

Lafora Hastalığı: İki Olgu Sunumu

Lafora Body Disease: Report of Two Cases

Burcu İSMİHANOĞLU,¹ Destina YALÇIN,¹ Canan TANIK,² Hulki FORTA¹

Epilepsi 2006;12(2-3):78-84

Lafora hastalığı, miyokloni, nöbet, demans ve serebellar ataksi ile karakterize, progresif miyoklonik epilepsi grubunda yer alan, kötü prognoz gösteren bir hastalıktır. Bu çalışmada, aksiller ter bezi biyopsisi yapılarak Lafora hastalığı tanısı konan iki olgu, farklı klinik gidişleri açısından sunulmaya değer bulunmuştur. Her iki olgu da hastanemize miyokloni ve jeneralize tonik klonik konvulsiyon yakınmasıyla başvurdu. Yirmi üç yaşındaki birinci olguda, yakınmaların altı aydan beri devam etmesine karşın nörolojik muayenesinde belirgin bir mental yavaşlama saptandı, hastanın altı aylık izlem süresince miyoklonilerinde artış tespit edildi, tabloya serebellar ve ekstrapiramidal bulgular eklendi. Hasta yakınmaları başladıktan bir yıl sonra kaybedildi. Yakınmaları üç yıldan beri devam eden 16 yaşında kadın hasta olan ikinci olguda ise, parsiyel nöbetler ve miyoklonilere, absanslar ve serebellar bulgular eklendi, valproat tedavisine eklenen 2000 mg/gün levetirasetam ile nöbetler kısmen kontrol altına alındı. Belirgin mental yıkım gözlenmedi. Sonuç olarak, bu iki olgunun klinik gidişleri gözden geçirildiğinde, Lafora hastalığının ilerleme hızının farklı olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: Miyoklonik epilepsi; Lafora hastalığı/tanı.

Lafora body disease is a type of progressive myoclonic epilepsy with poor prognosis, characterized by myoclonus, seizures, dementia and cerebellar ataxia. In the present report, two cases of Lafora body disease, with different clinical courses and confirmed by axillary skin biopsy are presented. Both cases presented with myoclonus and generalized tonic clonic convulsions. Although her complaints continued since six months, a significant mental deterioration was found in the first patient, a 23-year old female, and during the six months follow-up period, her myoclonus aggravated and cerebellar and extrapyramidal signs were added to the clinical picture. The patient died after one year from the initiation of her complaints. The second case, a 16-year old female, complained of partial seizures and myoclonus since three years, subsequently partial seizures and absence were also observed. Seizures were partially controlled by 2000 mg/day levetiracetam added to ongoing therapy with valproate. There was no significant mental impairment. By the review of the clinical courses of these two cases, it was concluded that the progression of Lafora body disease may vary between different patients.

Key Words: Epilepsies, myoclonic; Lafora disease/diagnosis.

Lafora Hastalığı (LH), otozomal ressesif geçiş gösteren, progresif miyoklonik epilepsi (PME) sendromları arasında yer alan, nörometabolik bir hastalıktır.^[1]

Lafora hastalığı, karbonhidrat metabolizmasındaki bozukluk sonucunda, Lafora cisimcikleri adı verilen, intrasellüler PAS (+) poliglukosan inklüzyonların, merkezi sinir sistemi, kalp,

Dergiye geliş tarihi: 29.12.2006 Düzeltme isteği: 05.01.2007 Yayın için kabul tarihi: 10.01.2007

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi ¹Nöroloji Kliniği (İsmihanoğlu, Yalçın, Forta); ²Patoloji Kliniği (Tanık).

