

FOCAL CORTICAL DYSPLASIA

Desy Purwidyastuti, Viskasari Pintoko Kalanjati

Departemen Anatomi dan Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga

ABSTRACT

Cortical dysplasia or focal cortical dysplasia (FCD) is one of the most common causes of seizures and childhood epilepsy. It is one of some malformation types of cortical development. By using magnetic resonance imaging (MRI) or another radiographic modality, it is not easy to detect its abnormalities. Focal cortical dysplasia was firstly recognized by surgery of intractable epileptic patients. This review is written to describe malformation cortical development (MCD) especially focal cortical dysplasia, its embryology and abnormalities. Cerebral cortex has 6 layer which characteristically different in each of them. Neurons from those layers come from subpial neurons which had migrated to cortical layers according to its ages and functions. The younger ages of neurons will be placed more superficially. Disrupting at any stages of cortical development will be manifested in abnormalities of brain cortex. There are some classifications of MCD according to those cell morphology, Electro Encephalography (EEG), embryology and genetic. Focal cortical dysplasia might be caused by disrupting in late stages of cortical development. Focal cortical dysplasia can be distinguished in to two groups, the group I and group II. Microscopically between those groups could be distinguished by borders of the layers. In FCD there is alteration of neurotransmitter effect which is γ -amino butiric acid (GABA) in synaptic process. Its alteration causes seizures, epilepsy or other abnormalities which could be occurred in prenatal or perinatal period. Those seizures or epilepsy often drug resistant.

Keywords: Cortical dysplasia, embryology, morphology, synaptic

ABSTRAK

Displasia korteks atau *focal cortical dysplasia (FCD)* merupakan salah satu penyebab paling sering kejang dan epilepsi pada anak. *Focal cortical dysplasia* merupakan salah satu jenis kelainan perkembangan korteks serebri. Kelainan ini tidak mudah dideteksi dengan pemeriksaan *magnetic resonance imaging (MRI)* atau modalitas radiologi lainnya. *Focal cortical dysplasia* pertama kali diketahui pada pembedahan penderita *intractable epilepsy*. Artikel ini ditulis untuk menjelaskan malformasi perkembangan kortikal terutama FCD, embriologi dan kelainannya. Korteks serebri mempunyai 6 lapisan yang masing-masing mempunyai karakteristik sendiri. Neuron pada lapisan tersebut berasal dari neuron subpial yang bermigrasi ke lapisan korteks sesuai umur dan fungsi sel. Neuron yang lebih muda akan terletak lebih superfisial. Gangguan terhadap perkembangan korteks pada fase apapun akan tampak sebagai kelainan korteks serebri. Malformasi perkembangan kortikal dapat diklasifikasikan berdasarkan morfologi sel, gambaran *Electro Encephalography (EEG)*, embriologi dan faktor genetik. *Focal cortical dysplasia* dapat disebabkan oleh gangguan pada fase akhir dari perkembangan kortikal. *Focal cortical dysplasia* dapat dibedakan menjadi 2 kelompok yaitu kelompok I dan kelompok II. Secara mikroskopis perbedaan antara kedua kelompok terletak pada batas tiap lapisan. Pada FCD terdapat perubahan efek neurotransmitter γ -amino butiric acid (GABA) pada proses sinaps. Perubahan tersebut menyebabkan kejang, epilepsi atau kelainan lain yang dapat terjadi selama masa prenatal dan perinatal. Kejang atau epilepsi yang terjadi seringkali resisten terhadap obat.

Kata kunci: Displasia korteks, embriologi, morfologi, sinaps

Korespondensi: Desy Purwidyastuti, Departemen Anatomi dan Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Jl. Mayjen. Prof. Dr. Moestopo 47 Surabaya 60131, Jawa Timur, telp. 031-5053804, fax. 031-5022075, email: desy.fkua@gmail.com.

