

Periventriküler Nodüler Heterotopi: Olgu Sunumu

Arif ÇAKIR*, Müge ÖZCAN**, Mehmet Sabri ERDÖL***

Öz

Periventriküler nodüler heterotopi (PNH), gri maddenin heterotopik olarak lateral ventrikül duvarlarında subependimal yerleşmesi durumuna verilen isimdir. Embriyonik gelişim sırasında serebral gri cevheri oluşturacak olan nöronların normal göçünü tamamlayamaması ve beynin periventriküler bölgesinde nodüllerin veya nöron kümelerinin oluşumu ile sonuçlanan nörolojik bir hastalıktır. Yetişkinlikte en sık görülen gri madde heterotopisi olmakla birlikte nadir görülen bir durumdur. PNH sıklıkla epilepsi, psikomotor gelişim gerilikleri ve/veya kognitif sorunlarla ortaya çıkar. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde epilepsi hastalarının bir kısmında PNH kolaylıkla tanınabilmektedir. Altta yatan neden henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ancak *FLNA* genindeki (*Filamin A*) nokta mutasyonlar gibi genetik anomaliler, vasküler patolojiler, civa toksikasyonu gibi çevresel faktörler ve radyasyona maruziyet gibi nedenler sayılabilir. Bu yazıda epileptik nöbet ile prezente olan ve kranial Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile tanısı konan *FLNA* negatif bir Periventriküler nodüler heterotopi (PNH) olgusu sunulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Epilepsi, periventriküler nodüler heterotopi, kortikal heterotopi.

Periventricular Nodular Heterotopia: A Case Report

Abstract

Periventricular nodular heterotopia (PNH) is the name given to the heterotopic subependymal localization of gray matter in the walls of the lateral ventricle. It is a neurological disorder that results from the abnormal migration of neurons responsible for forming cerebral gray matter during embryonic development, leading to the formation of nodules or clusters of neurons in the periventricular region of the brain. Although it is a rare condition, PNH is the most commonly observed form of gray matter heterotopia in adulthood. PNH often presents with epilepsy, psychomotor developmental delays, and/or cognitive issues. Advances in imaging techniques have facilitated the identification of PNH in some epilepsy patients. The underlying cause has not been fully elucidated yet, but it may involve genetic anomalies such as point mutations in the *FLNA* gene (*Filamin A*), vascular pathologies, environmental factors like mercury toxicity, and exposure to radiation. This article presents a case of Periventricular Nodular Heterotopia (PNH) with a negative *FLNA*

Olgu Sunumu (Case Report)

Geliş / Received: 14.08.2023 & **Kabul / Accepted:** 09.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.38079/igusabder.1340557>

* Dr. Öğr. Üyesi, Nöroloji Uzmanı, İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İstanbul, Türkiye. E-posta: dr.arif.cakir@gmail.com [ORCID https://orcid.org/0009-0000-3303-2015](https://orcid.org/0009-0000-3303-2015)

** Uzman Doktor, Nöroloji Uzmanı, Bahıklı Rum Vakfı Hastanesi, İstanbul, Türkiye. E-posta: muunal@gmail.com [ORCID https://orcid.org/0000-0002-0486-1364](https://orcid.org/0000-0002-0486-1364)

*** Dr. Öğr. Üyesi, Nöroloji Uzmanı, İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İstanbul. E-posta: erdolms19@gmail.com [ORCID https://orcid.org/0000-0001-5670-219X](https://orcid.org/0000-0001-5670-219X)

mutation, diagnosed through cranial Magnetic Resonance Imaging (MRI), in a patient presenting with epileptic seizures.

Keywords: Epilepsy, periventricular nodular heterotopia, cortical heterotopia.

Giriş

Periventriküler nodüler heterotopi (PNH)'nin klinik prezentasyonu, nodüllerin boyutuna, yerleşim yerine ve beyin tutulumunun derecesine bağlı olarak geniş ölçüde değişebilir. En sık görülen semptomlar standart nöbet önleyici ilaçlara dirençli nöbetler iken kognitif bozukluklar ve psikomotor gecikme de daha seyrek olmakla birlikte görülebilir¹. Bazı kişiler, koordinasyon ve kas kontrolü ile ilgili zorluklar gibi motor bozukluklar da sergileyebilir. Bazı durumlarda, PNH asemptomatik kalabilir ve başka nedenlerle yapılan beyin görüntülemesi sırasında tesadüfen keşfedebilir.

