

OTİSTİK BULGULARIN ve BİPOLAR BOZUKLUĞUN EŞLİK ETTİĞİ BİR KABUKİ SENDROMU OLGUSU

Ezgi KARAGÖZ*, Neslihan İnal EMİROĞLU**

ÖZET

Bipolar bozukluk epizodik doğada giden kronik bir hastalıktır. Otizm spektrum bozukluğu (OSB) erken gelişim döneminden başlayan, bir nörogelişimsel bozukluktur. Temel semptomları, sosyal iletişimde kısıtlılıklar ve kısıtlı ve tekrarlayan ilgi alanları ile duyuşsal anormalliklerin varlığıdır. Kabuki sendromu (KS) (Kabuki make up sendromu, Niikawa-Kuroki sendromu), ilk kez Japonya'da tanımlanan, ancak birçok diğer etnik grupta görülen çoklu bir malformasyon / mental retardasyon(MR) sendromudur. Biz bu olgu sunumunda bu üç duruma sahip bir 13 yaşında erkek olguyu tartıştık.

Anahtar Sözcükler: Bipolar bozukluk, otizm spektrum bozuklukları, kabuki sendromu, erkek ergen.

Summary: A CASE OF KABUKI SYNDROME PRESENTING WITH COMORBID AUTISTIC SPECTRUM DISORDER AND BIPOLAR DISORDER

Bipolar disorder is a chronic disease with episodic nature. Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder with an onset at early developmental stages. Main symptoms of ASD have been identified as restrictive social communication, restrictive and repetitive areas of interest, and sensory abnormalities. Initially described in Japan, Kabuki syndrome (KS) (Kabuki make-up syndrome, Niikawa-Kuroki syndrome) is a syndrome presenting with multiple malformations and mental retardation (MR), that has well been documented in cases of other ethnic origins, from then on. Hereby, we have aimed to present and discuss the clinical course of a 13 year old male adolescent who met the criteria for all three aforementioned conditions.

Key Words: Bipolar disorder, autism spectrum disorders, kabuki syndrome, male adolescent.

Gelis Tarih Received: 11.09.2018 **Kabul Tarihi Accepted:** 08.10.2018

GİRİŞ

Bipolar bozukluk, çocuk ve ergenlerde dönem özelliklerine uygun olmayan ve başka bir hastalıkla açıklanamayan, tekrarlayan yükselmiş duygudurum (mani veya hipomani) epizodları ile karakterizedir (Pavuluri ve ark. 2005). Epidemiyolojik çalışmalarda pediatrik bipolar bozukluğun yaygınlığı yaklaşık yüzde 1-2'dir (Stringaris ve ark. 2014). Bu hastalık, gençlerin normal gelişimi ve psikososyal işlevlerini ciddi biçimde etkiler ve intihar, psikoz, madde kötüye

kullanımı ve davranışsal, akademik, sosyal ve yasal sorunlar için riski artırır (Pavuluri ve ark. 2005). Pediatrik bipolar bozukluk sıklıkla akut ataklar sırasında duygudurum belirtilerinde hızlı dalgalanma gösteren değişken bir seyir izlemektedir. Bu faktörler, klinik tabloyu etkileyen gelişimsel sorunlarla, gençlerin duygularını sözlü olarak ifade etmesindeki zorluklarla ve yüksek oranda komorbid hastalıklarla birleştiğinde, bipolar bozukluğu olan çocukların ve ergenlerin teşhisinde karışıklıklar ortaya çıkmaktadır. Kabuki sendromu (KS) (Kabuki make up sendromu)

* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD, İzmir; ezgikaragoz-56@hotmail.com

** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD, İzmir; neslihanemir@hotmail.com

Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi : 25 (2) 2018

mu, Niikawa-Kuroki sendromu), başlangıçta Japonya'da tanımlanan, ancak birçok diğer etnik grupta görülen çoklu bir malformasyon / mental retardasyon (MR) sendromudur. Dismorfik bir yüz, postnatal büyüme geriliği, iskelet anormallikleri, MR ve anormal dermatogliklik paternleri ile karakterizedir. Bunun yanı sıra eklem laksitesi (% 74), dental anomaliler (% 68) ve tekrarlayan otitis media (% 63) dahil olmak üzere enfeksiyona yatkınlık diğer sık görülen özellikleri olarak bilinmektedir. Kardiyovasküler anomaliler (% 42), böbrek ve / veya idrar yolu anomalileri (% 28), biliyer atrezi, diyafragma hernisi ve anorektal anomali gibi çeşitli visseral anomaliler de bildirilmiştir (Matsumoto ve ark. 2003).

