

# Subependimal Heterotopi: Non Konvülfiz Status Epileptikus ile Gelen Hastada Gri Madde Heterotopisi



Dr. Aygül TANTİK PAK

## Subependymal Heterotopy: Gray Matter Heterotopia in a Patient Presenting with Non-convulsive Status Epilepticus

✉ Aygül TANTİK PAK, ✉ Zahide MAİL GÜRKAN

Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

### Özet

Subependimal heterotopi gri madde heterotopilerinin en sık görülen alt tipidir. Nöronal migrasyondaki defekt sonucu oluşur. Subependimal heterotopi epileptik nöbetlere neden olabilir. Bilinç bozukluğu ile kliniğimize yatırılan 51 yaşındaki hastaya klinik ve elektroensefalografi bulgularıyla beraber non-konvulsif status epileptikus tanısı konuldu. Antiepileptik tedaviler ile kliniği düzelen hastada manyetik rezonans görüntüleme de subependimal heterotopi saptandı. Tanınması oldukça zor olan non-konvulsif status epileptikusa ve epileptik nöbetlerin etyolojisinde karşılaşılabilen subependimal heterotopiye dikkat çekmek için bu vaka sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Non-konvulsif status epileptikus; nöronal migrasyon; subependimal heterotopi.

### Summary

Subependymal heterotopia is the most common subtype of gray matter heterotopies. It occurs as a result of a defect in neuronal migration. Subependymal heterotopia may cause epileptic seizures. A 51-year-old patient who was admitted to our clinic with unconsciousness was diagnosed as non-convulsive status epilepticus by clinical and electroencephalography findings. Subependymal heterotopy was also detected in the magnetic resonance imaging of the patient who recovered with antiepileptic treatments. This case is presented to draw attention to the non-convulsive status epilepticus, which is challenging to recognize and subependymal heterotopia, which may be encountered in the etiology of epileptic seizures.

Key words: Non-convulsive status epilepticus; neuronal migration; subependymal heterotopia.

### Giriş

Serebral korteksin normal bir şekilde gelişmesi için ventriküler zondaki germinal matrikste hücre proliferasyonu, nöronal migrasyon ve kortikal organizasyonun sorunsuz gerçekleşmesi gerekir. Bu basamaklardaki herhangi bir defekt kortikal gelişim anomalisi olarak kendini gösterir. Embriyonik dönemde nöron kümeleri ilk geliştikleri yer olan ventriküler zondaki germinal matriksten kortekse migrasyonunu radyal olarak glial hücrelerle gerçekleştirir. Nöron kümelerinin migrasyonunu gerçekleştirememesi sonucu heterotopiler oluşur.<sup>[1]</sup> Gri madde heterotopileri patoloğlar tarafından

nodüler ve laminer olarak sınıflandırılmış ancak klinik kullanılabilirliği olmadığı görülmüştür. Sonraki yıllarda nöronal migrasyonun durduğu yere göre sınıflandırma geliştirilmiştir. Bu sınıflamaya göre gri madde heterotopileri üç gruba ayrılmıştır: subependimal (periventriküler), subkortikal ve bant heterotopi. Bu üç grup farklı klinik, radyolojik ve genetik özelliklere sahiptir.<sup>[2,3]</sup> Kliniklerde yaygın olarak rastlanan tipi subependimal heterotopidir (SEH).<sup>[4]</sup> SEH, nöro-gelişimsel bozukluklar ve epileptik nöbetlerle prezente olabilirken son dönemlerde görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle beraber beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tamamen tesadüfen de saptanabilir olmuştur.<sup>[1]</sup> SEH sıklıkla

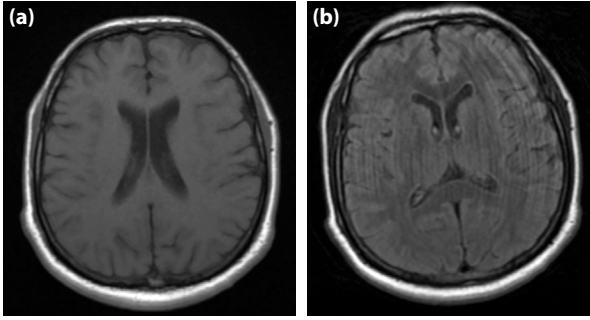
**Geliş (Submitted):** 15.10.2019

**Kabul (Accepted):** 24.02.2020

**İletişim (Correspondence):** Dr. Aygül TANTİK PAK

**e-posta (e-mail):** aa.aygultantik@hotmail.com





**Şekil 1.** (a) Aksiyal T1, (b) aksiyal T2 Flair; sağda lateral ventrül anterior hornunda subependimal nodüler heterotopi.

