

RETT SENDROMU'NUN TANISI VE İZLEMİNDE ÇOK BOYUTLU YAKLAŞIMIN ÖNEMİ: BİR OLGU SUNUMU

Zehra TOPAL*, Nuran DEMİR*, Cafer ALHAN**, Evren TUFAN***

ÖZET

Rett Sendromu X'e bağlı baskın geçiş gösteren nörogelişimsel bir bozukluktur. Bu yazıda Rett Sendromu tanısı konulduğundan beri pediatrik nöroloji ve pediatri uzmanları tarafından izlenen ve çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları polikliniğine ancak ergenlik döneminde başvuran bir olgunun tedavi ve izlem sürecinin sunulması, olgu özelliklerinin ulusal yazında şimdiye kadar bildirilen olgularla karşılaştırılması ve çok boyutlu yaklaşımın öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Rett sendromu, yaygın gelişimsel bozukluk, tanı ölçütleri

SUMMARY: IMPORTANCE OF MULTI-DISCIPLINARY APPROACH IN THE DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP OF RETT SYNDROME: A CASE REPORT

Rett syndrome is a neurodevelopmental disorder that is transmitted in an X-dominant fashion. In this article, it was aimed to present the treatment and follow-up process of a case being followed up by pediatric neurologists and pediatricians since she had met the diagnosis of Rett Syndrome who had applied to the child and adolescent psychiatry department only during adolescence, to compare the features of the patient with those hitherto reported in national literature and to underline the importance of multi-disciplinary follow-up.

Key Words: Rett syndrome, pervasive developmental disorder, diagnostic criteria.

ÖZET

Rett Sendromu (RS) X'e bağlı baskın geçiş gösteren, doğum sonrası beyin gelişimini etkileyen, MECP2 gen işlevinin bozulması ile ortaya çıkan, dil ve motor alanlarda edinsel işlevlerin kaybı, otistik bulgular ve orta hatta stereotipik el hareketleri ile karakterize, ağır bir nöro gelişimsel hastalıktır (Bahtla ve ark. 2010, Haliloğlu ve Topçu 2008). Sendrom ilk olarak 1966 yılında Avusturyalı Dr. Andreas Rett tarafından orta hatta, burma şeklinde stereotipik el hareketleri olan iki kız hastada tanımlanmış ancak İngilizce yazında ilgi çekmesi 1983 yılını bulmuştur. 1984 yılında Viyana'da Rett Sendromu üzerine odaklanan ilk uluslararası toplantı gerçekleştirilmiş, 1985 yılında ise Uluslararası Rett Sendromu Derneği kurulmuştur (Hunter 2007).

RS'de doğum sonrası ilk 6 ay psikomotor gelişim normal olarak seyrederken, erken bebeklik dönemi sonrasında kazanılmış motor becerilerin kaybı, baş çevresi büyüme hızında ve sosyal iletişimde azalma, ağır psikomotor retardasyon, alıcı ve ifade edici dil alanında belirgin bozulma, amaçlı el hareketlerinin kaybı ve stereotipik el hareketleri görülmektedir. Toplum genelinde kız çocukları arasındaki yaygınlık 1/10000 ile 1/22000 olarak bildirilmektedir (Bahtla ve ark. 2010, Haliloğlu ve Topçu 2008, Hunter 2007). DSM-III-R ve ICD-9 gibi tanı sistemlerinde yer verilmeyen RS ilk olarak DSM-IV ve ICD-10 içerisinde yer almıştır (Hergüner ve Özbaran 2010).

Tanıda ayrıca uluslararası RS çalışma grubu tarafından geliştirilmiş ölçütler de kullanılabilir (Hagberg ve Skjeldal 1994, Hagberg ve ark. 2002, Hergüner ve Özbaran 2010). RS atipik görünümleri arasında gerilemenin çocukluk döneminin geç evrelerine kadar gecikebildiği "Atipik RS" (ya da "Formé Fruste"), başlangıçta normal gelişim evresinin görülmediği "Konjenital RS", "Ailesel RS", "Konuşmanın Korunduğu RS" ve

*Arş. Gör. Dr., Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Bolu

**Arş. Gör. Dr., Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Bolu

***Yrd. Doç. Dr., Ali Evren TUFAN, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Bolu

fazladan X kromozomu taşıyan erkeklerde görülen formlar sayılabilir (Hagberg ve Skjeldal 1994, Hunter 2007). Uluslararası RS Çalışma grubu RS varyantları için de kullanılabilir tanı ölçütleri önermiştir (Hagberg ve Skjeldal 1994).