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), yaşam boyu prevalansı en az % 1 olan bir nörogelişimsel bozukluktur. Temel semptomları, erken gelişim döneminden başlamak üzere sosyal iletişimde kısıtlılıklar ve kısıtlı ve tekrarlayan ilgi alanları ile duyuusal anormalliklerin varlığıdır. OSB'nin değerlendirilmesi ve yönetimi, OSB'nin çok faktörlü etiyojisi, yetişkinlikte de devam etmesi, mental fiziksel hastalıkların eşlik etmesi nedeniyle karmaşıktır (American Psychiatric Association, 2013). Literatürde Bipolar Bozukluk ve OSB'nin eşlik KS'ye sahip olguya rastlanmamıştır. Yazımızda, OSB ve bipolar bozukluk tanıları olan 13 yaşındaki KS'li olgumuzu sunmayı amaçladık.

OLGU

13 yaşındaki olgu, Mayıs 2017'de polikliniğimize yalnız kalamama, hareketlilik, cinsel taciz, küfürlü konuşma, ayakta tavana bakarak sürekli sallanma gibi şikayetlerle başvurdu. Özgeçmişinde doğum komplikasyonu olmayan, miadında, 3000 gr doğan erkek olgunun herhangi bir febril/afebril konvülsiyon öyküsüne rastlanmadı. 22 aylıkken yürüme, 3 yaşına tek kelimelerle konuşma, 3,5 yaşında tuvalet eğitimi aldığı saptandı. Olgunun bebekliğinde çok hareketli olduğu, annesinin bakım verdiği, anne sütünü 3 ay

aldığı ve 5 aylıkken Kabuki Make Up Sendromu tanısı aldığı öğrenildi.

Aile öyküsünde; olgunun annesinin 38 yaşında, babasının 43 yaşında olduğu, anne baba arasında akraba evliliği olmadığı, aile ortamında tartışma ya da şiddet olmadığı, bebekliğinden beri olgunun her dediğinin yapıldığı, anneye 4 yıl önce majör depresif bozukluk tanısı konulduğu fakat ilaç kullanmadığı, son bir yıldır essitalopram ve risperdal kullandığı öğrenildi.

İlk görüşmede psikiyatrik bakısında, olgunun yaşında gösterdiği, 44.5 kg ağırlıkta ve 160 cm boyda olduğu, giyiminin ve hijyeninin sosyoekonomik durumuna uygun olduğu ve göz temasının kısıtlı olduğu görülmüştür. Bilinci açık olan olgunun, dil ve konuşma becerisi yaşlarına göre geride idi. Konuşmada sorularla verbalize ve ince ses tonuna sahip olduğu, sorulara kısa cevaplar verdiği dikkat çekmiştir. Dikkat açısından odaklanma güçlüğü olduğu, algılamasının normal olduğu, affektinin hipertimik olduğu, klinik olarak MR olduğu, yargılama ve soyut düşünmesinin yaş düzeyine göre geri olduğu, dışa vuran davranışlarda motor hiperaktivite ve enerji artışının dikkat çektiği, otizme özgü basmakalıp davranışları olduğu, keyfiyete dayalı bir iletişim kurduğu, ikili diyalogu sürdürmede yetersiz olduğu, sürekli tavana bakıp sallanmasının olduğu, bipolaritede görülen cinsel istek artışı, sürekli anne babasını bu nedenle öpme ve cinsel organlarına dokunmaya yönelik davranışlarının olduğu gözlemlendi. Olgunun hastalığı hakkında iç görüşü yoktu.

