

ZİHİNSEL YETERSİZLİK BULUNAN BİR OLGUNUN HOLMES-SCHIMKE SENDROMU AÇISINDAN DEĞERLENDİRMESİ

Erman ESNAFOĞLU*, Elif YAMAN**

ÖZET

Zihinsel Yetersizlik (ZY) çocuk psikiyatri kliniklerinin en sık karşılaştıkları bozukluklardan biridir. Sendromik ZY vakalarının tanınması tedavi ve prognoz açısından önem taşır. Bu yazıda nadir görülen bir sendrom olan Holmes-Schimke Sendromu bulguları gösteren 16 yaşında bir erkek olgu sunulmuştur. Olgu ağır düzeyde ZY yanında mikrosefali, dismorfik yüz görünümü, hipotiroidizm, tiroid atrofisi, konjenital kalp hastalığı, hipogenitalizm (mikropenis ve atrofik testisler), politeli, psikomotor gelişim geriliği, epilepsi nöbetleri, obezite, polidaktili bulguları göstermektedir. Hiperfaji, hiperaktivite, öfke nöbetleri, iletişim kısıtlılığı gibi psikiyatrik belirtileri bulunan hastaya metilfenidat, ketiyapin ve valproik asit tedavisi düzenlenmiştir. Hasta özel eğitim desteği almaktadır. Bu yazıda nadir görülen bir sendromun bildirimini yanında ayırıcı tanı süreci, dismorfizm belirtileri ve tedavi sürecinin tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Zihinsel Yetersizlik, Holmes-Schimke Sendromu

SUMMARY: EVALUATING A CASE WITH INTELLECTUAL DISABILITY FOR HOLMES-SCHIMKE SYNDROME

Intellectual Disability (ID) is one of the most common disorders encountered in child psychiatry settings. Recognition of syndromic ID cases is critical in terms of treatment processes and prognosis. With this paper, we have aimed to present the clinical course of a 16 year old male adolescent that exhibited symptoms of Holmes-Schimke syndrome, a rare disorder. Along with severe ID, he had other symptoms such as microcephaly, dysmorphic facial features, hypothyroidism, thyroid atrophy, congenital heart disease, hypogenitalism (micropenis and testicular atrophy), polythelia, psychomotor developmental delay, epileptic episodes, obesity and polydactyly. The case also had psychiatric symptomatology including hyperphagia, hyperactivity, angry outbursts, limited communication skills. He was started on a combined regimen of methylphenidate, quetiapine and valproic acid. He was also attending special education classes. With this report, we have aimed to present one of the most rarely seen syndromes manifest itself in a child psychiatry setting, along with the process of differential diagnosis, dysmorphic features and to discuss the course of treatment, for this case.

Key Words: Intellectual Disability and Holmes-Schimke syndrome.

GİRİŞ

Zihinsel Yetersizlik (ZY) ömür boyu süren, 18 yaşının altında başlayan, beyin yapısında veya işlevlerindeki anormallik nedeniyle oluşan bilişsel ve uyum geliştirmede yetersizlik olarak tanımlanır (Shea 2012). ZY prevalansının %1 ile %3 arasında olduğu tahmin edilmektedir (Maulik ve ark. 2013). Kalıtsal ZY, zihinsel yetersizliğin hastalığın tek belirtisi olduğu non-sendromal

(nonspesifik) tip veya daha bütüncül bir sendromun fenotipik bir görünümü olarak ortaya çıkan sendromal tip olarak sınıflandırılabilir (Vaillend ve ark. 2008). ZY ile birliktelik gösteren çok sayıda sendrom bulunmaktadır (Greydanus ve Pratt 2005). Holmes ve Schimke (1989) ZY bulunan iki erkek kardeş sunumunda, olgulara mikrosefali, konjenital kalp hastalığı, iskelet anormallikleri, mikropenis ve hafif hipotiroidizmin eşlik ettiğini bildirmişlerdir (Holmes ve Schimke 1989). Ayrıca Genus veritabanında Holmes-Schimke