İletişim adresi: Dr. Burcu İsmihanoğlu, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, 34360 Şişli, İstanbul.
Tel: 0212 - 661 42 40 Faks: 0212 - 886 50 23 e-posta: burcunoro@superonline.com

karaciğer ve ter bezleri gibi çeşitli organlarda birikmesi ile karakterizedir.^[2-6] Hastalığın tanısı ağırlıklı olarak klinik, elektroensefalografi (EEG) ve biyopsi bulguları ile konmaktadır.^[1] Son yıllarda yapılan çalışmalarda, hastalıkla ilişkili en az üç gen belirlendiği ve bunlardan, EPM2A ve EPM2B (NHLRC1) olarak tanımlanan iki genin izole edildiği ve mutasyonlarının saptandığı bildirilmektedir.^[3,7,8] EPM2A, LH için ilk tanımlanan gen olup bir fosfataz olan laforini kodlamaktadır.^[3] EPM2B (NHLRC1) ise yakın zamanda tanımlanmış ikinci gen olup malign olarak adlandırılan E3 ubikuitin ligazı kodlamaktadır.^[3]

Lafora hastalığı, 11-18 yaşları arasında ergen dönemde başlar.^[9] Klinik olarak genellikle görsel semptomlu parsiyel nöbetler ilk nöbet tipini oluşturur, takiben miyoklonus, jeneralize tonik-klonik konvulsiyonlar, demans ve ataksi gelişir.^[10]

Seyrinde nöbetlerin giderek sıklaştığı, tedaviye dirençli duruma geldiği ve status epileptikus tablosunun görülebildiği, mental ve diğer nörolojik fonksiyonların giderek bozulduğu ve hastaların tanı konduktan sonra 2-10 yıl içinde kaybedildiği bilinmektedir.^[1,9]

Tanıda, ter bezi kanallarını içeren deri biyopsisi önemlidir. Lafora hastalığı'nda EEG başlangıçta idiyopatik jeneralize epilepsi ile karışabilir, ancak hızla bozulur, temel aktivite yavaşlar, jeneralize, hızlı, düzensiz, diken-çoklu diken dalga deşarjları ve oksipital dikenler eklenir.^[11]

Epilepsi polikliniğimizden izlediğimiz, klinik, EEG özellikleri ve biyopsi bulgularıyla, Lafora hastalığı tanısı konan iki olgu, farklı klinik gidişleri açısından sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Olgu 1 – Yirmi üç yaşındaki kadın hasta, altı aydır devam eden ellerinde titreme, konuşmasında bozulma ve iki kez uykuda geçirilen jeneralize tonik klonik konvulsiyon nedeniyle başvurdu. Hastanın özgeçmişi, soygeçmişi ve alışkanlıklarında bir özellik yoktu. Anne baba arasında 2. derece akrabalık olduğu öğrenildi. Fizik muayene normaldi. Nörolojik muayenede, yüksek kortikal fonksiyonlarında konuşması dizartrikti. Okuma yazması olmayan hasta, minimental muayenede 27 üzerinden 21 puan aldı. Hastanın ağız çevresinde ve her iki üst

ekstremitesinde hareketle artan miyoklonileri ve üst ekstremitelerinde postural tremoru vardı. Diğer nörolojik muayene bulguları normaldi.

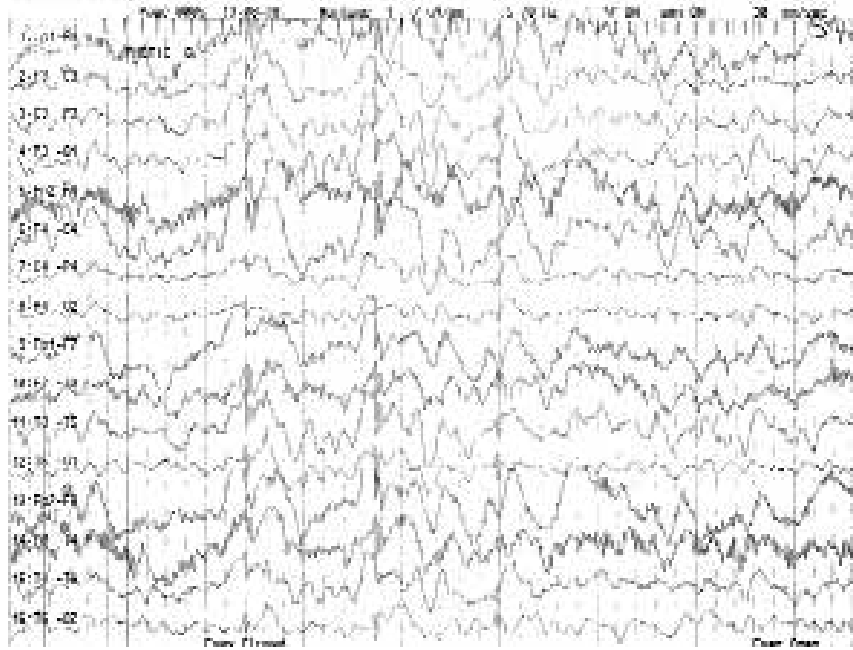
Biyokimyasal değerler ve hemogram normaldi. Kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) normaldi. Postiktal dönemde yapılan EEG'de hafif yaygın organizasyon bozukluğu ile jeneralize epileptiform deşarjlar saptandı, daha sonra tekrarlanan EEG'lerde ise 4 c/s frekanslı teta dalgalarından oluşan zemin üzerinde, sık, jeneralize yüksek amplitüdü, 0.5-2 sn süreli diken dalga deşarjları görüldü (Şekil 1). Aksiller ter bezi biyopsisinde epitel hücrelerinin sitoplazmalarında PAS pozitif boyanan intrastoplazmik inklüzyon cisimcikleri saptandı (Şekil 2). Hastaya Na Valproat 1000 mg/gün başlandı. Takipte tedaviye eklenen topiramate ile kısmen fayda görüldü.