Olgumuza Genetik bölümünde, 5 aylıkken, atipik yüz görünümü, mikrosefalisi nedeniyle yapılan incelemelerle KS tanısı konulmuş. Genetik ve Çocuk Nörolojisi tarafından takip edilen ve özel eğitime giden olgumuzun ilk psikiyatrik başvurusunu 7 yaşındayken agresif davranışları, sallanması, hareketliliği, kendine ve ailesine vurma davranışları nedeniyle bir dış merkeze yaptığı öğrenilmiştir. Burada atipik otizm ve

orta MR tanısı konularak risperdal tedavisinin başlandığı ve bir yıl boyunca hırçnılık ve davranış problemlerinin gerilediği öğrenilmiştir. Süreçte Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEUTF)'ne başvuran hastaya 10 yaşındayken fluoksetin 20 mg başlandığı ancak cinsel ilgi ve istek artışı, iritabilite, hırçnılık, kendine ve çevreye zarar verme davranışlarının artması nedeniyle fluoksetinin 3 hafta düzenli kullanıldıktan sonra kesildiği, risperidon 3 mg olarak tedavisine devam edildiği öğrenildi. 11 yaşında cinsel istek artışı, öfke ve davranış problemleri ile başka bir merkeze başvuran hastaya, bipolar bozukluk, otizm ve orta mr tanuları konularak valproik asit 1000mg/g, olanzapin 5mg/g olacak şekilde tedavi verildiği öğrenilmiştir. İlaçlarını yaklaşık 6 ay kullandıktan sonra belirgin faydalanım görmeyen hasta sonrasında DEUTF'ye başvurmuş, burada tedavisi valproik asit 1250 mg, ketiyapin 50 mg ve paralel titrasyonda aripiprazol 10 mg, olanzapin 10mg olacak şekilde düzenlenmiştir. Yaklaşık 1,5 yıl izlenen hastanın cinsel istek ve dürtülerinde ılımlı azalma olduğu, ancak öfke kontrol güçlüğü ve davranım problemlerinin devam ettiği gözlenmiştir. Ekim 2016'da babasını öfke nöbeti sırasında bıçaklayan hastanın, 13 yaşında başvurduğu başka merkezde tedavisi olanzapin 20mg, valproik asit 750 mg, klorpromazin 50mg/g, ketiyapin 50mg, aripiprazol 10mg/g olarak düzenlendiği, Mart 2017'de serviste yattığı, valproat, olanzapin, ketiyapin, klorpromazin ve biperiden kullanıldığı; biperidenin eklenmesiyle ortaya çıkan öfke artışı, konuşma bozukluğu, etrafa saldırma ve öfkeli hali olduğu, 5 gün sonra biperidenin kesilmesi ile öfke nöbetlerinin azaldığı öğrenildi. Çocuk Nörolojisi tarafından herhangi bir tanı konulmadığı ve izlemin bırakıldığı öğrenilmiştir.

DEUTF Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniğinde yapılan değerlendirmede 13 yaşında olan olgunun 3 yıl önce başlayan anne ve babaya cinsel tacizleri mevcuttu. Poliklinikte klorpromazinin kesilmesi ve diazepam eklenmesiyle olguda ortaya çıkan duygudurumda elevasyon ve cinsel istekte ve tacizlerde artış, iritabilitede

artış, uyku ve iştahta azalma, dürtüselliğe artış nedeniyle ketiyapin ve olanzapin dozu kademeli olarak artırıldı. Diazepam kesilip difenhidramin eklendi. Olguda saldırganlık ve öfke nöbetlerinin geçtiği bildirildi. Haziran 2017'de WISCR sözel 43 ve performans 51 tüm puan 45 puanla orta düzey zeka geriliği olarak değerlendirildi.

Laboratuvar /Görüntüleme: 2010 EEG de sol hemisferde daha belirgin olan hafif şiddette paroksizmal aktivite olduğu fotik stimülasyon ile önemli değişiklik olmadığı saptanmıştır. 2014'te tekrarlanan EEG'de patoloji saptanmamış. İzlemde 2017'de tiroid ve karaciğer testleri normal sınırlarda bulunmuştur. Valproat düzeyi etkin tedavi sınırlarında (90) bulunmuştur.

TARTIŞMA

Kabuki Sendromu çoklu konjenital anomaliler ve MR gösteren bir sendromdur. Olgumuz, atipik yüz görünümü mikrosefalisi nedeniyle DEUTF Genetik Polikliniğinde değerlendirilmiş ve klinik olarak KS tanısı konulmuştur. Farklı merkezlerde Çocuk Psikiyatrisi Bölümünde değerlendirilen hastamız Bipolar Bozukluk, OSB, MR, Obsesif Kompulsif Bozukluk tanularıyla izlenmiş ve tedavi görmüştür.