RS olgularının çoğunun erişkinliğe kadar sağ kaldıkları bilinmekte olup, hastalığın ilerleyişini önleyen veya bulguları geri döndürebilen özgün bir tedavi henüz bulunmamaktadır. Tedavinin bireysel olarak, yakınmalar temelinde düzenlenmesi ve izlemin pediatrik nöroloji uzmanı, fizyoterapist, ortopedist, çocuk ve ergen ruh sağlığı uzmanı gibi üyelerden oluşan bir tedavi ekibi ile ve çok boyutlu bir yaklaşım içerisinde sürdürülmesi önerilmektedir (Haliloğlu ve Topçu 2008, Çakaloz ve Aras 2005). Ancak, tanı sistemlerindeki değişimler çok boyutlu yaklaşımı etkileyebilir. Nitekim 2013 yılı içerisinde yayınlanması beklenen DSM-5 içerisinde RS yer almamaktadır (American Psychiatric Association 2012, Anonim 2012). Bu değişiklik otistik belirtilerin kısa bir zaman aralığı içerisinde görülmesi, yaşamın ilerleyen dönemlerinde toplumsal etkileşime ilginin geri dönebilmesi, MECP2 genindeki işlev bozukluğuna yapılan vurgunun DSM tanı sistemleri içerisindeki etiyolojiden bağımsız davranışsal tanımlamalara uymaması, Yaygın Gelişimsel Bozukluklar arasında gruplanmanın fizik tedavi gibi tedavi yöntemlerine erişimi engelleyebilmesi gibi nedenlerle açıklanmaktadır. DSM-5 içerisinde tanımlandığı şekliyle RS olguları Otistik Spektrum Bozukluğu (OSB) tanı ölçütlerini karşılayıp karşılamadıklarına göre değerlendirilecek, bu ölçütleri karşılayan bireyler için ise "RS ile ilişkili" veya "MECP2 Mutasyonu ile ilişkili" gibi belirteçler kullanılacaktır. Diğer yandan önerilen değişiklikler RS tanısı almayan ancak OSB içerisinde yer alan diğer bireyler için de zamanla genetik etiyolojilerin belirlenebileceği ve RS tanısı alan bireylerin değişen ölçütler nedeniyle konuşma terapisi/ toplumsal etkileşim desteği gibi desteklere ulaşmalarının zorlaşabileceği gereksesiyle eleştirilmektedir (Anonim 2012).

Tanı sistemlerindeki değişim de göz önüne alın-

dığında, bu çalışmada, Rett Sendromu tanısı konulduğundan beri pediatrik nöroloji ve pediatri uzmanları tarafından izlenen ve çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları polikliniğine ancak ergenlik döneminde başvuran bir olgunun tedavi ve izlem sürecinin sunulması, ulusal yazında şimdiye kadar bildirilen olgularla karşılaştırılması ve çok boyutlu izlemin öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

OLGU

15 yaş 6 aylık kız ergen, epileptik nöbetleri nedeniyle yatırılarak takip edilmekte olduğu Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD'den "uykusuzluk ve hırçınlık" nedeni ile istenen konsültasyon için, yatağında değerlendirildi. Öyküden hastanın yakınmalarının 2 yaş öncesi el becerilerinde gerileme, iletişim kurmakta zorlanma, kafa çevresinin gelişmemesi ile başladığı, hasta 2 yaşında iken Rett Sendromu tanısının konulduğu, o zamandan beri nöbetleri ve davranış sorunları için değişken süre ve dozlarda karbamazepin, pregabalin, pirimidon, ketiapin, risperidon, lamotrijin, haloperidol, dizaepam kullandığı ancak tedaviden fayda görmediği, anne ve babasına tanısının söylendiği ancak gidişle ilgili yeterli bilgi verilemediği öğrenildi. Hastanın değerlendirme sırasında nefes tutma ve hiperventilasyon nöbetleri, insomni, geceleri çılgık atma, ve oynak duygulanım yakınmaları da olduğu bildirilmekteydi. Hasta yatışından iki hafta önce nöbet sıklığının artması ve günde 10- 20 nöbet geçirmeye başlaması üzerine tedavisinin düzenlenmesi için yatırılmıştı.