Klinik seyrinde hastanın mental yıkımı belirginleşti, 6 aylık izlem süresince miyoklonileri arttı ve serebellar bulgular ile bilateral üst ekstremitelerde dişli çark ve hipomimi şeklinde ekstrapiramidal bulgular tabloya eklendi. Hasta izleminin 6. ayında, hastalığın yakınmaları başladıktan 12 ay sonra kaybedildi.

Olgu 2 – On altı yaşında, sağ elini kullanan, kadın hasta, kol ve bacaklarda sıçramalar, nöbet geçirme ve son birkaç aydır okul başarısında düşme yakınmasıyla başvurdu. Öyküsünde üç yıldır, 1-2 sn süreli her iki gözde, gökkuşağı şeklinde renkli ışıklar görme yakınmasının olduğu ve son bir yıldır, sabahları daha fazla olan, kollarda ve bacaklarda sıçramaların eklendiği, konuşmasının ve anlamasının yavaşladığı öğrenildi. Başvurusundan bir ay ve bir hafta önce olmak üzere toplam iki kez sıçramaların ardından jeneralize tonik klonik nöbet geçirdiği öğrenildi.

Hastanın zamanında, normal vajinal yolla doğduğu, gelişiminin normal olduğu sadece iki yaşında febril konvulsiyon geçirdiği öğrenildi. Son bir yıla kadar okula devam edebildiği ifade edildi. Özgeçmişinde teyzesinde de kollarda sıçramalar ve bayılma olduğu öğrenildi. Anne baba arasında 2. derece akraba evliliği mevcuttu.

Sistemik muayenede sol ayak, iç malleol tarafında, sütlü kahverengi bir lezyon vardı. Vital fonksiyonlar normaldi. Nörolojik muayenede, minimental test skoru 30/30 idi. Üst ekstremitelerinde



