon kaybı, polimikrogi. dismiyelinizasyon, beyin sapı hipoplazisi	2, 3	-		0	Görme kaybı
21	6 y/k	+	+	Sağ f 2-4 sn aralarla, 2-3 sn süreli	Sağ f, p kortikal displazi	1	+ 3 ilaçla kontrol	-	12	
22	14 y/k	-	-	N	Sağ anterior pv heterotopi	2	-	-	36	-
23	5 y/e	+	+	-	Yaygın girasyon kaybı ,pakigri dismiyelinizasyon, beyin sapı hipoplazisi	2	-	POMGNT1 WWS/MEB (NM_001243766) c.1111-1G>A Homozigot Yeni mutasyon Splicing	9	
24	5 y/k	+	+	Bilateral oks 2-6 sn aralarla, 0,2-2 sn süreli,	Yaygın polimikrogi	3	+ 2 ilaçla kontrol	POMGNT2 WWS/MEB (NM_032806) Ile264Ser(c.791T>C) homozigot p.Ile264Ser Yeni mutasyon	8	Görme kaybı CK: 3615
25	2 ay/e	+	+	-	Bilateral f, t polimikrogi	3	+ exitus	PEX1 ZS (NM-000466)geninde p.Leu597Pro(c.1790T>C) homozigot Yeni mutasyon	1	renal kistler
26	14 y/k	-	-	-	Sağ ft pakigri, pv heterotopi + Sol hemisfer korteks düzensiz, emimegalensefali+ kk dismorfik	2, 3	-	-	0	-
27	4 y/k	+	?	Sol f 2-5 sn aralarla 1-2 sn süreli	Sağ t fkd	1	+ ?	-	1	Sağ hemiparezi
28	4 y/k	-	-	Bilateral ft 5-20 sn aralarla 1-3 sn süreli	Sağ t fkd	1	+ 1 ilaçla kontrol	-	61	-
29	8 y/k	+	+	Sağ st 2-3 sn aralarla, 1-2 sn süreli	Sağ f şizensefali, heterotopi, d-w formasyonu	2, 3	+ 1 ilaçla kontrol	-	48	Hidroşefali, v-p şant

	Yaş/C	MG	BG	EEG epileptik deşarj sıklığı	MRG	KGM sınıflama	Nöbet	Genetik/ tanı	Takip süresi (ay)	Ek tutulum
30	3 y/k	+	+	Bilateral st 2-4 sn aralarla, 1-3 sn süreli	Sağ f pakigri, polimikrogri ve pv nodüler heterotopi	2, 3	+ 2 ilaçla kontrol	-	36	
31	5 y/e	-	-	Sol po 1 kez iktal aktivite+	Sol fp fkd	1	3 ilaçla kontrol	-	25	-
32	2 y/e	+	+	Bilateral oks 2-5 sn aralarla	Basit giral patern, beyin sapi hipoplazisi	2	+ ?	-	0	-
33	5 y/e	+	+	Cz pozisyonunda seyrek aralarla	f, p, t tuber	1	+ 1 ilaçla kontrol	TBS	3 ay	Yüzde anjiofibromlar ciltte hipopigmente küçük maküller
34	13 y/k	+	+	Bilateral f 10-20 sn aralarla, 1-3 Hz, 1-2 sn süreli	f, p, t tuber	1	+ 1 ilaçla kontrol	TBS	24	Kalpte rabdomyom
35	4 y/e	+	+	Bilateral st 10-15 sn aralarla 1-3 Hz, 1-2 sn süreli	f, p, t tuber	1	+ 1 ilaçla kontrol	TBS	51	Bilateral polikistik böbrek
36	17 y/k	-	+	Bilateral o, 5-20 sn aralarla, 1-2 sn süreli	Bilateral p, oks pakigri	2	+ 2 ilaçla kontrol	-	14	-