Latar belakang

Gangguan perkembangan korteks atau *malfomation cortical development (MCD)* merupakan salah satu gangguan pada korteks serebri. Istilah MCD diperkenalkan pertama kali tahun 1996 sebagai sekelompok kelainan pada anak dengan gangguan perkembangan dan dewasa muda dengan epilepsi. *Malfomation cortical development* diklasifikasikan berdasarkan gangguan perkembangan yang pertama kali timbul. Salah satu jenis gangguan MCD yang sering ditemui adalah *focal cortical dysplasia (cortical dysplasia)* (Barkovich, et al., 2012).

Focal cortical dysplasia pertama kali dilaporkan pada tahun 1971 oleh Taylor, et al., pada penderita epilepsi yang resisten terhadap obat, reseksi bedah dan adanya gambaran histopatologi dimana terdapat disorganisasi kortikal, *large bizarre neurons* dan sel balon pada beberapa penderita (Taylor, et al., 1971). Perkembangan selanjutnya, istilah *focal cortical dysplasia* digunakan secara luas untuk menjelaskan lesi yang terdiri dari displaminasi kortikal, lesi sitoarsitektural dan juga kelainan substansia alba yang mendasari. Kelainan tersebut dapat dideteksi secara terpisah pada anak maupun dewasa namun dapat juga dideteksi sebagai ikutan dari lesi primer misalnya hippocampal sclerosis, tumor neuroglia serta malformasi vaskular (Palmini, et al., 2004).

Pada pemeriksaan MRI, 12% epilepsi refrakter pada orang dewasa mempunyai kelainan MCD. Angka sebenarnya kemungkinan bisa melebihi angka tersebut karena pemeriksaan MRI tidak dapat mengetahui kelainan yang hanya bisa dideteksi oleh pemeriksaan patologis. Kejang merupakan gambaran klinis yang paling sering terjadi pada MCD didapatkan pada 75% anak penderita kejang yang diperiksa MRI (Porter, et al., 2002). *Focal cortical dysplasia* diidentifikasi pada 20-25% penderita epilepsi fokal (Tassi, et al., 2002) dan 76% diantaranya dengan epilepsi resisten obat (Semah, et al., 1998).

Diskusi

Struktur makroskopik dan mikroskopik korteks serebri

Korteks serebri membentuk selubung atau mantel dari hemisfer serebri yang terdiri dari substansia grisea dengan jumlah sel saraf sebanyak 10 juta yang terdiri dari neuron, serabut saraf, neuroglia dan pembuluh darah. Sel-sel yang terdapat pada

korteks serebri diantaranya: sel pyramidal, sel stellata, sel fusiform, sel horizontal Cajal dan sel dari Martinotti. Permukaan korteks serebri terdapat sulcus dan fissura serta konvolusi yang berada diantaranya disebut gyrus. Korteks serebri memiliki 6 lapisan sel yang bisa tersusun lengkap maupun tidak lengkap tergantung area pada korteks. Gangguan pada perkembangan termasuk migrasi pada sel yang berada pada area tersebut dapat mengganggu morfologi serat fungsi dari korteks serebri yang akan tampak sebagai gejala klinis dan diidentifikasi sebagai gangguan perkembangan korteks serebri (Snell, 2010).

Embriologi korteks serebri

Perkembangan sistem saraf pusat dimulai pada awal minggu ketiga kehamilan dengan terbentuknya lempeng neural yang selanjutnya akan berkembang menjadi lipatan neural yang selanjutnya berkembang menjadi tabung neural. Ujung sefalik dari tabung neural akan membentuk 3 gelembung otak yaitu otak depan, otak tengah dan otak belakang (Sadler, 2010). Interaksi antara *forebrain* dengan mesoderm notokord prekordal akan mempengaruhi pembentukan permukaan otak depan dimana gangguan yang terjadi akan mengakibatkan kelainan wajah. Perkembangan prosensefalon terdiri dari 3 tahap yang terjadi berurutan yaitu pembentukan prosensefalik, pembentukan celah dan pembentukan garis tengah prosensefalik. Selanjutnya perkembangan prosensefalik berturut turut akan membentuk struktur yang terdapat pada otak normal (Guyton, 2007).