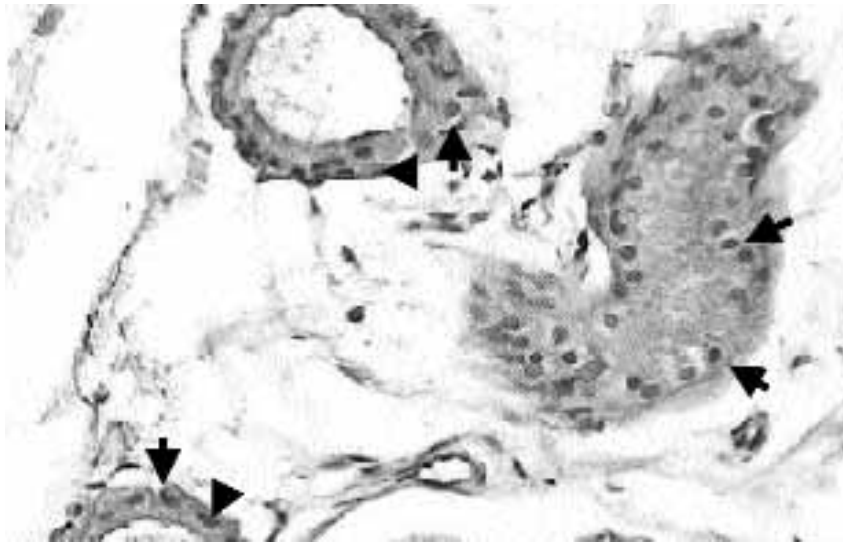
ŞEKİL 1

Olgu 1'in elektroensefalografisinde yavaş zemin üzerinde, jeneralize diken dalga deşarjları görülmektedir.

telerde ve yüzün mimik kaslarında seyrek, multifokal, spontan ve hareketle ortaya çıkan miyokloniler vardı. Sağ elde postural tremor mevcuttu.

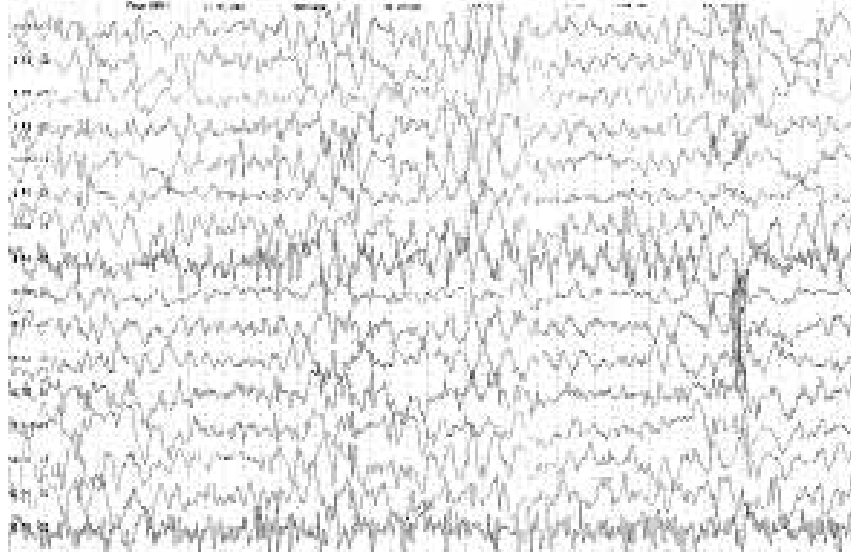
Biyokimyasal değerler ve hemogram normaldi. Kraniyal MRG normaldi. Birer hafta ara ile tekrarlanan üç EEG'de yaygın 4-5 c/s fre-

kanslı teta dalgaları, her iki oksipital bölgede sık yineleyen dikenler ve jeneralize 1-2 sn süreli, yüksek amplitüdüdü diken dalga paroksizimleri saptandı (Şekil 3, 4). Aksiller ter bezi biyopsisinde intrasitoplazmik inklüzyon cisimsikleri görüldü (Şekil 5). Hasta Na Valproat 1000 mg/gün kullanıyordu.



ŞEKİL 2

Olgu 1'in ter bezinde intraduktal epitel hücrelerinde, PAS pozitif boyanan cisimcikler görülmektedir (H-E x 200).