**BG:** bilişsel gerilik, **C:** cinsiyet, **e:** erkek, **f:** frontal, **fkd:** fokal kortikal displazi, **fp:** frontoparyetal, **ft:** frontotemporal, **jen:** jeneralize, **k:** kız, **kk:** korpus kallozum, **MG:** motor gerilik, **oks:** oksipital, **p:** parietal, **po:** paryetooksipital, **pv:** periventriküler, **sn:** saniye, **sp:** santröparietal, **st:** santröttemporal, **t:** temporal, **TBS:** tuberoskleroz, **v-p:** ventriküloperitoneal, **y:** yıl, **ZS:** Zellweger sendromu, **WWS/MEB:** walker Warburg sendromu/muscle-eye-brain, **KGM sınıflama:** **Grup 1:** megalensefali, hemimegalensefali ve tip 2 fokal kortikal displazi, **Grup 2:** Periventriküler heterotopi, lizensefaliler, subkortikal heterotopiler, cobblestone malformasyonlar, **Grup 3:** Polimikrogri ve şizensefali

Sekiz hastada (%25) EEG klinik veya sosyal nedenlerle çekilemedi veya sonuçlara ulaşamadı. EEG verilerine ulaşılabilen 28 hastanın 7'sinde (%25) EEG'de patolojik bulgu saptanmadı. Bu yedi hastanın üçünde sadece periventriküler nodüler heterotopi mevcuttu ve herhangi bir antiepileptik ilaç kullanımı yoktu. Diğer dört hasta antiepileptik ilaç ile izlenmekteydi. EEG verisine ulaşılabilen ve anormallik saptanan 21 hastanın ikisinde jeneralize deşarjlar, birinde hipsaritmi paterni ve birinde serebral disfonksiyon bulguları saptanırken 17 hastada fokal epileptik deşarjlar saptandı.

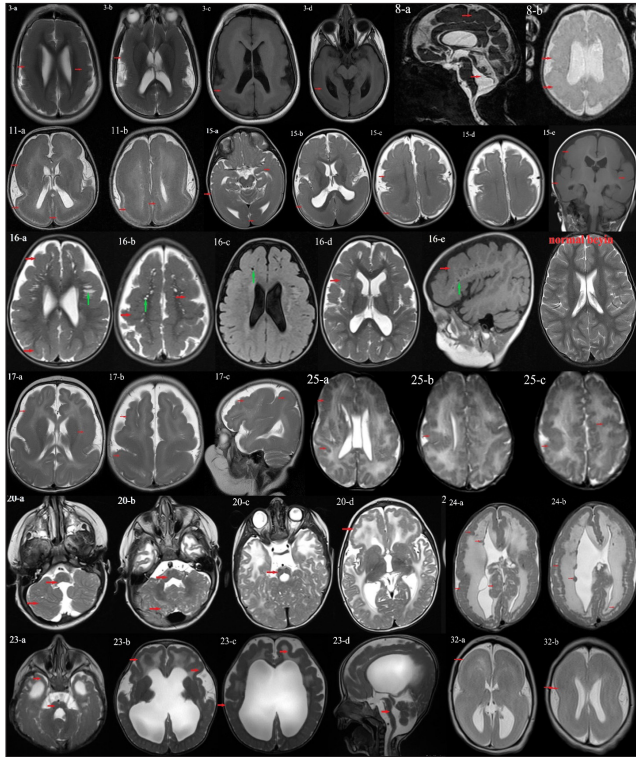
On iki hastada (%33) tüm loblarda yaygın KGM mevcuttu (Şekil 1). 24 (%67) hastada tek ya da iki taraflı bir ya da birden çok beyin lobunda pakigri, polimikrogri, fokal displazi ve heterotopi saptandı (Şekil 2,3,4). Fokal bulgular saptanan 24 hasta içinde; iki hastada izole periventriküler nodüler heterotopi, iki hastada izole fokal kortikal displazi saptandı. Üç hastada şizensefali mevcuttu. Tuberoskleroz tanısıyla izlenen 3 hastada birçok lobda kortikal tuber mevcuttu.