(%80) epileptik nöbet geliştirir ve status epileptikus etiyolojisinde de yer alır.<sup>[5]</sup>

Status epileptikus 30 dakika veya daha uzun süren nöbet aktivitesi veya arasında bilincin açılmadığı iki veya daha fazla nöbetin tekrarlaması olarak tanımlanır. Pratik kullanımda status epileptikus konvülfif ve non konvülfif olarak ikiye ayrılır. Konvülfif status epileptikusun tanısını koymak non konvülfif status epileptikusa (NKSE) göre çok daha kolaydır.<sup>[6]</sup>

NKSE konvülfif nöbetlerin görülmediği, davranış ve mental durum değişikliği ile karakterize, devamlı veya tekrarlayan elektrofizyolojik nöbet aktivitesinin eşlik ettiği klinik durumdur.<sup>[7]</sup> Klinik bulguları oldukça değişken olduğundan akla gelmesi oldukça zordur. Status epileptikusun etiyolojisinde birçok neden arasında SEH gibi kortikal gelişimsel anomaliler de yer almaktadır. Bu yazıda, MRG'de SEH saptanan, uzun süren mental durum değişikliğinin ardından çekilen elektroensefalografi (EEG) ile NKSE tanısı alan olgu sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

Nöroloji kliniğine bilinç bozukluğu nedeniyle yatırılan 51 yaşında erkek hastanın perinatal dönemi normaldi, febril konvülfizyon ve kafa travması öyküsü yoktu. Ailede epileptik nöbet öyküsü yoktu. Geçmişte epileptik nöbet sorgulandığında yedi yaşında bilinç kaybı atağının olduğu ancak tedavi almadığı öğrenildi. Son bir ayda ara ara ağızda yalanma ve şapırdatma hareketlerinin olduğu ve yatış günü bu ağız hareketlerinden sonra garip konuşmalarının başladığı ve anlamsız cevaplar vermeye başladığı bildirildi. Ateş yüksekliği olmayan hastanın vital bulguları normaldi. İlk nörolojik



**Şekil 2.** Hastanın ilk acile başvurusunda yapılan elektroensefalografi görüntüleri.

sistem muayenesinde bilinci açık ancak kooperasyon kuramıyor, farkındalığı yok ve oromandibular bölgede otomatizması mevcuttu. Ense sertliği ve meningeal irritasyon bulguları yoktu. Diğer nörolojik sistem bulguları doğaldı. Hastada bilinç bozukluğu etiolojisinin araştırılması planlandı. Rutin biyokimya, hemogram, tiroid fonksiyon testleri,

serum elektrolit düzeyleri, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı değerleri normal sınırlarda idi. Hepatit markırları ile insan immün yetmezlik virüsü (HIV) testi negatifti. Kraniyal bilgisayarlı tomografi ve diffüzyon MRG incelemelerinde akut patoloji izlenmedi. Hastaya lomber ponksiyon yapıldı. Açılış basıncı 210 mmH<sub>2</sub>O idi. Beyin omurilik sıvısı

