

## Nöronal Migrasyon Anomalili Yirmi Bir Olgunun Retrospektif İncelenmesi

Mehmet Okan\*

**ÖZET.** Nöronal migrasyon anomalileri periventriküler germinal matrikste oluşan nöroblastların önceden planlandığı şekilde serebral korteksi oluşturmak için olan göçünde ve dizilişindeki bozukluk sonucu ortaya çıkar. Magnetik rezonans görüntüleme'deki gelişmeler sonrası dirençli epilepsilerin önemli bir kısmından sorumlu olan nöronal migrasyon anomalileri hastalar hayatta iken tanınabilmektedir. Bu sayede daha önceden tanımlanamamış pek çok spesifik sendromun erken tanısı konulmaktadır. Bu çalışmamızda nöronal migrasyon anomalisi tespit edilen 21 olgunun klinik ve radyolojik bulguları sunuldu.

**Anahtar Kelimeler .Migrasyon bozuklukları .Dirençli epilepsiler.**

### Review of 21 Cases With Neuronal Migration Disorders

**SUMMARY.** Neuronal migration disorders (NMD) result from derangement in the process through which neuroblasts proliferating in the periventricular germinal matrix reach their final, pre-programmed position in the cerebral cortex. The development of magnetic resonance imaging (MRI) permits the accurate diagnosis while the patients are alive of the neuronal migration disorders (NMD), which constitute an important group of intractable epilepsies. Several specific syndromes have been identified and early diagnosis of previously unrecognized entities is now possible.

In this study, we present the clinical and radiological findings of 21 patient with neuronal migration disorders.

**Key Words .Migration disorders .Intractable epilepsies.**

Serebral embriyogenezis, gelişmekte olan beyin ventriküllerinin yüzeyindeki (germinal matriks) hücrelerin bölünmesi ve proliferasyonu ile başlar. Gebeliğin ikinci ayında hareket etmeye başlayan nöronlar radyal glial liflerin yanı sıra kortekse doğru göç ederek germinal matriksin bir kopyasını serebral korteks kıvrımları içinde yeniden oluştururlar<sup>1</sup>. Bu göçte duraklama veya düzensizlik migrasyonun kusurlu bir şekilde oluşmasına dolayısıyla nöronal migrasyon anomalilerine (NMA) neden olur<sup>2</sup>. Nöronal migrasyon anomalileri klinik olarak sıklıkla epilepsi, mental gerilik, dil ve davranış problemleri ve motor defisit gibi bir veya daha fazla bozukluklarla karşımıza çıkarlar<sup>1,2</sup>. Magnetik rezonans gibi modern görüntüleme yöntemleriyle, bu anomaliler genellikle hastalar hayatta iken saptanabilmektedir<sup>3</sup>.

Bu çalışma çocuk nörolojisi polikliniğimize çeşitli nörolojik yakınmalarla başvurup magnetik rezonans görüntülemeleri (MRI) sonucu nöronal migrasyon anomalisi tanısı alan olgular ve onların özelliklerini vurgulamak amacı ile yapıldı.

### Materyal ve Metod

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı polikliniğine 1994-2000 yılları arasında değişik nörolojik yakınmalarla başvurarak MRI çekimi sonucu nöronal migrasyon anomalisi saptanan 21 olgu çalışmaya alındı.

### Bulgular

Olguların 11 (%52.4)'i erkek, 10 (%47.6)'i kız çocuğu olup, tanı yaşları ortalama 1.5-16 yıl (9.3±5.9) idi. Başvuru yakınmaları sıklık sırasıyla havale geçirme, motor gelişmede gerilik, öğrenme problemleri, sebepsiz yere sıçrama-irkilme, baş çevresinin küçük kalması, etrafa ilginin azlığı, konuşma geriliği / bozukluğu, çocuğun çok gevşek/sert olması şeklinde sıralanıyordu (Tablo I). Olgularımızın tanıları (bir olgunun birden fazla tanısı olabilir) 18 olgu (10 olgu fokal, 3 olgu generalize epilepsi, 5

\* Doçent Doktor U.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı.



olgu West sendromu) epilepsi, 11 olgu psikomotor gerilik (hafif, orta, ağır), 7 olgu serebral palsi, 1 olgu nörofibromatozis, 1 olgu Walker Walburg sendromu şeklinde idi (Tablo II). MRI çekimi sonucu saptanan nöronal migrasyon anomalileri beş olguda heterotopi, beş olguda lissensefali, dört olguda fokal kortikal displazi, dört olguda şizensefali, iki olguda paçigri, bir olguda hemimegalensefali şeklinde sıralanıyordu (Tablo III). Olguların 6 (%28.6)'sına başka beyin anomalileri de eşlik ediyordu. Bunlar sıklık sırası ile üç olguda korpus kallosum disgenezisi/agenезisi, iki olguda Dandy Walker malformasyonu/varyantı, bir olguda mega sisterna magna idi.