Sekiz hastada (%25) genetik testlerle tanıya ulaşılabilirdi (Tablo 1). KGM dışında tespit edilen bulgular; üç hastada hidrosefali ve ventriküloperitoneal şant, iki hastada renal kistler, bir hastada kardiyak rabdomyom, üç hastada eşlik eden göz bulgularıydı.

## TARTIŞMA

KGM ile ilişkili 20 civarı biyolojik yolak olduğu ve her bir yolağın bir ya da daha fazla gen ile bağlantılı olduğu bilinmektedir. DNA replikasyonu (ORC1, ORC4, ORC6, CDT1, CDC6 genleri), tubulinler (TUBA1A, TUBA8, TUBB2B, TUBB, TUBB3 genleri), glikolizasyon işlemleri (POMT1, POMT2, POMGNT1, POMGNT2 genleri), ekstrasellüler laminin ve aktin aktivitesi, (LAMA2, LAMB1, LAMC3, DCX, ACTB, ACTG1 genleri), MTOR işlemleri (TSC1, TSC2 genleri) bu yolaklar ve ilişkili genlere örnek verilebilir (6).

KGM sınıflaması bu hasta gruplarında yeni tanımlanan genetik mutasyonlar göz önüne alınarak farklı tarihlerde yenilenmiştir. KGM, temelinde bulunan bozukluğun intrauterin dönemdeki beyin gelişiminin hangi aşamasından kaynaklandığına ve bozukluğun patogeneze göre 3 grup altında toplanabilir. Birinci grupta anormal glial ve nöronal proliferasyon veya apoptozise sekonder gelişen malformasyonlar bulunur. Mikrosefali, megalensefali, hemimegalensefali ve tip 2 fokal kortikal displazi bu grupta incelenir. İkinci grupta nöronal migrasyon anomallerine bağlı malformasyonlar bulunur. Periventriküler heterotopi, lizensefaliler, subkortikal heterotopiler, cobblestone malformasyonlar ikinci grupta yer alır. Üçüncü grupta ise postmigrasyonel defektlere bağlı gelişen