**Tablo 1.** Status epileptikusa neden olabilecek etioloji listesi

Serebrovasküler hastalıklar	İskemik inme, intraserebral kanama, subaraknoid kanama, subdural hematoma, epidural hematoma, sinüs venöz trombozu ve kortikal venöz tromboz, posterior geri dönüşümlü lökoensefalopati sendromu, vasküler demans
Santral sinir sistemi infeksiyonları	Akut bakteriyel menenjit, kronik bakteriyel menenjit, akut viral ensefalit, progresif multifokal lökoensefalopati, serebral toksoplazmoz, tüberküloz, nörosistiserkoz, serebral sıtma, atipik bakteriyel infeksiyonlar, insan immün yetmezlik virüsü ile ilgili hastalıklar, prion hastalıkları, protozoal infeksiyonlar, mantar hastalıkları, subakut sklerozan panensefalit, progresif kızamıkçık ensefaliti
Nörodejeneratif hastalıklar	Alzheimer hastalığı, kortikobazal dejenerasyon, frontotemporal demans
Intrakraniyal tümörler	Glial tümörler, menenjiyom, metastaz, lenfoma, meningeoz neoplastika, ependimom, ilkel nöroektodermal tümör
Kortikal displaziler	Fokal kortikal displazi II, tütsü skleroz kompleksi, hemimegalensefali, ganglioglioma, gangliositoma, disembriyoplastik nöroepitelyal tümör, periventriküler nodüler heterotopi ve diğer nodüler heterotopi, subkortikal bant heterotopi spektrumu, lizensefali, ailesel ve sporadik polimikroji, ailesel ve sporadik şizensefali, infratentöriyal malformasyonlar
Kafa travması Alkol ile ilgili	Kapalı kafa yaralanması, açık kafa travması, penetran kafa travması Alkol yoksunluğu, nöbetli geç alkol ensefalopatisi, Wernicke ensefalopatisi, sarhoşluk)
İlaçlar Antiepileptik ilaçlara bağlı Serebral hipoksi veya anoksi Metabolik bozukluklar	Nörotoksinler, ağır metaller Antiepileptik ilaçların geri çekilmesi veya düşük seviyeleri
Otoimmün hastalıklar	Örneğin; elektrolit dengesizlikleri, glukoz dengesizliği, organ yetmezliği, asidoz, böbrek yetmezliği, hepatik ensefalopati, radyasyon ensefalopatisi vb.
Mitokondriyal hastalıklar	Multipl skleroz, paraneoplastik ensefalit, Hashimoto ensefalopatisi, anti-NMDA (N-metil-D-aspartate) reseptör ensefaliti, anti-voltaj kapılı potasyum kanal reseptör ensefaliti, seronegatif otoimmün ensefalit, Rasmussen ensefalit, serebral lupus vb.
Kromozomal sapmalar ve genetik anomaliler	Alpers hastalığı, mitokondriyal ensefalopati, laktik asidoz ve inme benzeri ataklar, Leigh sendromu, düzensiz kırmızı liflerle miyoklonik ensefalopati, nöropati, ataksi ve retinitis pigmentosa vb.
Nörokutanöz sendromlar Metabolik bozukluklar	Ring kromozomu 20, Angelman sendromu, Wolf-Hirshhorn sendromu, Frajil X sendromu, Rett sendromu, Down sendromu (trizomi 21) Sturge-Weber sendromu Porfiri, Menkes hastalığı, Wilson hastalığı, adrenolökodistrofi, Alexander hastalığı, kobalamin C/D eksikliği, ornitin transkarbamilaz eksikliği, hiperprolinemi, akçaağaç şurubu idrar hastalığı

(BOS) glukozu 76 mg/dL olan hastada eş zamanlı kan glukozu 113 mg/dL olarak saptandı. BOS proteini 31.27 mg/dL idi. Hücre sayımında iki lökosit ve iki eritrosit görüldü, anlamlı bulunmadı. BOS kültüründe üreme olmadı. Herpes simpleks virüs tip I ve II polimeraz zincir reaksiyonu negatif olarak geldi. Kraniyal MRG'de SEH ile uyumlu lezyon izlendi (Şekil 1). Yapılan EEG'de paroksizmal özellikte 0.5–2 saniye süreli jeneralize 3–4 Hz frekansta keskin yavaş dalga paroksizmleri izlendi (Şekil 2). Hastada NKSE düşünüldü ve intravenöz diazepam uygulandı ve ardından hastanın anlamsız konuşmaları ve farkındalığındaki bozulma düzeldi. Hastada nöbet etiolojisinde MRG'de SEH saptanmış olsa da statusa sebep olan etioloji de araştırıldı ancak antiepileptik tedavi almaması dışında neden bulunamadı. Bu nedenle profilaksisinde 1000 mg/gün levitirasetam tedavisi başlandı.

## Tartışma

Bu yazıda farkındalığı bozulmuş, EEG'de paroksizmal keskin-yavaş dalga boşalımaları, MRG'de sağ lateral ventrikül anterior hornunda milimetrik subependimal nodüler heterotopi saptanan, çocukluğunda tek nöbet öyküsü olan ve NKSE tanısı alan 51 yaşındaki erkek hasta sunulmuştur.

NKSE 30 dakikadan uzun süren, konvülsiyonların eşlik etmediği mental durum ve davranış değişikliği ile karakterize, tekrarlayan veya devamlı elektrofizyolojik aktivitenin eşlik ettiği klinik durumdur.<sup>[7]</sup> Günümüze kadar pek çok sınıflama önerilmiş olup en son 2015 yılında "International League Against Epilepsy" komisyonu tarafınca status epileptikus sınıflaması yenilenmiştir. Sınıflamada iki alt başlık kullanılmış olup A alt başlığı belirgin motor semptomları içerirken (konvülfiz status epileptikus), B alt başlığı konvülsiyonun olmadığı NKSE sınıflamasını içermektedir. Bu raporda ayrıca status epileptikus etiolojisinde; fokal kortikal displaziler, heterotopi, şizensefali, lizensefali gibi beynin yapısal lezyonlarının da içinde bulunduğu bir liste yayınlanmıştır (Tablo 1).<sup>[8]</sup> Bizim hastamızın da beyin MRG'sinde sağ lateral ventrikül anterior hornunda subependimal milimetrik nodüler heterotopi saptanmıştır. Hastanın epileptik nöbetlerinin ve NKSE'nin etiolojisinde SEH'nin rol aldığı düşünülmüştür.