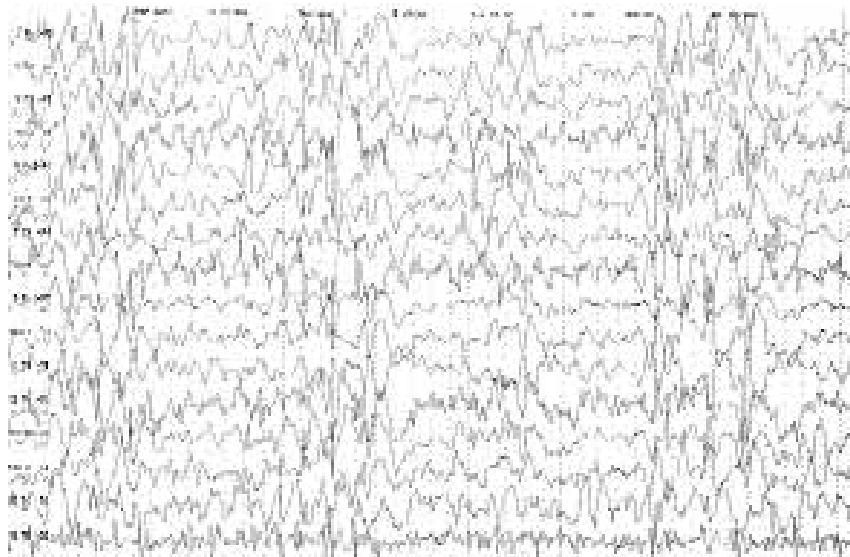
ŞEKİL 3

Olgu 2'nin elektroensefalografisinde yavaş bir zemin aktivitesi üzerinde sağda belirgin olmak üzere oksipital dikenler görülmektedir.

Klinik seyirinde hastanın belirgin mental yıkımı olmadı. Parsiyel nöbetleri ve miyoklonileri valproat tedavisine eklenen 2000 mg/gün levetirasetam ile kısmen kontrol altına alındı. Muayene bulgularına serebellar bulgular eklendi, nöbet tipi olarak sık yineleyen absanslar ortaya çıktı. Tedaviye eklenen 2000 mg/gün levetirasetam ile özellikle miyoklonilerde ve absanslarda görece düzelme saptandı.

TARTIŞMA

Lafora Hastalığı klinik olarak nöbetler, miyokloniler, serebellar ataksi ve hızlı ilerleyici demans tablosu ile karakterize, PME sendromları arasında yer alan, kötü prognoz gösteren, nörometabolik bir hastalıktır. Elektroensefalografi ve aksiller ter bezi biyopsisi hastalığın tanısını koymada kullanılan yöntemlerdendir. Ol-



ŞEKİL 4

Olgu 2'nin elektroensefalografisinde 5-6 c/s teta dalgalarından oluşan bir zemin üzerinde, jeneralize, düzensiz diken dalga deşarjları görülmektedir.

gularımızın, klinik ve EEG bulguları Lafora hastalığı ile uyumludur. Her iki olgunun aksiller ter bezi biyopsileri de tanıyı desteklemektedir. Ancak iki olgu klinik seyir açısından farklılık göstermektedir.

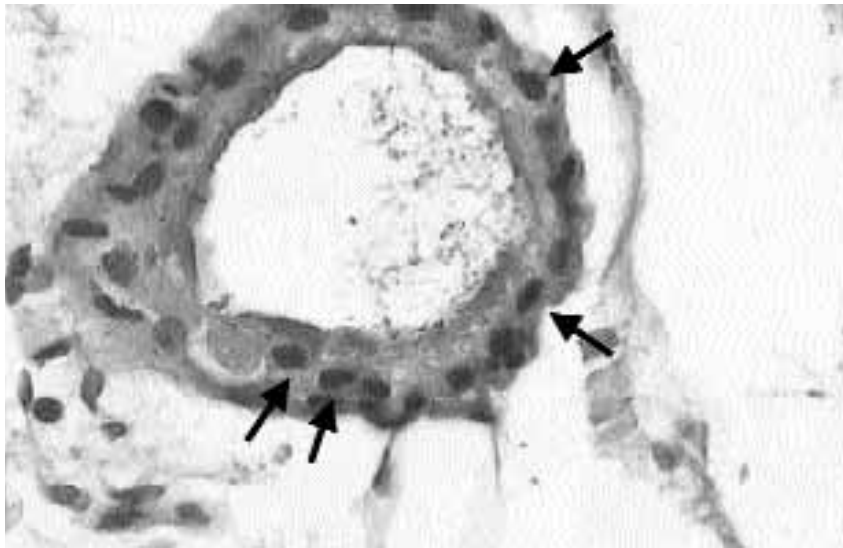
Yaşamın ilk dekadında Lafora hastalarının motor-mental gelişimi normaldir. Bir çok hasta, erken çocukluk çağında izole febril konvülsiyon veya febril olmayan nöbetler geçirmiş olmasına karşın hastaların büyük çoğunluğunda nöbetler 12-17 yaşlarında başlar. Hastaların az bir kısmında ise dirençli nöbetler erken olarak altı yaşında başlayabilir.^[12] Bizim olgularımızda, LH'nin başlangıç yaşı 1. olguda 23, diğerinde ise 16'dır. Her iki olguda da anne baba arasında 2. derece akrabalık mevcuttur.