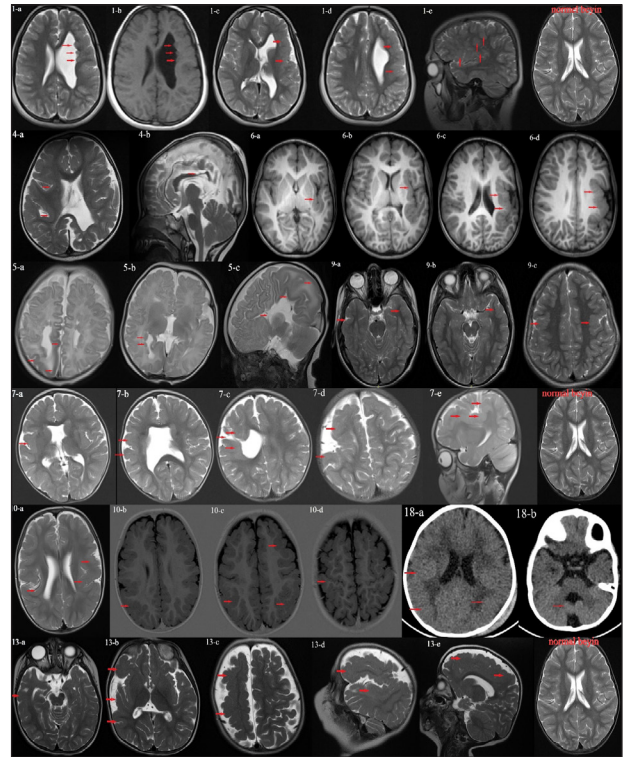


**Şekil 1:** Yaygın KGM saptanan hastaların MRG görüntüleri.

Hasta 3 (aksiyel T2 ve T1), 11 (aksiyel T2), 15 (aksiyel T2 ve koronal T1), 17 (aksiyel ve sagittal T2), 32'de (aksiyel T2) basit giral desen (lisensefali-pakigiri), kortikal kalınlaşma, subkortikal band heterotopi (double korteks bulgusu); hasta 8'de (aksiyel ve sagittal T2) pakigiri ile uyumlu basitleşmiş giral desen, kortikal kalınlaşma, 4. ventrikülde genişleme; hasta 16'da (aksiyel T2 ve flair, sagittal T1), pakigiri, kortikal kalınlaşma, belirginleşmiş perivasküler boşluklar (yeşil ok-revers tigröid desen); hasta 25'te (aksiyel T2) yaygın kortikal kalınlaşma ve perisilvian alanda belirginleşen polimikrogr; hasta 20'de (aksiyel T2) beyin sapında ince görünüm, serebellar hemisferlerde periferik mikrokistler ve polimikrogr, serebral kortikal polimikrogr, beyaz cevherde anormal miyelinasyon ile uyumlu T2 sinyal artışı; hasta 23'te (aksiyel ve sagittal T2) beyin sapında ince görünüm, kortikal polimikrogr, beyaz cevherde anormal miyelinasyon ile uyumlu T2 sinyal artışı, septum pellucidum yokluğu ve ventrikül dilatasyon; hasta 24'te (aksiyel T2), basitleşmiş giral desen ve yaygın polimikrogr (kaldırım taşı lisensefali), beyaz cevherde anormal miyelinasyon ile uyumlu sinyal artışı, subependimal gri cevher heterotopileri izlenmektedir.

malformasyonlar bulunur. Polimikrogr ve şizensefali, tip 1 fokal kortikal displaziler üçüncü grup altında incelenir (3,10). Bu çalışmada, bazı hastalarda yukarıdaki sınıflamaya göre iki farklı gruptan malformasyon bulunması ve fokal kortikal displazilerin kesin olarak tiplendirmesinin histopatolojik olarak yapılabilmesi nedeniyle hastalar bu sınıflamaya göre sadece tabloda gruplandırılmıştır. Bu nedenle hastalar esas olarak görüntüleme sonuçlarına göre tüm beyin loblarını içeren yaygın tutulumlu olanlar ve bir ya da birkaç loba sınırlı fokal ve bölgesel tutulumlu olanlar şeklinde ayrılarak sınıflandırılmıştır. Hastaların %33'ünde yaygın KGM; %67'sinde fokal KGM tespit edildi.

KGM perinatal dönemde çoğunlukla bulgu vermezler. Küçük bir kısmında polihidroamnios doğumdan sonraki ilk günlerde hipotoni, emmede azalma ve nöbet olabilir. Çoğunlukla