**Tablo I-** Migrasyon Anomalisi Saptanan Olguların Başvuru Yakınmaları ve Özellikleri

	Sayısı (n)	Oranı (%)
Olgu	21	
Erkek / Kız	11/ 10	52.4 / 47.6
Başvuru yakınmaları		
Havale Geçirme	17	81.0
Motor gelişimde gerilik	9	42.9
Öğrenme problemleri	6	28.6
Sıçrama-İrkilme	5	23.8
Başın küçük kalması	5	23.8
Etrafla ilgisizlik	3	14.3
Konuşmada yetersizlik	3	14.3

**Tablo II-** Migrasyon anomalisi saptanan olguların Klinik tanıları

Klinik tanı	Görülme sıklığı (n)	Görülme oranı (%)
Epilepsi	18	85.7
Fokal	10	
Generalize	3	
İnfanıl spazm	5	
Psikomotor gerilik	11	61.1
Hafif	5	
Orta	2	
Ağır	4	
Serebral palsi	7	33.3
Nörofibromatozis	1	4.8
Walker-warburg sendromu	1	4.8

**Tablo III-** Nöronal Migrasyon Anomalisi Tanısı Alan Olguların Özellikler

Olgu no	Yaş (yıl)	Cins	Klinik tanısı	Mri bulgusu
1	1.5	K	Psikomotor gerilik, Mikrosefali, West send, Hemiparezi	Hemimegalensefali
2	3	E	Psikomotor gerilik, Mikrosefali, West send	Lissensefali
3	10	K	Psikomotor gerilik, Mikrosefali, Sp tetraparezi	Lissensefali
4	2	K	Psikomotor gerilik, Mikrosefali, West send, Sp. Tetraparezi	Lissensefali
5	15	E	Nörofibromatozis Psikomotor gerilik, Epilepsi	Heterotopi
6	3	E	Epilepsi	Heterotopi
7	16	K	Psikomotor gerilik, Fokal Epilepsi	Şizensefali
8	4	E	Psikomotor gerilik, Fokal epilepsi	Şizensefali
9	14	E	Epilepsi	Paçigri
10	5	E	Fokal konvüzyon	Paçigri
11	1.5	E	Walker Warburg send., West send, Serebral palsi	Lissensefali
12	7.5	K	Psikomotor gerilik, mikrosefali, Fokal epilepsi	Heterotopi
13	14	E	Psikomotor gerilik	Heterotopi
14	12	K	Fokal epilepsi	Kortikal displazi
15	2,5	E	Fokal epilepsi	Heterotopi
16	4,5	K	Psikomotor gerilik	Kortikal displazi
17	3	K	West sendromu, Sp. Tetraparezi	Lissensefali
18	13	K	Fokal epilepsi	Kortikal displazi
19	4	E	Fokal Epilepsi, Hemiparezi	Şizensefali
20	1	K	Fokal Epilepsi, Hemiparezi, Psikomotor gerilik	Şizensefali
21	8	E	Fokal Epilepsi	Kortikal displazi

## Tartışma

Gelişmekte olan beyin ventriküllerinin yüzeyindeki germinal matriks hücrelerin bölünmesi ve proliferasyonu ile başlayan serebral embriyogeneziste, hareket eden nöronlar, gebeliğin ikinci ayında germinal matriksin bir kopyasını serebral korteks kıvrımları içinde yeniden oluştururlar. İlk giden hücreler en alt tabakaları, sonradan göç edenler ise yüzeyel tabakaları oluştururlar. 7-16. Embriyonik haftalar arasında olan bu göç daha yavaş bir hızla 25. Haftaya kadar sürer<sup>1</sup> İnsan embriyo ve fetüsünde olabilecek metabolik, kromozomal, hipoksik ve iskemik olaylar toksin ve fiziksel etkiler bu migrasyonun kusurlu bir şekilde olmasına ve ilerki yaşamda değişik klinik belirtilerin ortaya çıkmasına yol açabilirler<sup>2</sup>. Migrasyon bozuklukları belli bir bölgede lokalize olmuşsa heterotopi denilen beyaz cevherde yerleşmiş nöron kümeleri oluşur. Migrasyon belirli bir bölgede hiç yok ise şizensefali, tek bir hemisferde genişlemiş