*Uzm.Dr.Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Ordu

**Uzm.Dr.Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Ordu

Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi : 24 (2) 2017

Sendromu kalp-endokrin-yüz-nöro-iskelet bozukluğu (cardio-endocrino-facio-neuro-skeletal) olarak da tanımlanmıştır. Bu bozukluğun sporadik olduğu düşünülmektedir (Genus Database). Burada Holmes-Schimke Sendromundaki bütün sistemlerde belirlenmiş olan bulgular sunulmuştur. Bu yazıda ağır ZY bulunan ve dismorfik bir görünümün eşlik ettiği sendromik bir olgunun, nadir görülen bir sendrom olan Holmes-Schimke Sendromu açısından değerlendirilmesi yapılacaktır. Ayrıca bu yazının amacı nadir görülen bu sendromu tanıtmak yanında ZY bulunan bir hastanın etiyolojik değerlendirme örneğini sunmaktır.

OLGU

On altı yaşında dismorfik görünümlü, orta-ağır ZY ve hipotroidizmi bulunan erkek hastanın yapılan fiziksel ve psikiyatrik muayenesinde; obez görünümlü, başkasının sürekli bakımına muhtaç, yürüyebilmekte olduğu, görme ve işitmesinde sorun olmadığı, hiperaktivitesinin bulunduğu saptanmıştır.. Konuşması kısıtlı sözcüklerledir ve sesleri tam olarak çıkartamamaktadır. Zaman zaman hırçınlaşıp bağırılmaktadır. Engellendiğinde saldırganlaşabilmektedir. İletişimi kısıtlı kurulabilmektedir. İştahı çok artmıştır (hiperfaji). Uyku düzeni normaldir. Baş ve yüz görünümünde; saç çizgisi aşağıdadır, dişler düzensiz ve aralıklı yerleşimli, yüksek damak, büyük ve kepçe kulak görünümü mevcuttur. Hipertelorizm mevcut olup, burun kanatları hipoplazik görünümündedir ve retromikrognantisi bulunmaktadır. Ekstremitelerde; parmakları fusiform ve kısa, her iki el ve ayakta polidaktiliye ait operasyon izleri mevcuttur, ek olarak ayakta pes planus belirlenmiştir. Bedeninde; sol göğüs süt çizgisi hizasında fazladan bir meme ucu (polithelia), mikropenis ve atrofik testisler tespit edilmiştir. Epilepsi yakınması mevcuttur.

Öyküsünde; anne ve babanın kardeş çocukları (dayı-hala) olduğu öğrenilmiştir.Soy geçmişte genetik bir hastalık öyküsü yoktur. Yirmi dokuz yaşındaki anne ve 31 yaşındaki babanın ilk ge-

beliğinden birinci yaşayan olarak miadında C/S ile 3700 gr olarak doğmuştur. Doğum sırasında herhangi bir sorun yaşanmamıştır. Doğduktan sonra iki gün sarılık nedeniyle fototerapi aldığı ve hipotonik bebek olarak tespit edildiği öğrenilmiştir. Psikomotor gelişimi geri kalmıştır. Olgu 2,5 yaşında yürümeye ve 4 yaşına doğru da konuşmaya başlamıştır. Konuşmasının halen anlaşılabilirliği kısıtlıdır. Sesleri tam olarak çıkartamamaktadır ve sözcük dağarcığı yaşına göre beklenenin gerisindedir. Dördüncü ayında, %10 persantil ile rölatif mikrosefali tespit edilmiştir. İki yaşında iken epilepsi nöbetleri başlamış olup, sekiz yıldır epilepsi nöbeti geçirmemektedir. Halen valproik asit tedavisi almaktadır. Altı yaşından beri hipotroidi nedeniyle tiroid hormon replasman tedavisi almaktadır. Bir ve 2 yaşlarında polidaktili (dört ekstremitede altı parmak) nedeniyle opere olmuştur. Doğduğunda ASD tespit edilmiş, 4 yaşında spontan kapanmıştır. Beş yaşında akut apandisit nedeniyle opere olmuştur. Rutin laboratuvar ve metabolik testler normal bulunmuştur. TORCH paneli normaldir. Kromozom analizi normal (46 XY) olarak belirlenmiştir. Son bir yıl içinde yapılan kranial magnetik rezonans görüntüleme; sulkuslarda belirginleşme, kortikal atrofi, gliotik alanlar belirlenmiştir. Gözün anterior-posterior çapında belirgin artış saptanmıştır. Göz dibi muayenesi normaldir. BERA işitme testleri normal bulunmuştur. Kostovertebral grafileri normal bulunmuştur. Batın ultrasonografi normal olarak belirlenmiştir. On üç yaşında yapılan tiroid ultrasonografide, atrofik tiroid bezleri tespit edilmiştir. Tiroid fonksiyon testleri hipotiroidi lehine bulunmuştur. Özetle; hipotonik bebek, psikomotor gelişim geriliği, iskelet anomalileri, kapanmış ASD, hipotirodi, ağır mental retardasyon, mikropenis, atrofik testisler dismorfik yüz ve obezite bulunan erkek hasta çocuk psikiyatrisi kliniğine uyku sorunları, hiperaktivite, hırçınlık, öfke nöbetleri, aşırı yemek yeme ve çılgınlık atma şikayetleri ile başvurmuştur.