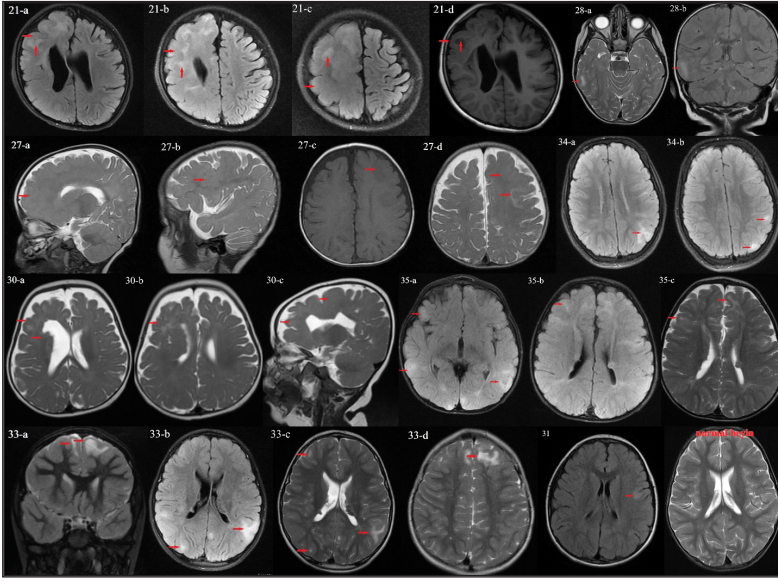


**Şekil 2:** Tek ya da iki taraflı bir ya da birden çok beyin lobunda KGM saptanan hastaların görüntüleme bulguları.

Hasta 1'de (aksiyel T1 ve T2 ve sagittal T2) sol periventriküler nodüler heterotopi ve sol frontal ve parietal lobları içeren polimikrogr alanlar; hasta 4'te (aksiyel ve sagittal T2) sağ perisilvian kortikal kalınlaşma; hasta 6'da (aksiyel T1) sol insüler ve perisilvian alanda polimikrogr; hasta 5'te (aksiyel ve sagittal T2) sağ oksipital kortikal kalınlaşma, gri-beyaz cevher ayrımında silinme, eşlik eden periventriküler heterotopi ve korpus kallozum agenezisi; hasta 9'da (aksiyel T2) bilateral temporal ve perisilvian polimikrogr; hasta 7'de (aksiyel ve sagittal T2) sağ frontoparietal bileşkede şizensefali ve eşlik eden pakigiri; hasta 10'da (aksiyel T1 ve T2) bilateral frontal, parietal ve oksipital loblarda polimikrogr korteks görünümü, hasta 18'de (aksiyel tomografi) bilateral parietookspital kortikal kalınlaşma ve vermis hipoplazisi, hasta 13'te (aksiyel ve sagittal T2) sağ hemisfer frontal, temporal ve parietal loblarda polimikrogr izlenmektedir.

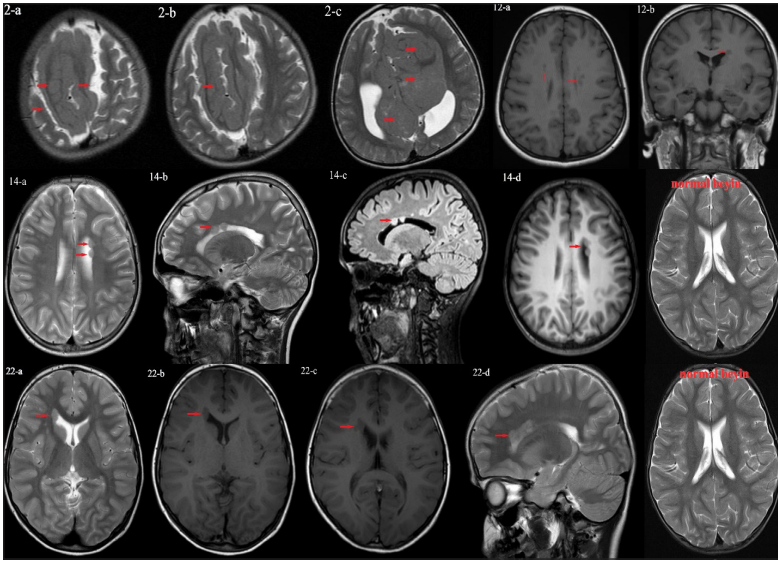
malformasyonun şiddetine, eşlik eden diğer organ tutulumlarına göre değişken olarak yaşamın ilk yılından başlayarak ileri yaşlara kadar uzanan bir dönemde hipotoni, motor ve bilişsel becerilerde gerilik, nöbetler ile bulgu verirler. Altta yatan etyolojiye göre değişkenlik gösteren diğer organ tutulumlarına bağlı bulgular görülebilir (6, 7). Mikrosefali, çeşitli göz bulguları, hidrosefali, renal kistler, kardiyak rabdomiyom, cilt lekeleri bizim hasta grubumuzda eşlik eden bulgular arasındaydı.