NKSE'de klinik bulgular değişken ve silik olduğundan tanımlanması zordur.<sup>[4]</sup> Sıklığı ile ilgili yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır. Özellikle nöroloji yoğun bakımlarında görülme oranı yükselmekte, %8–20 oranında NKSE saptandığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>[9,10]</sup> NKSE tanısının

konulabilmesi için öncelikle bu tanının akla gelmesi ve EEG planlanması gerekmektedir. EEG tanıda oldukça faydalı bilgiler vermektedir. Nadir bildirilen özel bulgular (jeneralize hızlı aktivite) dışında, devamlı ya da çok sık tekrarlayan jeneralize veya fokal diken dalga deşarjlarının görülmesiyle tanı kesinleşir.<sup>[11]</sup> Bizim olgumuzda çocukluk döneminde nöbet olduğu düşünülen bir tablo vardı ve ani gelişen farkındalık değişikliğine eşlik eden otomatizmaları görülünce epilepsiden şüphe edilmiştir. Yapılan EEG'de jeneralize, periyodik keskin ve yavaş dalga deşarjları izlenmiş, zemin aktivitesinin 3–4 Hz frekansta bir aktiviteden kurulu olduğu görülmüştür. EEG bulguları ve intravenöz diazepam ile klinik durumunun düzelmesi üzerine NKSE tanısı konulmuştur.

Sonuç olarak mental durum ve davranış değişikliği ile başvuran hastalarda akla gelmesi gereken NKSE tanısı için EEG'nin taniye katkısı oldukça yüksektir. Kliniğimize farkındalıkta bozulma ile başvuran ve EEG bulgularıyla beraber NKSE tanısı alan hastada MRG'de SEH saptanmıştır. SEH'nin nöbete neden olabileceği bilinse de hastanın yıllarca nöbet geçirmemesinin, NKSE ile başvurmasının geçmişteki nöbetinin takibinin yapılmaması, herhangi bir tedavi almıyor olması nedeniyle olabileceği düşünülmüştür.

## Hasta Onayı

Hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı.

## Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

## Çıkar Çatışması

Yoktur.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: Z.M.G.; Hasta Takibi: A.T.P., Z.M.G.; Veri toplama: A.T.P.; Literatür Tarama: A.T.P.; Yorumlama: A.T.P.; Yazan: A.T.P.

## Kaynaklar

1. Barkovich AJ, Kuzniecky RI. Gray matter heterotopia. *Neurology* 2000;55(11):1603–8. [CrossRef]
2. Barkovich AJ, Kjos BO. Gray matter heterotopias: MR characteristics and correlation with developmental and neurologic manifestations. *Radiology* 1992;182(2):493–9. [CrossRef]
3. Barkovich AJ. Subcortical heterotopia: a distinct clinicoradiologic entity. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17(7):1315–22.
4. Raymond AA, Fish DR, Stevens JM, Sisodiya SM, Alsanjari N, Shorvon SD. Subependymal heterotopia: a distinct neuronal migration disorder associated with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(10):1195–202. [CrossRef]

5. Dubeau F, Li L, Bastos A, Andermann E, Andermann F. Periventricular nodular heterotopia: further delineation of the clinical syndromes. In: Spreafico R, Avanzini G, Andermann F, editors. *Abnormal cortical development and epilepsy*. London, UK: John Libbey, 1999. p. 203–17.
6. Shorvon S. Clinical forms of status epilepticus. In: S Shorvon, editor. *Status epilepticus. Its clinical features and treatment in children and adults*. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 1994. p. 34–138. [\[CrossRef\]](#)
7. Sutter R, Semmlack S, Kaplan PW. Nonconvulsive status epilepticus in adults - insights into the invisible. *Nat Rev Neurol* 2016;12(5):281–93. [\[CrossRef\]](#)
8. Trinkaus E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015;56(10):1515–23. [\[CrossRef\]](#)
9. Firosh Khan S, Ashalatha R, Thomas SV, Sarma PS. Emergent EEG is helpful in neurology critical care practice. *Clin Neurophysiol* 2005;116(10):2454–9. [\[CrossRef\]](#)
10. Oddo M, Carrera E, Claassen J, Mayer SA, Hirsch LJ. Continuous electroencephalography in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2009;37(6):2051–6. [\[CrossRef\]](#)
11. Kaplan PW. Assessing the outcomes in patients with nonconvulsive status epilepticus: nonconvulsive status epilepticus is underdiagnosed, potentially overtreated, and confounded by comorbidity. *J Clin Neurophysiol* 1999;16(4):341–52. [\[CrossRef\]](#)