Nöbet tipleri arasında, jeneralize tonik klonik, klonik nöbetlerin yanı sıra karakteristik olarak hareketle artan multifokal miyokloniler ve görsel halüsinasyonlar, skotomlarla karakterize parsiyel nöbetler de görülmektedir.^[12] Ailelerin çoğunda, başlangıç semptomu, jeneralize tonik klonik nöbetlerdir. Ancak atipik absans, atonik ve miyoklonik nöbetlerle ya da görsel halüsinasyonlarla birlikte, geçici körlüğün eşlik ettiği parsiyel nöbetlerle de başlayabildiği bildirilmektedir.^[12-16] Hastalık birinci olguda ellerde miyokloniler, ikinci olguda ise görsel semptomlu parsiyel nöbetlerle başlamıştır.

Miyoklonus ve oksipital nöbetler, LH'nin kardinal semptomlarından. Miyokloniler, asimetric veya multifokal olabilir, başlangıçta juvenil miyoklonik epilepsiyi andırır şekilde sabah saatlerinde görülebilir, juvenil miyoklonik epilepsilerden farklı olarak yüzün mimik kaslarını ve bulber innervasyonlu kasları da tutabilir, hastalığın ilerlemesiyle jeneralize ve simetrik hale dönüşür. Dinlenmede ortaya çıkar, heyecanlanmakla, hareketle veya fotik stimülasyonla artar.^[12,13,15] İkinci olgumuzdaki miyoklonilerin başlangıçta sabah saatlerinde yoğunlaşması dikkat çekicidir.

Miyokloniler her iki olgumuzda da hareketle artış özelliğine sahipti, birinci olguda genellikle jeneralize, ikinci olguda ise multifokal dağılım gösteriyordu. Her iki olguda da yüzün mimik kaslarında miyokloniler gözlemlendi.

Lafora hastalığında, görsel semptomlu parsiyel nöbetlerin tanı için önemi olduğu vurgulanmakta ve bunların ayırıcı tanındaki hastalıklardan primer jeneralize epilepsilerde ve diğer ilerleyici miyoklonik epilepsilerde görülmediğine dikkat çekilmektedir.^[13,15] Vizüel iktal fenomen, olguların yaklaşık yarısında bildirilmiş olup Lafora hastalığının klinik tanısında önemli bir klinik nöbet paternidir. Bizim olgularımızdan birinde vizüel iktal fenomen vardı.



ŞEKİL 5

Olgu 2'nin apokrin ter bezinde oval, yuvarlak koyu PAS pozitif boyanan cisimler görülmektedir (H-E x 400).

Hastalık başladığı sırada veya başladıktan kısa bir süre sonra hastanın kognitif fonksiyonlarında farkedilebilir bir azalma saptandığı bilinmekte ve özellikle sağ hemisfer parietal lob fonksiyonlarında ciddi bozulma olduğu bildirilmektedir.^[11,17] Birinci olguda, hastalığın başlangıcından altı aylık bir süre geçmesine rağmen, kognitif fonksiyonlarındaki ileri derecedeki bozukluk dikkat çekmekteydi.

Hastalığın erken döneminde dizatri ve serebellar ataksi, geç döneminde ise spastisite ortaya çıktığı bilinmektedir.^[14] Birinci olguda saptanan dizatri, bu açıdan anlamlı bulunmuştur.