Motor ve bilişsel alanda çeşitli derecelerde gerilikler, KGM'ü olan hastaların en sık başvuru şikâyetlerindedir (4). En sık görülen temel nedenler arasında olan motor ve bilişsel becerilerde gerilik ve nöbet dışı nedenlerle; baş ağrısı ve baş dönmesi nedeniyle başvuran iki hastada izole periventriküler nodüler heterotopi mevcuttu. Yaygın ve tüm lobları içeren KGM'ü olan 12 hastanın



**Şekil 3:** Tek ya da iki taraflı bir ya da birden çok beyin lobunda KGM saptanan hastaların görüntüleme bulguları.

Hasta 21 (aksiyel T2 ve T1) ve 30'da (aksiyel ve sagittal T2) sol, hasta 27'de (sagittal T2, aksiyel T1 ve T2) sağ frontal ve parietal loblarda kortikal kalınlaşma ve düzensizliğe eşlik eden subkortikal beyaz cevher hiperintensitesi fokal kortikal displazi görünümüne uymaktadır. Hasta 28 (aksiyel T2 ve koronal flair) ve 31'de (aksiyel flair) sırasıyla sağ temporal ve sol frontoparietal bileşkede sınırlı fokal kortikal displazi alanları görülmektedir. Tuberoskleroz tanılı hasta 33 (koronal T2 ve aksiyel flair, T2), 34 (aksiyel flair), 35'te (aksiyel flair ve T2) birden çok lobda kortikal tuberler dikkati çekmektedir.



**Şekil 4:** Tek ya da iki taraflı bir ya da birden çok beyin lobunda KGM saptanan hastaların görüntüleme bulguları

Hasta 2'de (aksiyel T2) bilateral şizensefal v.e dev giriform heterotopi (beyin içinde beyin görünümü), hasta 12 (aksiyel koronal T1), 14 (aksiyel ve sagittal T2 ve flair, aksiyel T1), 22'de (aksiyel T2 ve T1) periventriküler nodüler heterotopi alanları izlenmektedir.

tümünde (%100) hem motor hem bilişsel becerilerde değişik şiddetlerde gerilik mevcuttu. Tüm lobları içermeyen bir ya da birkaç lobda KGM'ü olan 24 hastanın 14'ünde (%58) motor becerilerde, 16'sında (%66) bilişsel becerilerde farklı şiddetlerde gerilik saptandı.

Nöbetler, KGM'ü olan hastaların başvuru anında ya da takibinde ortaya çıkan temel bulgulardan biridir. Dirençli epilepsi olan hastaların %40'ında KGM olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (8, 9). Takip süresi içinde 36 hastamızın 26'sında (%72) nöbet olduğu görüldü. Yaygın ve tüm lobları içeren KGM'ü olan beş hastanın daha önceki öyküsünde ve takip süresi içinde nöbeti yoktu. Tüm lobları içermeyen bir ya da birkaç lobda KGM'ü olan hastaların %78'inde nöbetler mevcutken %22'sinde takip süresince nöbet görülmedi. Epilepsi olan hastalar içinde kullanılan ve hasta başına düşen ortalama ilaç sayısı 1.2'di. İki grupta istatistiksel olarak değerlendirilebilecek kadar yeterli hasta sayısına ulaşılamadığı düşünüldüğünden mevcut farklı yüzdelik oranlar olarak verildi.

EEG verilerine ulaşılabilen 28 hastanın yedisinde (%25) anormallik saptanmamıştır. Normal EEG'si olan hastaların bir kısmında izole periventriküler nodüler heterotopi mevcutken bir kısmında ise yaygın KGM'ü mevcuttu. Bazı hastalarda yaygın KGM'ü olmasına rağmen EEG patolojisi bulunmamasının bir kısmında ilaç kullanımı nedeniyle ortaya çıkan baskılanmaya bağlı olabileceği düşünülmüştür. Rutin bir uyanık ve/veya uyku EEG çekimi ile bir hastanın 24 saatlik bir günü içinde rastgele 30 dakikalık beyin dalga aktivitesinin kayıt altına alındığı dikkate alınacak olursa bu hastalarda olası aralıklı epileptik deşarjların varlığını saptayabilmek için uzun süreli EEG monitörizasyonlarına ihtiyaç olduğu unutulmamalıdır.