DSM-5 tanı ölçütlerine göre, hastaya ağır düzeyde zihinsel gelişim bozukluğu tanısı konul-

du. Uyumsuzluk ve iletişim sorunları nedeniyle hastaya psikometrik testler uygulanamadı. Şu anda hasta tiroid hormon replasmanına (LT4) ek olarak; psikiyatrik açıdan metilfenidat 54 mg/gün, ketiyapin 100 mg/gün ve valproik asit 1500 mg/gün kullanmaktadır. Metilfenidat ve ketiyapin tedavisi çocuk psikiyatristi tarafından hiperaktivite, davranış sorunları ve hiperfaji nedeniyle dört yıldır verilmektedir. Valproik asit ise çocuk nörolojisi tarafından epilepsi tedavisi amacıyla iki yaşından beri verilmektedir. Hasta ayrıca özel eğitim desteği almaktadır.

Öncelikle hastada obezite, ZY ve polidaktili olması, Bardet Biedl Sendromunu akla getirmiştir. Bu sendromda majör bulgular olarak; hastaların %90-100'ünde görülen, retinal distrofi, obezite, genital anomaliler, renal anomaliler görülür. Minör görünüm olarak gelişimsel gerilik, polidaktili, dental anomaliler, diabetes mellitus ve diğer bulgular görülmektedir (M'hamdi ve ark. 2014). Fakat hastada retinal distrofi ve böbrek anomalileri olmadığından ve dismorfik görünümüne sonradan ortaya çıkan hipotiroidi eşlik ettiğinden bu tanıdan uzaklaşmıştır. Londra Dismorfoloji veritabanına (Winter ve ark. 1984) göre olgu, hipotiroidiye zihinsel yetersizliğin eşlik ettiği nadir görülen bir sendrom olan Young-Simpson Sendromu (Young ve Simpson 1987) açısından değerlendirilmiştir; ancak konjenital kalp defektlerinin bu olguda belirgin olmadığı ayrıca hipotiroidinin 6 yaş civarında geliştiği düşünüldüğünden bu tanıdan da uzaklaşmıştır. Ayrıca bu hastada mikropenis, epilepsi ve polidaktili bulunmaktadır. Mikropenis, Young-Simpson Sendromu olarak bildirilen Japon bir erkek hastada bildirilmiştir (Nakamura ve Noma 1997). Fakat o olguda epilepsi ve polidaktili bildirilmemiştir. Young-Simpson Sendromuna benzer bir durumun bulunduğu bir olgu bildiriminde polidaktili bildirilmiştir (Cavalcanti 1989). Fakat bu sendromda hipotiroidi ilk ayda teşhis edilmiştir ve epilepsi bildirilmemiştir.