ventrüküller, beyaz ve gri cevher anormallikleri, diğer hemisferde de dağınık nöronal gruplar şeklinde ise hemimegalensefali, serebral korteksi oluşturan normal altı tabakanın dizilimi bozulmuş ve o alanda çok sayıda küçük giruslar oluşmuşsa kortikal displazi, beyin yüzeyinde sulkus ve girusların oluşmaması halinde lissensefali denen değişik türde migrasyon defektleri meydana çıkar. Bu değişiklikler genellikle migrasyonun bozulduğu gebelik dönemine bağlıdır. Bu olayların hemen hepsinde hücreler arası iletişim ağında bir yanlışlık ve belirli hücre gruplarının ölmesi söz konusudur. Hastalarda görülen mikrosefali ve mental gerilik bu sonuçlarla açıklanabilmektedir<sup>2</sup>. Merkezi sinir sistemi (MSS) konjenital anomalileri arasında en sık görüleni nöronal migrasyon defektleridir<sup>4</sup>. Gerçekten de 38 yıl süren 4122 otopsi sonuçlarını içeren bir çalışmada MSS malformasyon oranı % 8.8 olarak bildirilmektedir. Bu anomaliler (malformasyonlar) sıklık sırası ile nöral tüp defektleri, kongenital hidrosefali, makro-mikrosefali, nöral migrasyon anomalileri, orta hat yapısal defektleri ve diğerleri şeklinde sıralanmaktadır<sup>4</sup>. Yine aynı çalışmada MSS malformasyonu açısından kendi olgularımızda olduğu gibi cinsiyet farklılığının olmadığı bildirilmiştir. Olgularımızın tanı yaşları 1.5-16 yıl arasında değişmekte olup hastalığın klinik olarak ortaya çıkış yaşı yeni doğan döneminden adolesan dönemine kadar değişkenlik göstermektedir. Gerek klinik belirtilerin ortaya çıkış zamanı ve gerekse de belirtilerin şiddeti, lezyonun yeri ve genişliği ile ilişkilendirilmektedir<sup>5,6</sup>. Gerçekten de bu olguların klinikte konvülsiyonla ortaya çıkma zamanına bakıldığında %10'unun neonatal, %42'sinin 1 yaş öncesi geri kalan %32'sinin ise 1 yaşından sonra geliştiği belirtilmektedir<sup>6</sup>. Olgularımızın başvuru yakınmalarına bakıldığında bunların literatür bulgularıyla uyumlu oldukları görüldü. Bu olgular klinik olarak sıklıkla konvülsiyon geçirme, mental gerilik, dil/ davranış problemleri ve motor fonksiyon kusurları ile karşımıza çıkarlar<sup>7-10</sup>. İnatçı epileptik olgular arasında NMA'lilerinin prevalansı %20-40 arasında verilmektedir<sup>9</sup>. MRI çekimi sonrası olgularımızın birinde bilateral lokalize, birinde unilateral diffuz, ikisinde fokal olmak üzere toplam dördünde kortikal displazi (polimikrogr) saptandı. Bunlardan bilateral lokalize kortikal displazi saptanan bir olgu mental gerilik, diğer üç olgu ise; biri dirençli olmak üzere epilepsi nedeniyle başvurdu. Yapılan çalışmalarda bilateral lezyonlu olgularda başlangıç yakınması semptomatik generalize epilepsi şeklinde iken, unilateral lezyonlu olgularda lokalize epilepsi şeklinde olduğu bildirilmekte, ancak olgularda konvülsiyonların ortaya çıkması yaşamın değişik dönemlerinde olabilmektedir<sup>5,7</sup>. Kortikal displazili 4 olgularımızın sadece 3 ünde epilepsi görülmesi belki de yaşamın erken döneminde bunlarla karşılaşmamızdandır.

Olgularımızın beşinde saptadığımız nöronal heterotopi; gri cevher sinir hücrelerinin beyin içerisinde anormal lokalizasyonda birikimidir<sup>11,12</sup>.