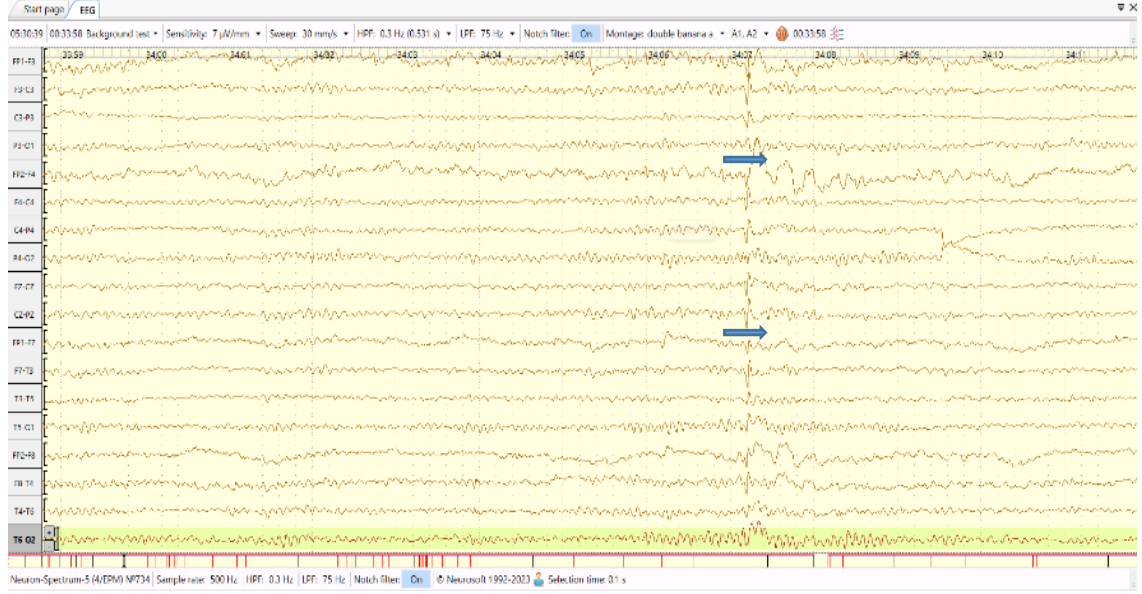
PNH teşhisi öykü ve nörolojik muayene bulgularıyla birlikte esasen manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi beyin görüntüleme teknikleri sayesinde koyulmaktadır. T1 ağırlıklı görüntüler serebral ventriküllerin etrafındaki karakteristik nodülleri ortaya çıkararak tanıya yardımcı olur. PNH ile ilgili araştırmalarda bu bozuklukla bağlantılı çeşitli genetik mutasyonlar tanımlanmıştır. Bunlar arasında, *Filamin A (FLNA)* genindeki mutasyonlar, X'e bağlı PNH formları ile belirgin bir şekilde ilişkilendirilmiştir^{2,3}. *FLNA* geni, beyin gelişimi sırasında hücre göçü için çok önemli olan bir hücre iskeleti proteinini kodlar. *FLNA*'daki kusurlar, nodüler heterotopi oluşumuyla sonuçlanan anormal hücre hareketine yol açar. Ek olarak, X'e bağlı olmayan PNH formlarında başka genetik varyasyonlar da (*ARFGGF2* geni gibi) gösterilmiştir ve bu da bozukluğun genetik heterojenliğini daha da vurgulamaktadır.