KGM'de çoğunlukla nöbet, motor ve bilişsel gerilik bulgularıyla gelen hastalarda yapılan beyin görüntülemeleri ile tanıya ulaşılır. Beyin MRG tekniklerindeki gelişmeler sayesinde çözünürlüğü yüksek beyin görüntülemeleri elde edilmekte ve mevcut KGM daha yüksek oranlarda yakalanabilmektedir (10). Normal

beyinde girusların çoğu 1-1.5 cm genişlikte ve korteks 3-4 mm kalınlığındadır. Lizefalisi olan bir hastada ise girusların genişliği 3 cm ya da daha genişlikte olup korteks kalınlığı 8-20 mm arasında değişmektedir (6). Bu çalışmadaki tüm hastaların KGM tanısına radyolojik görüntüleme yöntemleriyle ulaşılmıştır.

Nöbet, motor ve/veya bilişsel gerilik şikâyetlerinden bir veya birkaçının bir arada bulunduğu klinik tabloyla başvuran çocuklarda santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, kas-sinir kavşağı ve kaslar dâhil olmak üzere birçok yapıda yapısal, konjenital, metabolik ve genetik anormallikler aranmaktadır. KGM'ü saptanan hastalarda tam bir fizik muayene ile eşlik edebilecek mikrosefali, makrosefali, göz anormallikleri (korneal bulanıklık, katarakt, mikroftalmi, kırma kusurları, retinitis pigmentosa, retinit bulguları), dismorfik bulgular, cilt lekeleri, spina bifida, anjiofibromlar dikkatlice gözden geçirilmelidir. Diğer organ görüntüleme yöntemleriyle kardiyak inceleme ve batin içi solid organların incelenmesi bazı hastalarda tanı koydurucu olabilir. Renal kistleri olan bir hastada tuberoskleroz, zellweger sendromu olası tanılar arasında yer alırken, kardiyak rabdomiyom saptanan bir hastada tuberoskleroz ilk sıradaki tanı olabilir. Motor geriliğe eşlik eden nöbetler ve kreatin kinaz yüksekliği olan hastalarda konjenital müsküler distrofler; intrakranial kalsifikasyonları, beyaz cevherde dismiyelinizasyon ve retinit bulguları olan bir hastada konjenital CMV enfeksiyonları düşünülmalıdır.

MRG bu hastalarda ilk başvuru tanı yöntemlerinden biridir. Beyin MRG'de saptanan KGM'nin tipi, yaygınlığı eşlik eden diğer beyin yapılarının tutulumu (beyaz cevher, bazal ganglionlar, korpus kallozum, serebellum), kalsifikasyon varlığı olası tanılar açısından birçok ipucu verebilmektedir. Yaygın lizefalisi, agiri, pakigri ve subkortikal band heterotopi (double korteks) saptanan hastalarda LIS1, DCX, TUBA1A, ARX ve RELN gen mutasyonları en sık nedenler arasındadır. Yaygın cobble-stone malformasyon saptanan hastalarda korteks nodüler görünümüdür ve genellikle eşlik eden kreatin kinaz yüksekliği, beyaz cevherde yaygın dismiyelinizasyon, beyin sapı ve serebellum hipoplazisi ve göz anomalileri ile fukuyama müsküler distrofi, muscle-eye-brain hastalığı ve walker-warburg sendromu (FKRP, POMGNT1, POMT1, POMT2, LAMA1 gen mutasyonları) olası tanılar içinde bulunur (10). Bu çalışmada genetik mutasyonu gösterilen sekiz hastanın yarısında saptanmış olan mutasyonlar konjenital müsküler distrofi ile ilişkiliydi. GPR56 geninde ve PAFAH1B1 geninde saptanan mutasyonlar ve bu genlerin KGM'ü ile bağlantısı daha önce tanımlanmıştır (10). SRPX2 geninde mutasyon saptanan hastaların rolandik epilepsi, mental retardasyon ve konuşma bozuklukları ile başvurduğu ve bu hastalar içinde beyin MRG'de perisilvian polimikrogrî saptanan hastalar olduğu bildirilmiştir (11). Bir hastamızda saptanmış olan PEX1 mutasyonu Zellweger sendromu ile ilişkiliydi ve hastada çok uzun zincirli yağ asitlerinde artış, dismorfik bulgular, renal kistler mevcuttu.