Emosyonel bozukluk ve konfüzyonun ise hastalığın gidişi sırasında erken dönemde ortaya çıktığı bilinmektedir.^[17]

Elektroensefalografide hastalığın erken döneminde alfa frekansındaki zemin aktivitesi korunmuştur ve seyrek olarak yineleyen, jeneralize diken-dalga deşarjları ortaya çıkar. Hastalığın başlangıcından sonraki 1-2 yıl içinde, alfa aktivitesine yavaş dalgalar (teta, delta) eşlik etmeye başlar. Hızlı diken aktivitesi hemisferlerin posterior kesimlerinde bağımsız olarak ortaya çıkar. Son evrede ise (hastalığın başlangıcından sonraki 3-5 yıl içinde), yavaş zemin aktivitesine süperpoze olan multifokal hızlı dikenler, jeneralize çoklu diken dalga deşarjları görülür.^[18] Posterior epileptiform deşarjların, hastalığın erken tanısında yol gösterici olabileceği bildirilmiştir.^[19] Her iki olgunun EEG'sinde 4-6 c/s frekansında, teta dalgalarından oluşan yavaş bir zemin üzerinde sık sık jeneralize, düzensiz, yüksek amplitüdü 0.5-2 sn süreli diken dalga deşarjları saptanmıştır, ayrıca görsel semptomlu parsiyel nöbetler, oksipital dikenler görülmüştür. Bu bulgular, hastalığa özgü EEG bulguları ile uyumludur. Aralıklı fotik stimülasyonun bu deşarjları indükleyebileceği bildirilmiş olmasına karşın bizim iki olgumuzda da fotik stimülasyonda belirgin artış gözlenmemiştir.^[20]

Lafora hastalığının patolojik tanısında, ilk önceleri genellikle beyin biyopsi örneklerinde tipik PAS pozitif boyanan inklüzyon cisimcikleri gösterilmiş iken, 1981 yılında Carpenter ve ark.nın ter bezlerinin intraduktal epitel hücrelerinde, bu cisimcikleri göstermeleri ile aksiller ter bezi biyopsisininin hastalığın tanısını koymada, uygun bir seçim olduğu kanıtlanmıştır.^[4,21]

Her iki olgunun aksiller ter bezleri biyopsisinde PAS pozitif boyanan Lafora cisimleri gösterilmiştir.

Lafora hastalığında, görüntüleme tekniklerinden manyetik rezonans spektroskopinin (MRS), stürüktürel MRG'ye göre beyin tutulumunu göstermekte daha sensitif olduğu ve özellikle frontal korteks, serebellum ve bazal ganglionlarda en çok metabolik değişikliklerin görüldüğü bildirilmektedir.^[22] Bizim olgularımızın MRS'leri yapılmamış olup, mevcut kranial MRG'leri normaldi.

Klinik seyir açısından, birinci olguda yakınmaların altı aydan beri devam etmesine karşın nörolojik muayenesinde belirgin bir mental yavaşlama saptanmış, hastanın altı aylık izlem süresi içinde miyoklonileri belirgin olarak artmış ve nörolojik tabloya serebellar ve ekstrapiramidal bulgular eklenmiştir. Yüksek doz valproat almakta olan hasta tedaviye eklenen topiramattan da yararlanmamış ve yakınmaları başladıktan bir yıl sonra kaybedilmiştir.

Yakınmaları üç yıldan beri devam eden ikinci olgunun Lafora hastalığı için oldukça tipik sayılan görsel semptomlu parsiyel nöbetleri ve miyoklonileri yüksek doz valproat tedavisine eklenen levetirasetam ile kısmen kontrol altına alınmıştır. Nörolojik muayenede hafif serebellar bozukluk gelişmiş, belirgin mental yıkım ortaya çıkmamıştır. Literatürde, birbiri ile kardeş dört olguda görülen geç başlangıç ve yavaş ilerlemenin, bu hastalarda saptanan EMP2B gen mutasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^[23] Bu iki olgunun klinik gidişleri gözden geçirildiğinde Lafora hastalığının ilerleme hızlarının farklı olabileceği ve bu farkı yaratan nedenlerin artan olgu sayıları ile ortaya konulabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Corkill RG, Hardie RJ. An unusual case of Lafora body disease. *Eur J Neurol* 1999;6:245-7.
2. Elliott EJ, Talbot IC, Pye IF, Hodges S, Swift PG, Tanner MS. Lafora disease: a progressive myoclonus epilepsy. *J Paediatr Child Health* 1992; 28:455-8.
3. Ganesh S, Puri R, Singh S, Mittal S, Dubey D. Recent advances in the molecular basis of Lafora's progressive myoclonus epilepsy. *J Hum Genet* 2006;51:1-8.
4. Carpenter S, Karpati G. Sweat gland duct cells in Lafora disease: diagnosis by skin biopsy. *Neurology* 1981;31:1564-8.
5. Rubio G, Garcia Guijo C, Mallada JJ, Cabello A,