Otizmin kendine özgü olmamasına rağmen bu belirtiler sebebiyle otizmde ilaç kullanımı söz konusudur. Olguda davranışsal sorunlar, kendine ve çevreye zarar verme davranışları mevcuttur. Antipsikotiklerden özellikle risperidon ve aripirazol, otizm tanılı hastalarda bu anlamda araştırılmış ve etkinliği gösterilmiş, FDA onayı almış iki ilaçtır. Ancak bu ilaçların kullanımı kilo artışı, dislipidemi, hiperglisemi gibi metabolik yan etkileri açısından ciddi bir sorun oluşturmaktadır (Findling ve ark. 2009). Olgumuzda ise karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda, PRL düzeyi ise yükselmişti. PRL yüksekliğinin neden olabileceği klinik bulgusu yoktu. Herhangi bir kilo artışı gözlenmedi.

Genellikle gözlenen agresif ve kendine zarar ve-

rici davranışlar bazen hastaneye yatışı gerektirebilir (Holden ve ark. 2006). 5-21 yaş aralığındaki çocuk ve gençler için hastaneye yatışı değerlendirilen bir çalışmada hastane yatışı olan bireylerin daha geç tanı aldıkları, ortalama yaşlarının daha büyük olduğu, daha fazla dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, zihinsel gerilik, obsesif kompulsif bozukluk benzeri diğer psikiyatrik bozukluk tanıları aldığı saptanmıştır. Yine bu olgularda agresif ve kendine zarar verici davranışlar ve psikotrop kullanılması daha yüksek bulunmuştur. Olgumuzda da saldırganlık ve öfke nöbetleri nedeniyle hastane yatışı ve psikotrop kullanımı mevcuttur.

Bipolar bozukluk ergenlikte görülen en ciddi psikiyatrik bozukluklardan biridir. Çocuklukta başlayan bipolar bozukluğun süregelen, hızlı döngülü ya da karma tipte olduğu, ciddi düzeyde huzursuzluk ve öfke patlamaları ile gittiği ileri sürülmektedir (Leboyer ve ark. 2005). Kesin tanı almış hastalarda, hastalığın başlangıç yaşının yüzde 0,5 oranında 5-9 yaş arası, yüzde 7,5 oranında 10-14 yaş arasında olduğu belirlenmiştir (Emiroğlu ve Bozbazlı 2002). Yazında erken başlangıçlı bipolar bozukluk tedavisinde ilk seçenek atipik antipsikotik olarak risperidon veya aripiprazol kullanılması önerilmektedir (Findling ve ark. 2009). Hastada yeterli doz ve sürede atipik antipsikotik kullanılmasına karşın (olanzapin ve risperidon) yanıt alınamaması nedeniyle tedavisine valproat ve ketiyapin eklenmiştir. Çoklu ilaç kombinasyonu ile dürtüsellik, agresyon ve hiperseksüalte dizginlenebilmiştir. Metabolik yan etki görülmemesi bu yönden bir kolaylık sağlamıştır.

Duygudurum bozuklukları, OSB'li bireylerde bildirilen en yaygın psikiyatrik komorbiditelerden biridir. Bununla birlikte, ruhsal değişiklikler, otizmlili birçok bireyde kolayca fark edilemeyebilir; çünkü otizmlili bireylerin duygularını ifade etme, ruh halindeki değişiklikleri tanımlama ya da depresyonun biyolojik semptomları hakkında yorum yapma yeteneğinde kısıtlılıklar bulunmaktadır.

Kendilerini sözel olarak ifade edebilen OSB'li bireyler bile, sosyal iletişimlerinde kısıtlılıklarının olması nedeniyle bu semptomları bildirmekte sıkıntı yaşayabilirler. Dahası, OSB'ye özgü bazı sosyal çekilme, sınırlı yüz ifadesi ve affektif küntleşme gibi bazı semptomlar depresyonun da belirtileri arasındadır. Aşırı para harcama, kumar oynama veya aşırı alışveriş yapma gibi tipik hipomanik davranışlar OSB'li bireylerde nadiren görülür. Davranış sorunları, sözel saldırganlık, artan toplumsal zorlanma, huzursuzluk vb. olarak görülebilir (Frazier ve ark. 2002).