Geçmiş tıbbi öyküden, hastanın sezaryenle, zamanında doğduğu, doğum sonrası sarılık ya da morarma yaşamadığı ve kuvöz bakımı görmediği, konuşmasının babıldama evresinden sonra gelişmediği, 12 aylıkken yürüdüğü öğrenildi. Aile öyküsünde özellik saptanmadı. Değerlendirme sırasındaki fizik ve nörolojik muayenesinde yaşına göre gelişimi olağan, kilolu kız ergenin kol ve omuzlarında bilateral rijidite, salya artışı ve ağızdan akması, dil hareketlerinde azalma, üst ekstremitelerinde, orta hatta burma şeklin-

de motor stereotipler, göz temasında kısmen azalma, soğuk ve nemli bir ten dikkati çekiyordu. Psikometrik değerlendirmelerde Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği'nden 56 puan (Ağır Şiddette Otistik Belirtiler) alınıyordu.

Yatış sırasında çekilen EEG'de periyodik jeneralize deşarjlar ve voltaj artışı saptanmıştı. Epileptik nöbetlerine yönelik olarak intravenöz valproat almakta olan hastaya, insomni ve davranış sorunları için haloperidol 2 mg/gün başlandı, ekstra-piramidal sistem bulgularına yönelik olarak biperiden 1,5 mg/gün eklendi. Değerlendirme sırasında anne ve babanın kızlarının hastalığı ile ilgili bilgi düzeylerinin yetersiz olduğu, hastalığı "epilepsi ve zeka geriliği" olarak tanımladıkları ve kendilerinin de uykusuzluk, sinirlilik, ağlamalar, umutsuzluk yakınmalarının olduğu gözlemlendi. Anne ve babaya RS ile ilgili bilgi verildi, Rett Sendromlu Aileler Dayanışma Derneği'nin (<http://www.rettsyndrome.org.tr/>) iletişim bilgileri verilerek RS tanısı alan çocukları olan diğer ailelerle ilişki kurmaları sağlandı ve bireysel destek almaları için Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD polikliniğine yönlendirildi.

Hasta ilk değerlendirmeden bir hafta sonra görüldüğünde uykusuzluk yakınmalarının devam ettiği, haloperidol tedavisinden ve tedaviye daha sonra eklenen alprazolam 0.5 mg/ gün tedavisinden fayda görmediği, aerofaji ve irritabilitesinin arttığı, annesinin uykusuzluk yakınmaları nedeniyle düzensiz olarak ketiapin 100 mg/ gün verdiği öğrenildi. Bu değerlendirmede anne ve babanın uykusuzluk, sinirlilik, ağlama ve umutsuzluk yakınmalarının gerilediği, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD polikliniği tarafından ilaçsız olarak izlendikleri, Rett Sendromlu Aileler Dayanışma Derneği ile iletişim kurdukları ve bu tanıyı karşılayan diğer hastaların ve ailelerin varlığından ilk kez haberdar oldukları, dernekle iletişime devam etmeyi planladıkları öğrenildi.

Hastanın haloperidol, biperiden ve alprazolam dozları titre edilerek sırasıyla; 3, 3 ve 0,75 mg/güne çıkıldı. Epileptik nöbetlere yönelik olarak