## SONUÇ

Nöbet, motor ve bilişsel gerilik şikâyetlerinin bir ya da birkaçının bir arada olduğu tablo ile başvuran hastalarda oldukça geniş bir etyoloji bulunmaktadır. İnce kesitli, 1.5 Teslanın üzerinde çözünürlükte yapılan bir beyin MRG ile saptanabilecek KGM durumunda genetik, enfeksiyöz, metabolik ve nöromüsküler nedenler aranmalıdır. KGM'nin morfolojik tiplendirmesi, yaygınlığı, eşlik eden diğer beyin yapılarındaki anormallikler oldukça yol göstericidir. Tam fizik muayene ve diğer organ incelemeleri olası etyolojik yelpazeyi daraltabilir. Genetik testlerdeki gelişmeler ve kullanımındaki yaygınlık arttıkça KGM'ü olan hastalarda bilinen genetik mutasyonların saptanması ile hem kesin tanıya ulaşmak kolaylaşacaktır hem de daha önce sorumlu mutasyonu bilinmeyen hastalarda yeni mutasyonların bulunması mümkün olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB, Jackson GD, Becker LE, Evrard P. A classification scheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics* 1996;27:59-63.
2. Raybaud C, Widjaja E. Development and dysgenesis of the cerebral cortex: malformations of cortical development. *Neuroimaging Clin N Am* 2011;21:483-543, vii.
3. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain* 2012;135:1348-69.
4. Severino M, Geraldo AF, Utz N, Tortora D, Pogledic I, Klonowski W, et al. Definitions and classification of malformations of cortical development: practical guidelines. *Brain* 2020;143:2874-94.
5. LoTurco JJ, Booker AB. Chapter 26-Neuronal Migration Disorders. In: Rubenstein JLR, Rakic P, editors. *Cellular Migration and Formation of Neuronal Connections*. Oxford: Academic Press 2013:481-94.
6. Dobyns WB, Leventer RJ, Guerrini R. Malformations of Cortical Development. In: Swaiman KF, editor. *Swaiman's Pediatric Neurology* 2018:520-49.
7. Naumburg E, Strömberg B, Kieler H. Prenatal characteristics of infants with a neuronal migration disorder: a national-based study. *Int J Pediatr* 2012;2012:541892.
8. Kuzniecky RI. Magnetic resonance imaging in developmental disorders of the cerebral cortex. *Epilepsia* 1994;35 Suppl 6:S44-56.
9. Pasquier B, Péoc HM, Fabre-Bocquentin B, Bensaadi L, Pasquier D, Hoffmann D, et al. Surgical pathology of drug-resistant partial epilepsy. A 10-year-experience with a series of 327 consecutive resections. *Epileptic Disord* 2002;4:99-119.
10. Lee J. Malformations of cortical development: genetic mechanisms and diagnostic approach. *Korean J Pediatr* 2017;60:1-9.
11. Roll P, Rudolf G, Pereira S, Royer B, Scheffer IE, Massacrier A, et al. SRPX2 mutations in disorders of language cortex and cognition. *Human Molecular Genetics* 2006;15:1195-207.