Sejalan dengan proses embriologi tersebut, sel yang akan membentuk komponen otak baik korteks serebri *grey matter* maupun *white matter* akan mengalami perkembangan. Sel neuron yang terbentuk merupakan differensiasi dari neuroepitel yang berkembang menjadi neuroblas dan akhirnya menjadi neuron. Korteks serebri berkembang dari pallium. Pada neopallium, kelompok neuroblas bermigrasi ke daerah subpia dan berdiferensiasi menjadi sel matur. Selanjutnya kelompok sel ini akan terdesak oleh kelompok sel lain yang datang sehingga akan mengalami migrasi ke korteks serebri pada lapisan yang lebih dalam (Sadler, 2010). Modulasi neuron diinduksi dalam lempeng neuroepitelial dan selanjutnya bermigrasi dan terorganisasi dalam korteks serebri. Induksi neuronal berasal dari kombinasi sinyal ekstrasellular dan faktor transkripsi gradien yang

bekerja pada beberapa sel progenitor neokortikal. Proses ini diatur oleh mekanisme genetik dan informasi dari thalamokortikal yang hingga saat ini belum diketahui secara pasti (Barkovich, et al., 2012).

Berdasarkan waktu perkembangan, akan ditentukan lokasi migrasi sehingga jenis sel yang muncul merupakan jenis sel yang sesuai dengan lokasi beserta fungsi yang dituju. Sekali sebuah neuron mencapai lokasi akhir yang dituju maka neuron tersebut akan membentuk akson dan dendrit yang diperlukan untuk menjalankan fungsinya. Neuron yang bermigrasi lebih awal akan menempati lapisan yang lebih dalam. Gangguan pada salah satu tahap perkembangan neuron akan menimbulkan kelainan yang khas. Salah satu penelitian yang berkaitan dengan epilepsi menyatakan bahwa penghambatan *amino butiric acid* akan mengganggu ekspresi inter-neuron yang berasal dari kelebihan neuron yang bermigrasi secara tangensial untuk mengisi lapisan neocortex (Lavdas, et al., 1999).

Cortical dysplasia

Gejala yang paling sering ditemui pada penderita *cortical dysplasia* adalah kejang. Penelitian pada penderita FCD fokal menunjukkan bahwa 61% penderita epilepsi dimulai pada usia kurang dari 5 tahun dan 92,5% sebelum usia 16 tahun (Fauser, et al., 2006).

Focal cortical dysplasia ditandai dengan kelainan arsitektur pada neokorteks dan substansia alba yang berada disekitarnya, biasanya terjadi pada salah satu lobus. Palmi, et al., (2004) menyatakan bahwa FCD dibedakan menjadi 2 kelompok. Blumcke, et al., (2010) mengidentifikasi kelainan pada FCD berdasar klasifikasi dari Palmi menjadi 2 kelompok sesuai morfologi yaitu kelompok I dan kelompok II. Kelompok IA menunjukkan displaminasi neokortikal termasuk didalamnya adalah berkurangnya ketebalan lapisan korteks serebri, menghilangnya batas antara lapisan korteks, adanya gambaran mikrokolumnar dan adanya kelompok sel yang imatur. Kelainan yang mungkin timbul bisa berupa ketiadaan salah satu lapisan dari korteks, biasanya lapisan II atau IV. Pada kelompok IA tidak didapatkan kelainan sitoarsitektur. Kelainan sitoarsitektur didapatkan pada FCD kelompok IB dimana terdapat adanya sel pyramidal hipertropik abnormal. Pemeriksaan mikroskopik menunjukkan sel pyramidal hipertropik lebih besar dari sel pyramidal pada

lapisan yang normal. Sel tersebut memiliki nukleus sentral, bentuk pyramidal dengan dendrit apikal dan peningkatan jumlah neurofilamen sitoplasmik. Pada kelompok ini masih terdapat batas antara lapisan pada korteks serebri walaupun tidak begitu jelas (Blumcke, et al., 2010).