başlanan ve irritabilite ve emosyonel labilite yakınmaları için de faydalı olabileceği düşünülen valproat 500 mg/gün tedavisine devam etmeleri önerildi. Bir ay sonraki kontrolde uykusuzluk, bruksizm ve aerofaji yakınmalarının devam ettiği, salya artışı, ağlamalar, çılglık atma ve irritabilite yakınmalarının gerilediği, ekstra piramidal sistem bulgularının azalmakla birlikte devam ettiği gözlemlendi. Bu görüşme sonrası ketiapin 200 mg/ gün, biperiden 6 mg/ gün ve valproat 500 mg/ gün olarak düzenlenen tedaviden hastanın fayda gördüğü ve tedavinin 5. ayında epileptik nöbetlerindeki artış nedeniyle tekrar hastanemize getirildiği öğrenildi. Tedavinin 9. ayında hasta ataksi ve yürüme zorluğu nedeniyle tekerlekli sandalye kullanmaya başlamıştı. Bu değerlendirmede anne ve babanın kızlarının işlevselliğindeki bozulmaya karşın yakınmalarının tekrarlamadığı, iyilik hallerinin devam ettiği, RS'li çocukları olan diğer ailelerin önerilerinden faydalandıkları gözlemlendi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada tanı ve tedavisinin pediatri ve pediatrik nöroloji uzmanları tarafından yürütüldüğü, anne ve babanın tanı ve tedavi süreci üzerine kısmen bilgilendirildiği ergen bir Rett Sendromu olgusunun tedavi ve izlem süreci sunulmuştur. Süreğen bir hastalık olan ve evreleri on yıllarca sürebilen Rett Sendromu olgularının uzunlamasına gidışı ve çok boyutlu takibi üzerine ülkemiz verilerinin kısıtlı olması nedeniyle olgumuz sunulmaya değer görülmüştür.

Güncel verilere göre RS erken başlangıçlı duraklama, hızlı gelişimsel gerileme, yalancı durağan evre ve geç motor yıkım olarak 4 evrede gelişmektedir. Rett Sendromu'nun özgün bir tedavisi bulunmamakta ve tedavide belirtilerin mümkün olduğu kadar bastırılması ve hastanın işlevselliğinin korunması hedeflenmektedir (Hunter 2007). Tedavide tıbbi sorunların destekleyici yönetimi yanında fiziksel, mesleki ve konuşma terapisi ve özel eğitim ve rehabilitasyon hizmetleri gerekebilmektedir. Rett Sendromunun sempto-

matik tedavisinde bromokriptin, magnezyum sitrat, L-karnitin, levodopa, naltrekson ve benzeri ajanlar kullanılabilen ancak tedavi yanıtı etkilenen bireyler arasında değişebilmektedir (Bahtla ve ark. 2010, Haliloğlu ve Topçu 2008). Nöbetleri engellemek ve motor işlevleri korumak için karbamazepin ve ketojen diyet uygulaması, gastro-intestinal sorunlar için besin ve vitamin desteği, hipokalseminin taranması, ağır olgularda parenteral beslenme, hiperventilasyon için asetazolamid, uyku ve davranım sorunları için davranış değişikliklerinin denenmesi ancak fayda görülmemesi halinde antipsikotiklerin kullanımı, ortopedik anormallikler için fizik tedavi, gerekirse cerrahi girişimler, iletişimin korunması için de konuşma terapisi önerilmektedir (Hunter 2007).

Olgumuzda nöbet eşiğini düşürmemek için yatış sırasında haloperidol, taburculuk sonrasında ise ketiapin ajitasyonu kontrol edebilmek ve uyku-uyanıklık döngüsünü düzenleyebilmek için kullanılmıştır. Kas katılığı, yürüme zorluğu ve diğer ekstra-piramidal belirtiler için biperiden başlanmış ve hastanın tedaviden kısmen fayda gördüğü gözlenmiştir. RS tanısı alan çocuk ve ergenlerin ailelerinde olası duygusal sorunlara yönelik olarak sağlanacak psikiyatrik yardımın ailenin baş etme gücünü ve tedavi uyumunu arttırabileceği bilinmektedir (Çakaloz ve Aras 2005). Olgumuzda da, hastanın ebeveynlerine tanı, tedavi seçenekleri ve prognoz hakkında bilgi verilmiş, ailenin duyguları öğrenilmiş, hasta ile günlük hayatta yaşadıkları sorunlar üzerinde durulmuş ve iletişim becerilerini geliştirmeye yönelik görüşmeler yapılmıştır. Dokuz aylık izlem süreci içerisinde anne ve babanın RS ile ilgili bilgilendirilmeleri, Rett Sendromlu Aileler Dayanışma Derneği ve RS tanısı alan çocukları olan diğer ailelerle ilişki kurmalarının sağlanması ve bireysel destek almaları için Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD polikliniğine yönlendirilmelerinden fayda gördükleri ve bu faydanın kızlarının işlevselliğindeki gerilemeye rağmen devam ettiği gözlenmiştir.