1989 yılında Holmes ve Schimke, iki erkek kardeşte, mikrosefali, epilepsi, zihinsel yetersizlik,

konjenital kalp defektleri ve iskelet anormalliklerinin bir arada olduğu, yüz şekli açıkça farklı, mikropenis ve hafif hipotroinin de eşlik ettiği bir sendromu ilk kez tarif etmişlerdir (Holmes ve Schimke 1989). Bu yazıdaki olgu bu özellikleri karşılamakla birlikte, bazı hafif farklılıklar da vardır. Bizim olgumuzda, yüz dismorfizmi ve obezite daha belirgindir. Olasılıkla Holmes ve Schimke'nin bildirdikleri kardeşlerin ileriki yaşlarında obezite ve daha belirgin hipotiroidizm eşlik edebilir. Olgu Genus veritabanında ifade edildiği gibi Holmes-Schimke Sendromunda bulunabilen bütün sistem anormallikleri ile uyum göstermektedir (Genus Database). Sonuç olarak bu yazıdaki olgudaki bulgular en yakın olarak Holmes-Schimke'nin bildirdiği, bilinmeyen sendroma uymaktadır. Hastanın psikiyatrik tedavisinde metilfenidat 54 mg/ gün verildi. Bu tedavi ile hiperaktivite ve hiperfaji belirtileri geriledi. Belirgin bir yan etki gözlenmedi. Antipsikotik olarak ketiyapin 100 mg/gün ile davranış sorunlarında azalma sağlandı. Uykuya dalma zorluğu geriledi. Daha önce olguda davranışsal sorunlar için risperidon ve aripiprazol tedavisi denenmişti. Fakat iştah artışı ve hırçnlık nedeniyle ilaçlar kesilmek zorunda kaldı. Bu yazının amacı çocuk psikiyatrisinde görülebilecek nadir sendromlardan birini tanıtmak ve tedavisi hakkında katkı sağlamaktır.

TARTIŞMA

Zihinsel yetersizlik çocuk ve ergen psikiyatrisi kliniklerine başvuran kişilerde en sık konulan tanılardan biridir (Durukan 2011, Görker ve ark. 2004). Ayrıca çocuk psikiyatristlerinin özürülü çocuk sağlık kurulu raporlarının değerlendirilmesinde en sık karşılaştıkları zihinsel bozukluktur (Şahin ve ark. 2014). Bu nedenle ZY bulunan bir çocuğun tanısını koymak ve etiyojisini tespit etmeye çalışmak gereklidir. Etiyolojik nedeni saptamak tedavi, prognoz ve genetik rekürrens riski açısından önemlidir. Etiyolojik neden geniş kapsamlı bir değerlendirme ile tespit edilebilir. Olguların tanusal değerlendirmesinde; tıbbi ve gelişimsel öykü, üç nesil aile öyküsü, dismorfo-

lojik muayene, nörolojik muayene, labarotuar ve nörogörüntüleme tetkikleri ile inceleme yer almalıdır (Moeschler 2008). Bütün bu değerlendirmelere rağmen ZY etiyojisinin çoğu saptanamaz. Hafif düzeyde ZY vakalarının %55 kadarında neden bilinemezken; bu oran ağır ZY vakalarında %18 seviyesine iner. Etiyolojik nedenin ortaya çıkış zamanına göre; prenatal, perinatal ve postnatal olarak üç aşamada değerlendirilir. Prenatal faktörler, bütün olgular için %60-75 arasında, en sık neden olarak saptanmaktadır (Aicardi 1998). Prenatal nedenler içinde de en sık saptanan genetik etkenlerdir. Genetik etkenler: (i) kromozom anomalileri, (ii) özgül gen veya genom bölgelerinin imprinting düzenleme sorunları, (iii) tek gen bozukluğu şeklinde ortaya çıkabilir (Chelly ve ark. 2006). Bu üç grupta sırasıyla en sık rastlanan nedenler Down Sendromu (ayrıca en sık saptanan genetik neden), Prader-Willi ve Angelman Sendromları ve Frajil-X Sendromudur (Chelly ve ark 2006, Walker ve ark. 2014). Genetik bozukluklar sonucu oluşan ZY hakkında geniş bir veri tabanı sunan "Online Mendelian Inheritance in Man" dizininde 2289 hastalık (23.07.2016 tarihi itibarıyla) bulunmaktadır (OMIM 2016).