Kelompok II mempunyai karakteristik adanya dismorfik, seringkali didapatkan neuron yang asing pada substansia grisea dan adanya sel-sel balon. *Focal cortical dysplasia* kelompok II dibedakan menjadi IIA yang ditandai dengan adanya neuron yang asing dan kelompok IIB ditandai dengan adanya sel balon. Kelompok II menunjukkan tidak adanya lapisan korteks serebri yang teridentifikasi pada pusat lesi. Morfologi abnormal neuron menunjukkan bentuk globoid dengan pembesaran sel, orientasi dan pola dendritik yang abnormal, distribusi organel yang abnormal serta kandungan neurofilamen dalam jumlah besar pada sel. Sel balon yang didapatkan berukuran sangat besar dengan membran tipis dan sitoplasma eosinofilik. Sel balon sering didapatkan bersama jumlah nukleus lebih dari satu. Dengan pewarnaan untuk sel imatur seperti vimentin, CD34 dan nestin, sel balon akan menunjukkan hasil yang positif. Kelompok II FCD ini merupakan kelainan yang paling sering ditemukan berdasarkan hasil pemeriksaan pada pembedahan yang dilakukan pada penderita *intractable epilepsy* (Blumcke, et al., 2010).

Pada tahun 2012, Barkovich, et al., memperbarui klasifikasi MCD dengan mempertimbangkan faktor genetik dan juga perkembangan dari korteks serebri. Kelompok I diidentifikasi sebagai malformasi sebagai akibat sekunder dari kelainan proliferasi neuronal dan glial atau apoptosis. Kelompok II diidentifikasi sebagai malformasi sekunder dari migrasi neuronal sedangkan kelompok III diidentifikasi sebagai malformasi sekunder dari kelainan perkembangan postmigrasi (Barkovich, et al., 2012).

Focal cortical dysplasia merupakan kelainan yang termasuk kelompok III. Kelainan yang terjadi disebabkan oleh malformasi korteks serebri selama fase lanjut perkembangan korteks serebri. Penelitian menunjukkan bahwa gangguan selama prenatal dan perinatal termasuk prematuritas, asfiksia, perdarahan, hidrosefalus terjadi pada anak dengan MCD (Marin-Padilla, et al., 2002; Krsek, et al., 2010). Blumcke, et al., (2010) menyatakan bahwa subtype dari FCD memiliki peningkatan

densitas neuronal dan ketebalan korteks yang kurang dibanding sisi kontralateral yang non epileptogenik. Hal ini menunjukkan bahwa kelainan yang terjadi pada FCD merupakan kelainan pada fase lanjut perkembangan korteks serebri (Blumcke, et al., 2010).

Kejang yang disebabkan oleh kelainan korteks serebri seringkali resisten terhadap pemberian obat anti epilepsi. Namun mekanisme pasti bagaimana komunikasi neuron yang mengalami kelainan tersebut masih dalam penelitian lebih lanjut (Calcagnotto, et al., 2005). Disfungsi inhibitor pada MCD kemungkinan berasal dari perubahan input GABAergic, hilangnya interneuron atau abnormalitas *reuptake* neurotransmitter pada daerah yang mengalami displasia. Perubahan yang terjadi pada FCD berupa perubahan area postsinaps yang dimediasi GABA (Spreafico, et al., 1998; 2000). Penurunan disinhibisi menyebabkan terjadinya kejang, karena penurunan dari fungsi yang dimediasi GABA akan menyebabkan perubahan induksi sel neuron (Powell, et al., 2003); pada penelitian lain dibuktikan adanya pemanjangan aliran sinaps pada sel piramidal penderita FCD (Calcagnotto, et al., 2005).

Simpulan

Focal cortical dysplasia merupakan salah satu kelainan pada perkembangan korteks serebri. Kelainan tersebut merupakan sebagian besar penyebab kejang atau epilepsi yang resisten terhadap obat. Perkembangan embriologi korteks serebri dimulai dengan terbentuknya sel pada area di sekitar ventrikel yang oleh karena maturasi dan adanya kelompok sel yang baru akan mengalami migrasi ke arah korteks serebri sesuai dengan waktu dan fungsinya. Gangguan pada salah satu fase dari embriologis tersebut akan menyebabkan kelainan korteks serebri.