Olgu

21 yaşında, erkek hasta. Yurt dışında gemi kaptanlığı okumakta ve halen gemilerde aktif çalışmaktadır. İlk olarak 6 yıl önce 2 dakika kadar süren jeneralize tonik klonik (JTK) nöbet ve 2 saat kadar devam eden postiktal konfüzyon tanımlıyor. Daha sonrasında 3 kez daha benzer nöbet geçirdiğini bildirmektedir. Nöbetlerin uykusuz ve yorgun iken olduğunu ifade etmektedir. İlk 2 nöbetinde epilepsi etyolojisi açısından herhangi bir inceleme yapılmamış ve ilaç tedavisi başlanmamıştır. Üçüncü nöbetten sonra kranial MRG ve elektroensefalografi (EEG) tetkikleri yapılmış. Levetirasetam 1000 mg/gün başlanmıştır. Ancak hasta ilacını düzenli kullanmamış ve 1 yıl içinde nöbeti tekrarlamış. En son 1 ay önce aynı günde içinde 40 dakika arayla ve bilincinin tam olarak açılmadığı (status?) 2 JTK nöbet geçirmesi üzerine merkezimize başvurmuştur. Öz geçmişinde çocukken sık boğaz enfeksiyonu geçirmiş olması dışında özellik yoktu. Soy geçmişinde ailesinde epilepsi öyküsü yoktu. Nörolojik muayenesi normaldi. Rutin kan tetkiklerinde D vitamini seviyesi (29 µg/L, N:30-80 µg/L) ve kan levetirasetam düzeyi (4mg/L, N: 10-40 mg/L) düşüktü. Tüm gece EEG'de uyanıklıkta ve uykunun erken evrelerinde (Evre I-II) jeneralize

dikenler, derin uyku evrelerinde ise (Evre III) yarım saniye ve/veya bir saniye süreli jeneralize çoklu dikenler ve zaman zaman da multifokal diken dalgalar şeklinde epileptik deşarjlar gözlemlendi (Resim 1).

Resim 1. EEG'de uyanıklıkta ve uykunun erken evrelerinde (Evre I-II) gözlenen jeneralize diken deşarj örneği



Kranial MRG'de sağ lateral ventrikül antrumunda orta hattın posterioruna komşu subpandimal alanda korteks ile izointens 7x2,5x2,5 mm boyutlarında periventriküler subpandimal heterotopi ile uyumlu nodül görüntüsü gözlemlendi (Resim 2). Bu bulgularla PNH tanısı koyuldu. *FLNA* gen (*Filamin A*) mutasyonuna bakıldı ve sonuç negatifti. Levetirasetam dozu artırıldı (1500 mg/gün olacak şekilde), D vitamini replasmanı başlandı. İlaç kullanmanın ve doğru kullanmanın önemi ve epilepsi ile yaşam tarzı hakkında detaylı bilgilendirilme yapıldı.

Resim 2. Kranial MRG'de sağ lateral ventrikül antrumunda orta hattın posterioruna komşu subependimal alanda korteks ile izointens periventriküler subependimal heterotopi görüntüsü.



Tartışma

21 yaşında halen üniversitede okumakta ve yanı sıra mesleği ile ilgili ek işler yapmakta olan hastamız motor ve mental olarak normal izlenim veriyordu. Epileptik nöbetleri çok seyrek oluyordu ve kısa sürüyordu. Nöbetler dışında hayatında önemli bir sorun yaşamıyordu. İlk iki nöbetinde uykusuzluk ve yorgunluğa ek olarak alkol de almış olduğundan epilepsi için etyolojik inceleme yapılmamıştı. Üçüncü nöbetten sonra yapılan rutin EEG ve kranial MRG normal olarak yorumlanmıştı ve epilepsi tedavisi başlanmıştı. Ancak hasta hastalığı kabul etmek istemediği için ilacını düzenli kullanmamıştı. Son olarak aynı gün içinde tam olarak kendine gelemediği iki nöbeti olunca ileri tetkik ve tedavi için merkezimize başvurmuştu. Bu hikaye sonrasında yapılan tüm gece uykusu EEG'sinde uyanıklıkta ve uykunun erken evrelerinde (Evre I-II) jeneralize dikenler, derin uykusu evrelerinde ise (Evre III) yarım ila bir saniye süreli jeneralize çoklu dikenler ve zaman zaman da multifokal diken dalgalar şeklinde epileptik deşarjlar gözlemlendi. Kranial MRG görüntülemesinde sağ lateral ventrikül antrumunda orta hattın posterioruna komşu subependimal alanda korteks ile izointens 7x2,5x2,5 mm boyutlu PNH ile uyumlu nodüler görünüm gözlemlendi. *FLNA* gen (*Filamin A*) mutasyonuna bakıldı ve sonuç negatifti.