- Garcia Merino A. Diagnosis by axilla skin biopsy in an early case of Lafora's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:1084-5.
6. Carpenter S, Karpati G. Ultrastructural findings in Lafora disease. *Ann Neurol* 1981;10:63-4.
 7. Andrade DM, Ackerley CA, Minett TS, Teive HA, Bohlega S, Scherer SW, et al. Skin biopsy in Lafora disease: genotype-phenotype correlations and diagnostic pitfalls. *Neurology* 2003;61:1611-4.
 8. Chan EM, Omer S, Ahmed M, Bridges LR, Bennett C, Scherer SW, et al. Progressive myoclonus epilepsy with polyglucosans (Lafora disease): evidence for a third locus. *Neurology* 2004;63:565-7.
 9. Berkovic SF, Andermann F, Carpenter S, Wolfe LS. Progressive myoclonus epilepsies: specific causes and diagnosis. *N Engl J Med* 1986;315:296-305.
 10. Berkovic SF, Cochiu J, Andermann E, Andermann F. Progressive myoclonus epilepsies: clinical and genetic aspects. *Epilepsia* 1993;34 Suppl 3:19-30.
 11. Al Otaibi SF, Minassian BA, Ackerley CA, Logan WJ, Weiss S. Unusual presentation of Lafora's disease. *J Child Neurol* 2003;18:499-501.
 12. Minassian BA. Lafora's disease: towards a clinical, pathologic, and molecular synthesis. *Pediatr Neurol* 2001;25:21-9.
 13. Acharya JN, Satischandra P, Asha T, Shankar SK. Lafora's disease in south India: a clinical, electrophysiologic, and pathologic study. *Epilepsia* 1993;34:476-87.
 14. de Quadros A, Sa DS, Kowacs PA, Teive HA, Werneck LC. Lafora's disease and movement disorders: report of 2 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:720-3.
 15. Tassinari CA, Bureau-Paillas M, Dalla Bernardina B, Picornell-Darder I, Mouren MC, Dravet C, et al. Lafora disease (author's transl). *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1978;8:107-22.
 16. Cukiert A, Vilela MM, Scapolan HB, Lefevre BH, Marques-Assis L. Mental deterioration in Lafora's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 1990;48:236-40.
 17. Baykan B, Striano P, Gianotti S, Bebek N, Gennaro E, Gurses C, et al. Late-onset and slow-progressing Lafora disease in four siblings with EPM2B mutation. *Epilepsia* 2005;46:1695-7.
 18. Roger J, Pellissier JF, Bureau M, Dravet C, Revol M, Tinuper P. Early diagnosis of Lafora disease. Significance of paroxysmal visual manifestations and contribution of skin biopsy. *Rev Neurol (Paris)* 1983;139:115-24.
 19. Ponsford S, Pye IF, Elliot EJ. Posterior paroxysmal discharge: an aid to early diagnosis in Lafora disease. *J R Soc Med* 1993;86:597-9.
 20. Tinuper P, Gobbi G, Aguglia U, Rossi PG, Lugaresi E. Occipital seizures in Lafora disease: a further case documented by EEG. *Clin Electroencephalogr* 1985;16:167-70.
 21. White JW Jr, Gomez MR. Diagnosis of Lafora disease by skin biopsy. *J Cutan Pathol* 1988;15:171-5.
 22. Villanueva V, Alvarez-Linera J, Gomez-Garre P, Gutierrez J, Serratosa JM. MRI volumetry and proton MR spectroscopy of the brain in Lafora disease. *Epilepsia* 2006;47:788-92.
 23. Koç AF, Bozdemir H, Zorludemir S, Almak G, Özeren A. Lafora body disease: clinical, electrophysiological and histopathological findings. *Turk J Med Sci* 2004;34:379-84.