Secara mikroskopik pada FCD, kelainan yang terjadi biasanya pada lapisan II atau IV dari korteks serebri di mana terdapat displasia dari korteks dengan atau tanpa batasan yang jelas pada tiap lapisan dan atau dismorfik sel neuron dan munculnya sel-sel abnormal seperti sel balon. Penelitian selanjutnya menunjukkan adanya pengaruh abnormalitas disinhibisi GABA sebagai neurotransmitter sinaps pada penderita FCD. Diperlukan penelitian lebih lanjut tentang FCD guna menjelaskan mengapa pada penderita FCD

sering mengalami epilepsi yang resisten obat serta mengetahui kelainan neuron pada FCD dan mekanisme sinaps pada penderita FCD.

Daftar pustaka

- Barkovich, A.J. et al., 2012. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain*, hal.1-22.
- Blümcke, I. et al., 2009. Malformations of cortical development and epilepsies: neuropathological findings with emphasis on focal cortical dysplasia. *Epileptic Disord.*, 11 (3), hal.181-93.
- Calcagnotto, M.E., 2005. Dysfunction of synaptic inhibition in epilepsy associated with focal cortical dysplasia. *The Journal of Neuroscience*, 25(42), hal.9649 –9657.
- Fausser, S. et al., 2006. Clinical characteristics in focal cortical dysplasia: a retrospective evaluation in a series of 120 patients. *Brain*, 129, hal.1907–1916.
- Guyton, A.C., 2007. Sistem saraf. Di dalam: *Fisiologi manusia dan mekanisme penyakit*. Edisi ke-3. Jakarta: EGC Penerbit Buku Kedokteran, hal.399-42.
- Krsek, P. et al., 2010. Low-grade focal cortical dysplasia is associated with prenatal and perinatal brain injury. *Epilepsia*, hal.2440–8.
- Lavdas, A.A. Grigoriou, M. Pachnis, V. & Parnavelas, J.G., 1999. The medial ganglionic eminence gives rise to a population of early neurons in the developing cerebral cortex. *J Neurosci.*, hal.7881-7888.
- Marin-Padilla, M., 2002. Shaken infant syndrome: developmental neuropathology, progressive cortical dysplasia and epilepsy. *Acta Neuropathol.*, hal.321–32.
- Palmini, A. Najm, I. & Avanzini, G., 2004. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology*, hal.2-8.
- Porter, B.E. Kayal, A.B. & Golden, J.A., 2002. Disorders of cortical development and epilepsy. *Arch Neurol.* 59, hal.361-365.
- Powell, E.M. et al., 2003. Genetic disruption of cortical interneuron development causes region- and GABA cell type-specific deficits, epilepsy, and behavioral dysfunction. *J Neurosci.*, hal.622– 631.
- Sadler, T.W., 2010. Sistem saraf. Di dalam: *Embriologi kedokteran Langman*. Edisi ke-

10. Jakarta: EGC Penerbit Buku Kedokteran, hal.347-361.
- Semah, F. et al., 1998. Is the underlying sense of epilepsy a major prognostic factor for recurrence?. *Neurology*, hal.1256-62.
- Snell, R.S., 2010. The structure and functional localization of cerebral cortex. Di dalam: *Clinical neuroanatomy*. Edisi ke-7. Philadelphia: Lippincott William Wilkins, hal. 285-303.
- Spreafico, R., 1998. Immunocytochemical investigation on dysplastic human tissue from epileptic patients. *Epilepsy Res.*, hal.34-48.
- Spreafico, R., 2000. Inhibitory circuits in human dysplastic tissue. *Epilepsia*, hal.168-173.
- Tassi, L. et al., 2002. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain*, hal.1719-1732.
- Taylor, D.C. Falconer, M.A. Bruton, C.J. & Corsellis, J.A., 1971. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, hal.369-87.