Literatürde periventriküler nodüler heterotopi'nin en sık prezantasyonu genellikle dirençli epileptik nöbetler olarak bildirilmektedir⁴. Bu olguda ilk prezantasyon epileptik nöbet ile olmuştu ancak levetirasetam tedavisi ile kontrol edilebilen bir nöbetti. Nöbetin şiddeti ile nodüler heterotopik alanların yerleşim yerleri ve yoğunluğunu ilişkilendiren yayınlar bulunmaktadır⁵ ve bu vakada tek bir tarafta ve görece daha küçük ölçekli bir nodülün olması iyi prognozda etkili olabilir. Periventriküler nodüler heterotopi'nin diğer sık görüntüsü mental ve kognitif gerilikler ve bazen motor becerilerde yetersizlikler olarak bildirilmektedir⁶ ancak bu vaka bu açıdan

sorunsuzdu. Periventriküler nodüler heterotopi'nin doğumsal bir gelişim anomalisi olduğunu biliyoruz, bu yüzden bizden önceki kranial MRG görüntülemesinde gözden kaçmış olmasını incelemadaki teknik yetersizliklere bağlı olabilir diye yorumladık. *FLNA* gen mutasyonu X'e bağlı geçiş gösteren ve bilateral PNH olan ailelerin tamamında pozitif iken sporadik PNH vakalarında %26 oranında pozitif olarak bildirilmektedir^{7,8}. Bu vakanın öyküsünde ailede epilepsi ya da PNH tanısı yoktu ve *FLNA* gen mutasyonu negatifti.

Sonuç

Periventriküler nodüler heterotopi, beyin gelişimi sırasında nöronal göçün bozulmasından kaynaklanan karmaşık bir nörolojik bozukluktur. Patogenezi ve klinik belirtileri hakkındaki anlayışımız önemli ölçüde ilerlemekle birlikte, altta yatan mekanizmaları ve potansiyel terapötik hedefleri çözmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Ancak bugünkü imkanlarımızla epileptik nöbet ile başvuran hastalarda tıbbın temel gerekliliklerinden detaylı anamnez ve dikkatli bir muayene sonrası yapılacak özenli bir EEG ve kaliteli bir beyin görüntüleme ile doğru tanıyı koymak kolaylıkla mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Watrin F, Manent JB, Cardoso C, Represa A. Causes and consequences of gray matter heterotopia. *CNS Neurosci Ther.* 2015;21(2):112-22.
2. Vilan A, Ferreira, MV, Pereira M.et al. Periventricular heterotopia and novel *FLNA* gene variant: Clinical and neuroimaging clues for an early diagnosis. *Journal of Neonatology* (2023):09732179221142966.
3. Vriend I, Oegema R. Genetic causes underlying grey matter heterotopia. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2021;32:82-92.
4. Gleeson JG. Neuronal migration disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2001;7:167-71.
5. Dubeau F, Tampieri D, Lee N, et al. Periventricular and subcortical nodular heterotopia. A study of 33 patients. *Brain.* 1995;118:1273-87.
6. Zantur B, Dönmez MC, Demirci S. Subkortikal bant heterotopisi, olgu sunumu, *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2007;14(2):35-37.
7. Parrini E, Ramazzotti A, Dobyns WB, et al. Periventricular heterotopia: Phenotypic heterogeneity and correlation with filamin A mutations. *Brain.* 2006;129:1892-1906.
8. Fox JW, Lamperti ED, Eksioğlu YZ, et al. Mutations in filamin 1 prevent migration of cerebral cortical neurons in human periventricular heterotopia. *Neuron.* 1998;21:1315-1325.