Ülkemiz yazınında RS tanısı ile değerlendirilen 18 olgunun verilerine ulaşılabilmektedir (Ayta 2006, Çakaloz ve Aras 2005, Sarıtaş ve ark. 2011, Türk-bay ve ark. 2003, Yavaş ve Söhmen 1993). Bu verilere göre ortalama tanı alma yaşı 62.2 aydır (S.D. 49.6). Olguların ilk olarak değerlendirildikleri yaş ise 14 ve 201 ay arasında değişmektedir. Klinik görünümleri ile ilgili veriler değerlendirildiğinde olguların % 70.6'sının değerlendirilmeleri sırasında II. evrede oldukları, yedi hastanın (% 41.2) valproat, birer hastanın lamotrijin, risperidon ve karbamazepin kullandıkları (her biri için % 5.9) görülmüştür. Olgumuza RS tanısının ortalama yaşa göre daha erken konulduğu, polikliniğimizde değerlendirildiği sırada sendromun III. evresinde olduğu ancak son görüşme sırasında IV. evreye ilerlediği öne sürülebilir. Olgumuzun ileri bir evreye kadar çocuk ve ergen ruh sağlığı alanında çalışan profesyoneller tarafından takip edilmemiş olması, anne ve babasının Rett Sendromu tanısı olan başka çocuklar ve ailelerinin varlığından ilk kez bizim değerlendirmemiz sırasında haberdar olması, ülkemiz yazınındaki RS olgularının ise % 27.8' inin çocuk ve ergen ruh sağlığı kliniklerinden kaynak alması, sunulan olguların yaşları ve aldıkları tedaviler değerlendirildiğinde, tanı sistemindeki değişikliklere rağmen RS takibi ve tedavisinde çok boyutlu yaklaşımların gerekli olduğunun vurgulanmasının gerektiği söylenebilir.

KAYNAKLAR

American Psychiatric Association. <http://www.dsm5.org/Pages/Default.aspx> (10/ 10/ 2012 tarihinde erişilmiştir).

Anonim. <http://sfari.org/news-and-opinion/news/2011/reclassification-of-rett-syndrome-diagnosis-stirs-concerns> (17/ 12/ 2012 tarihinde erişilmiştir)

Ayta S (2006) Rett sendromlu olguların elektrofizyolojik özellikleri. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Nörolojik Bilimler Anabilimdalı, Yayınlanmamış Elektrodagnostik Nöroloji Yüksek Lisans Tezi. İstanbul

Bahtla M, Chandna S, Bathla JC (2010) Rett's Syndrome: Diagnostic and Therapeutic Dilemma. *German J Psychiatry* 13 (3): 157- 160

Çakaloz B, Aras Ş (2005) Rett Sendromu: Üç olgu sunumu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 14: 159- 164

Hagberg BA, Skjeldal OH (1994) Rett variants: a suggested model for inclusion criteria. *Pediatr Neurol* 11: 5- 11

Hagberg B, Hanefeld F, Percy A, Skjeldal O (2002) An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett Syndrome. *Eur J Pediatr Neurol* 6: 293- 297

Haliloğlu G, Topçu M (2008) Rett Sendromu. *Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı İçinde, Çuhadaroğlu Çetin ve ark. (Editörler), Hekimler Yayın Birliği Ankara; 264- 273.*

Hergüner S, Özbaran B (2010) Çocuk ve Ergen Psikiyatrisinde Ölçütler ve Ölçekler. *Türkiye Çocuk ve Genç Psiki-*

yatrişi Derneği Yayınları: 4, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul; 9- 30

Hunter K (2007) *The Rett Syndrome Handbook: International Rett Syndrome Association, Clinton, Maryland.*

Sarıtaş TB, Babacan K, Sarkılar G, Ökesli S (2011) Rett sendromlu bir olguda anestezi yaklaşım. *Türk Anest Rean Der Derg* 39 (3): 153- 158.

Türkbay T, Gül D, Söhmen T (2003) Rett sendromu ile Angelman sendromu arasında ayırıcı tanı: bir olgunun kesin tanısında genetik inceleme. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 13: 23- 26

Yavaş İ, Söhmen MT (1993) Bir Rett sendromu olgusu: mental retardasyonlu otizme benzeyen ve benzemeyen yönleri. *Türk Psikiyatry Derg* 4 (2): 142- 147.