Gestasyonun 5. ayından önce radial glial elementler boyunca migrasyonun durması sonucu gelişir. Myotonik distrofide, Nörofibromatosis ve Duchenne müsküler distrofide görülebilir<sup>11</sup>. Gri cevher heterotopileri; Diffuz gri cevher heterotopisi =band heterotopi = double korteks, Subependimal heterotopi ve Fokal subkortikal heterotopi şeklinde karşımıza çıkabilirler<sup>12</sup>. Kendi olgularımızın beşinde saptadığımız kortikal heterotopi bir olguda double korteks, bir olguda subependimal heterotopi ve 3 olguda fokal subkortikal heterotopi şeklindeydi. Double korteksli olgu yaşitlarına göre derslerinde geri bulunarak 14 yaşında bize başvurmuş hafif psikomotor geriliğin dışında bir patoloji bulunmamıştı. Gerçektende NMA lileri beklenmedik derecede hafif klinik semptomlarla karşımıza çıkabilirler<sup>5</sup>. Gri cevher heterotopileri içerisinde dört olgumuzun 3'ünde görüldüğü gibi en sık nodüler heterotopiler görülürler. Burada gri cevher hücrelerinin periventriküler subkortikal beyaz cevher içerisinde kümelenmesi vardır. Nöronal heterotipi tesbit ettiğimiz üç olgumuzun birisi Nörofibromatosis tip 1 (NFI) tanısı aldı. Bu olguda NFI'in major tanı kriterlerinden üç tanesine ek olarak inatçı konvülsiyonlar ve psikomotor gerilik vardı.

Nörofibromatosis'de mental gerilik ve epileptik konvülsiyonların diğer nörokitan hastalıklara oranla çok daha az görüldüğü, inatçı konvülsiyonlar karşısında bunların beyindeki heterotopi ya da glial nodüllerden kaynaklandığı bilinmektedir<sup>13</sup>.

Bilindiği üzere migrasyon anomalisini oluşturan hücreler primer görevlerine göre klinik semptomlar oluşturmaktadırlar. Lissensefali gibi bu migrasyon anomalisinin yoğun ve ağır olduğu olgularda West sendromuna kadar gidebilen ağır nörolojik bozukluklar ve konvülsiyonlar ortaya çıkmaktadır<sup>14,15</sup>. Beş olgumuzda görülen lissensefali; mikrosefali, ağır nörolojik bozukluklar, psikomotor gerilik ve West sendromu bulguları ile seyretmektedir. Tip 1 lissensefali'li olgular ilk bir yıl içerisinde mikrosefali gelişimi, başlangıçtaki hipotoninin zamanla yerini kas tonusunda artışa bırakması, hareket ve beslenme problemleri ve genellikle 6.-12. aylarda infantil spazm veya myoklonik, akinetik konvülsiyonlarla karşımıza çıkarlar. Burada nörolojik seyir; belirgin mental gerilik, spastik tetraparezi ve serebral konvülsiyonlar şeklindedir<sup>14</sup>. Nedeni genellikle bilinmemektedir. Ancak gestasyonun 3.-4. aylarında olan vasküler zedelenme sonucu geliştiği sanılmaktadır<sup>14</sup>. Yine bu olguların çoğunda konjenital CMV enfeksiyonlarının varlığı gösterilmiştir<sup>6</sup>. Tip I lissensefali-paçigiria sıklıkla sporadiktir. Diğer yandan otozomal resesif kalıtım da rapor edilmiştir<sup>14</sup>. Kromozom çalışmalarında olguların %13'ünde 17.kromozom p13.3'te submikroskopik delesyonlar tesbit edilmiştir<sup>13</sup>. Tip I lissensefali olgularımızdan birinin öyküsünde annenin gestasyonun 18-22. haftaları civarında gripal enfeksiyon geçirdiği öğrenilmiş ve laboratuvar



çalışmaları sonucu bunun sitomegalovirus enfeksiyonu olduğu anlaşılmıştır. Olgularımızın 4'ünde saptadığımız şizensefali MRI da gri cevher yarığının ventriküler ependimden beynin pial yüzeyine kadar serebral hemisferin tüm kalınlığı boyunca uzanması şeklinde görülür<sup>12</sup>. Yarık, beynin sıklıkla parietal ve temporal bölgelerinde, özellikle de parasilviyan, presentral, postsentral girus çevresinde görülür<sup>12</sup>. Unilateral şizensefalinin karşı hemisferinde kortikal displazi mevcut olabilir. Yine bu olguların büyük bir çoğunluğunda septum pellisidum yoktur<sup>12</sup>. Kendi olgularımızın ikisi fokal epilepsi ve psikomotor gerilik, biri fokal epilepsi ve hemiparezik serebral palsy, 1'i fokal epilepsi, hemiparezik serebral palsy ve psikomotor gerilik bulgularıyla başvurdu. Gerçekte şizensefalili olgular yenidoğan döneminde başlayan fokal konvüzyonlar, hemiparezi ve değişken derecede mental gerilikle başvurabilirler<sup>12</sup>.