OSB'li olgularda; bilişte, dilde, davranışlarda ve ilgi alanlarında belirgin bir dalgalanma olduğunda eşlik eden bipolar bozukluk tanısı düşünülmelidir. OSB hastalığının bir parçası olarak görülen dil bozukluğu olan çocukların pragmatik, dikkat dağınık ya da garip bir dile sahip olması durumu, manik atağın belirtisi olan düşünce bozukluğundan ayırt edilmelidir (Carlson 2012). Bununla birlikte, bazen bipolar bozukluğun semptomlarının daha belirgin ve yıkıcı olması nedeniyle OSB semptomlarını maskeleyebildiği de unutulmamalıdır (Joshi ve ark. 2012).

Literatürde OSB ve KS ile ilgili çok az sayıda olgu belirtilse de (Sarı ve ark. 2008, Sertçelik ve ark. 2016) bipolar bozukluk ve OSB'nin eşlik ettiği KS'ye sahip olguya rastlanmamıştır.

SONUÇ

Kabuki sendromu olan olgunun, bipolar bozukluk, OSB, MR gibi geniş aralıkta psikiyatrik tanımlar alması ile olgunun literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Literatürde bipolar bozukluk ve OSB tanılı olguların tedavisi için atipik antipsikotik ve duygudurum dengeleyicilerin kullanımı önerilmektedir. Biz de bu olguda olanzapin, valproat, ketiyapin kullanımı ile saldırganlık ve öfke nöbetlerini düzenleyebildik.

KAYNAKLAR

- American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-Arlington, VA: American Psychiatric Association.*
- Carlson GA (2012) *Differential diagnosis of bipolar disorder in children and adolescents. World Psychiatry 11: 146–152.*
- Emiroğlu FN, Bozabazlı ÖG(2002) *Çocukluk ve ergenlik çağı bipolar bozukluğu tanısı ve ayırıcı tanısı Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 9:178-189.*
- Findling RL, Nyilas M, Forbes RA ve ark.(2009) *Acute treatment of pediatric bipolar 1 disorder manic/mixed episode with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo controlled study. J Clin Psychiatry 70:1441-1451.*
- Frazier JA, Doyle R, Chiu S, Coyle JT (2002) *Treating a child with Asperger's disorder and comorbid bipolar disorder. Am J Psychiatry 159: 13–21.*
- Holden B, Gitlesen J(2006) *A total population study of Challenging behaviour in the county of Hedmark, Norway, Prevalence and risk markers. Res Dev Disabil 27(4) :456-465.*
- Joshi G, Biederman J, Petty C, ve ark. (2012) *Examining the comorbidity of bipolar disorder and autism spectrum disorders: a large controlled analysis of phenotypic and familial correlates in youth with bipolar disorder. Eur Psychiatry 27: 1.*
- Leboyer, M., Henry, C., Paillere-Martinot ve ark. (2005). *Age at onset in bipolar affective disorders: a review. Bipolar Disorders, 7(2), 111-118.*
- Matsumoto, Naomichi, and Norio Niikawa. 2003 "Kabuki make-up syndrome: a review." *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. Vol. 117. No. 1. New York: Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.*
- Pavuluri MN, Birmaher B, Naylor MW(2005) *Pediatric bipolar disorder: a review of the past 10 years. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 44:846.*
- Sari BA, Karaer K, Bodur Ş ve ark. (2008) *Case Report: Autistic Disorder in Kabuki Syndrome. J Autism Dev Disord 38:198-201.*
- Sertçelik M, Uğur Ç, Aközel Şahin A ve ark. (2016) *Kabuki Sendromu Olan Bir Çocukta Otizm Spektrum Bozukluğu A Child with Kabuki Syndrome and Autism Spectrum Disorder Arch Neuropsychiatry 53: 280-282 • DOI: 10.5152/npa.2015.10099.*
- Stringaris A, Youngstrom E. (2014) *Unpacking the differences in US/UK rates of clinical diagnoses of early-onset bipolar disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry; 53:609.*