ZY ve dismorfolojik bulgularla gelen hastanın önce ayrıntılı bir muayenesi yapılmış ve dismorfolojik belirtiler Toriello'nun makalesinde belirtildiği üzere (2008) tek tek saptanmıştır. Bunun ardından, rutin biyokimyasal parametreler ve tam kan sayımı dışında, hormon analizleri, metabolik testler, karyotip analizi, EEG, enfeksiyon belirteçleri ve nörogörüntüleme yöntemleri uygulanmıştır (Battaglia ve Carey 2003, Shevell ve ark. 2003). Tüm incelemelerin sonucunda, dismorfolojik bulgular Londra Dismorfoloji Veritabanı (London Dysmorphology Database) ve Genus Veritabanı ile taranmıştır. Sonuç olarak; olgu, en olası tanı olan Holmes-Schimke Sendromu olarak belirlenmiştir.

Bu olgu sunumunda, nadir bir sendrom olan Holmes-Schimke Sendromu tanıtılmıştır. ZY bulunan bir hastanın etiyolojik değerlendirmesi

sinde dismorfolojik muayenenin önemini vurgulanması amaçlanmıştır.

KAYNAKLAR

Aicardi J (1998) *The etiology of developmental delay*. In *Seminars in pediatric neurology* Vol. 5, No. 1: 15-20.

Battaglia A, Carey JC (2003) *Diagnostic evaluation of developmental delay/mental retardation: An overview*. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* Vol. 117, No. 1: 3-14.

Cavalcanti DP (1989) *Unknown syndrome: abnormal facies, hypothyroidism, postaxial polydactyly, and severe retardation: a third patient*. *J Med Genet* 26:785-786.

Chelly J, Khelifaoui M, Francis F ve ark. (2006) *Genetics and pathophysiology of mental retardation*. *European Journal of Human Genetics* 14:701-713.

Durukan İ, Karaman D, Kara K ve ark. (2011) *Diagnoses of patients referring to a child and adolescent psychiatry outpatient clinic*. *Dusunen Adam* 24:113.

Genus Database: extras.springer.com/2008/978-88-470-5624.../12220.pdf

Görker I, Korkmazlar Ü, Durukan M ve ark. (2004) *Çocuk ve ergen psikiyatri kliniğine başvuran ergenlerde belirti ve tanı dağılımı*. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 7:103-110.

Greydanus DE, Pratt HD (2005) *Syndromes and disorders associated with mental retardation*. *The Indian Journal of Pediatrics* 72:859-864.

Holmes GE, Schimke RN (1989) *Unknown syndrome in sibs: microcephaly, seizures, mental retardation, congenital heart disease, and skeletal abnormalities*. *J Med Genet* 26:665-666.

Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD ve ark. (2011) *Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies*. *Research in developmental disabilities* 32:419-436.

M'hamdi O, Ouertani I, Chaabouni-Bouhamed H (2014) *Update on the genetics of bardet-biedl syndrome*. *Mol Syndromol* 5:51-56.

Moeschler JB (2008) Genetic evaluation of intellectual disabilities. *Semin Pediatr Neurol* 15:2-9.

Nakamura T, Noma S (1997) A Japanese boy with Young-Simpson syndrome. *Acta Paediatr Jpn* 39:472-474.

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>, 2016.

Shea SE (2012) Intellectual disability (mental retardation). *Pediatr Rev* 33:110-121.

Shevell MI, Ashwal S, Donley D ve ark. (2003) Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 60:367-380.

Şahin N, Altun H, Kara B (2014) Özürlü çocuk sağlık kuru-

lu raporlarının değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi* 15.

Toriello HV (2008). Role of the dysmorphic evaluation in the child with developmental delay. *Pediatric Clinics of North America* 55:1085-1098.

Vaillend C, Poirier R, Laroche S (2008) Genes, plasticity and mental retardation. *Behav Brain Res* 192:88-105.

Walker Jr WO, Johnson CP (2006) Mental retardation: overview and diagnosis. *Pediatrics in review/American Academy of Pediatrics* 27:204-212.

Winter RM, Baraitser M, Douglas JM (1984) A computerised data base for the diagnosis of rare dysmorphic syndromes. *J Med Genet* 21:121-123.

Young ID, Simpson K (1987) Unknown syndrome: abnormal facies, congenital heart defects, hypothyroidism, and severe retardation. *J Med Genet* 24:715-716.