Olgularımızın ikisinde gördüğümüz paçigri'de sayıca azalmış geniş ve kalın giruslar mevcuttur. Beynin değişik bölgelerinde görülebilirler. Klinik olarak daha ılıman gidişli patolojilerdir<sup>14</sup>. İki olgumuz konvülsiyon geçirme yakınmalarıyla başvurup epilepsi tanılarını aldılar.

Hemimegalensefalide ise tutulan hemisfer orta/ileri derecede büyümüştür. Tipik olarak geniş girus, sığ sulkuslar ile birlikte kalınlaşmış ve distrofik korteks vardır<sup>14</sup>. Sonuç olarak Nöronal migrasyon anomalilerinin popülasyondaki prevalansı%1 olup dirençli epilepsilerdeki prevalans ise %20-40 arasında verilmektedir<sup>8</sup>. Dirençli konvülsiyon nedeniyle başvuran bu olgularda fokal unilaterale displastik lezyonun (Elektroansefalografi ve diğer metotlarla epileptik doku olduğu saptanarak) cerrahi ile kaldırılması inatçı epilepsinin kontrolünde oldukça yararlıdır. Ancak olay generalize olmuşsa ve düşme atakları da olaya eşlik ediyorsa seçilecek yöntem kallosotomi olmalıdır<sup>12</sup>.

Nöronal migrasyon anomalileri klinikte beklenmedik derecede hafif ya da oldukça ağır derecede epilepsi mental gerilik, dil davranış problemleri ve motor bozukluklarla kendilerini gösterebilirler. Böyle olguların MRI ile tetkiki erken tanısının konması gerek prognoz tahmini ve gereksiz tetkiklerin önlenmesi, gerekse de tedavinin planlanması açısından yararlı olacaktır.

Doç. Dr. Mehmet Okan  
U. Ü. Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı  
Görükle / BURSA

## Kaynaklar

1. Renda Y. Kortikal displaziler ve Epilepsi. In, Yurdakök M, Coşkun Y. (ed) Pediatri. Güneş kitapevi. Ankara, 1995, pp.647-655
2. Barth PG: Disorders of Neuronal Migration. Can J Neurol Sciences 14:1-16, 1987
3. Silverman NF, Kuhn PJ: Brain and Spinal Cord In, Caffey's Pediatric X-Ray Diagnosis. 9<sup>th</sup> Edition, Mosby company. St Louis, 1993, pp.206-216
4. Pınar H, Tatevnyants N, Singer DB: Central nervous system malformations in a perinatal/neonatal autopsy series. Pediatr Dev. Pathol. 1 (1): 42-48, 1998
5. Günay M, Aysun S: Neuronal migration disorders presenting with mild clinical symptoms. Pediatr Neurol. 14 (2) 153-154, 1996
6. Campos-Castello J, Lopez A, Ramirez R, Martinez C: Epileptic signs in alterations of neuronal migration. Rev Neurol. 28 Suppl :14-19, 1999
7. Aso K, Nakashima S, Watanabe K: Neuronal migration disorders and epilepsy. No To Hattatsu. 29 (2): 129-133, 1997
8. Pascual-Castroviejo I, Viano J, Roche C, Martinez-Bermejo: The Value of images in diagnosis of migration disorders. Rev. Neurol. 27 (156):246-258, 1998
9. Ten Donkelaar HJ, Lammens M, Wesseling P, Gabreels FJ: Development and developmental disorders of the human brain. III. Neuronal Migration disorders of the serebrum. Ned Tijdschr Geneesk. 10;145 (10): 466-474, 2000
10. Jaw TS, Sheu RS, Liu GC, Chou MS: Magnetic resonance images of neuronal migration anomalies. Kaohsiung J Med Sci. 14 (8): 504-513, 1998
11. Swaiman F K: Congenital Structural Defects. In, Pediatric Neurology. Mosby company. St Louis, 1994, pp 421-470
12. Saatçi I, Turanlı G, Renda Y. Neuronal Migration Disorders Part II: Magnetic Resonance Imaging. The Turkish Journal of Pediatrics. 40:481-490, 1998
13. Bodensteiner B J. Neurocutaneous Syndromes In The Pediatric Clinics of North America. Saunders Company. Philadelphia, 1992, pp.591-620
14. Volpe J J: Neuronal Proliferation, Migration, Organization, and Myelination. In, Neurology of the Newborn, 3 edition, W.B. Saunders Company. London, 1995, pp.43-92
15. Brodtkorb E, Nilsen G, Smevik O, Rinck P.A: Epilepsy and Anomalies of Neuronal Migration MRI and clinical aspects. Acta Neurol Scand. 86:24-32, 1992