

# ÇOCUKLUĞUN DEZİNTEGRATİF BOZUKLUĞU VE BİR OLGU SUNUMU

Özgür Yorbık\*, Rıdvan Akın\*\*, Teoman Söhmen\*\*\*

## ÖZET

**Amaç:** Çocukluğun dezintegratif bozukluğu, belirgin olarak en az iki yıl süren normal bir gelişim döneminden sonra çeşitli alanlarda ortaya çıkan gerileme ile karakterize, seyrek görülen bir bozukluktur. Bu yazıda dezintegratif bozukluğu olan 16 yaşındaki bir kız çocuğunun klinik özellikleri yazın ışığı altında tartışmaya sunulmuştur. **Yöntem:** Dezintegratif bozuklukla ilgili son 15 yılın yazını gözden geçirilmiştir. **Sonuç:** Dezintegratif bozukluğu bu olan olguda beyin MRI incelemesinde ilerleyici kortikal atrofi bulunmuştur; ikincil cinsiyet özelliklerin gelişmediği, konuşmanın tümüyle yitirilmesinden önce ekolalinin ve ruhsal işlemlerde ilerleyici kötüleşmenin olduğu görülmüştür. **Tartışma:** Otizm ve dezintegratif bozukluk arasında benzerlikler olmasına karşın, iki bozukluğun klinik tablosu ve gidişi farklıdır. Dezintegratif bozuklukta ilerleyici bilişsel ve motor becerilerde kötüleşme ve kortikal atrofinin görülmesi bu bozukluğun nörodejeneratif bir bozukluk olduğunu kanıtlarken, otizmde ilerleyici bilişsel ve motor becerilerde kötüleşme ile kortikal atrofinin gözlenmemesi otizmin nöro gelişimsel bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Çocukluğun dezintegratif bozukluğu, otistik bozukluk, yaygın gelişimsel bozukluk.

## SUMMARY: CHILDHOOD DISINTEGRATIVE DISORDER AND A CASE REPORT

**Objective:** Childhood disintegrative disorder is a relatively uncommon condition that is characterized by marked regression in several areas of functioning after at least 2 years of apparently normal development. A case of disintegrative disorder in a 16 year-old girl was discussed in the light of the clinical literature in this article. **Method:** Literature on childhood disintegrative disorder in the past 15 years were reviewed. **Results:** Progressive cortical atrophy which is identified by brain MRI, no secondary sex characteristics, echolalia before total loss of speech, and progressive deterioration of psychological functions were observed in this case. **Discussion:** Although there are similarities between autism and disintegrative disorder which has progressive deterioration of cognitive and motor abilities and cortical atrophy suggested that it is a neurodegenerative disorder; autistic disorder which has no progressive deterioration and cortical atrophy considered that it is a neurodevelopmental disorder.

**Key words:** Childhood disintegrative disorder, autistic disorder, pervasive developmental disorder.

## GİRİŞ

Çocukluğun dezintegratif bozukluğuna (ÇDB) dezintegratif psikoz ya da Heller sendromu adları da verilmektedir. Sanctis 1906 yılında "dementia praecocissima" (erken demans) terimini erken gelişim dönemlerinde de anormalliğin olduğu çocuklar için kullanmıştır (Russo ve ark. 1996). İlk kez 1908 yılında "infantil demans" adı ile Viyanalı eğitimci Theoder Heller tarafından 6 olgu tanımlanmıştır. Heller'in tanımında, yaşamın ilk 3-4 yılında görünüşte normal ya da nor-

male yakın bir gelişim döneminden sonra belirgin gelişimsel gerileme olduğu belirtilmektedir (Volkmar 1992). ICD-9 (WHO 1987)'de "dezintegratif psikoz", ICD-10 (WHO 1992)'de ise Rett sendromundan ayırabilmek için "çocukluk çağının başka dezintegratif bozukluğu" adı ile anılmaktadır. ICD-9'da "ilk yıllarda normal ya da normale yakın" ifadesi kullanılırken, ICD-10'da "bozukluğun başlamasından önce bütünüyle normal gelişim" olması koşulu aranmaktadır (Russo ve ark. 1996), DSM-III (APA 1980)'te bu bozuklukla ilgili tanı ölçütleri oluşturulmamıştır. Bunun başlıca iki nedeni vardır: (a) bir çok olgunun ilerleyici nörolojik gidiş ile birlikte olduğu ileri sürülmüştür, (b) "çocukluk çağında baş-

\* Uzm. Dr., GATA Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı., Ankara.

\*\* Doç. Dr., GATA Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı., Ankara.

\*\*\* Prof. Dr., GATA Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı., Ankara.

layan yaygın gelişimsel bozukluklar” terimi 30’ncü aydan sonra gelişen otizm benzeri durumlar için de kullanılmıştır. DSM-III-R (APA 1987)’da “çocukluk çağında başlayan gelişimsel bozukluklar” terimi çıkarılmış, bunun yerine yaygın gelişimsel bozukluklar başlığı altında otistik bozukluk ve atipik yaygın gelişimsel bozukluk (başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk) terimleri kullanılmıştır. Başka bir deyişle, DSM-III ve DSM-III-R’da ÇDB için herhangi bir tanım kullanılmamıştır. DSM-IV (APA 1994)’te ise “çocukluğun dezintegratif bozukluğu” yaygın gelişimsel bozukluklar başlığı altında yerini almıştır (tablo 1).

**İlk başvuru şikayetleri:** İlk kez 05.10.1991 tarihinde 8 yaşında iken tutarsız ve anlamsız konuşmalar; arkadaşlarına, kardeşine ve oyuncaklara saldırganlık; oyun ilişkisi kurmama; evin dışına yalnız çıktığında kaybolma; öğrenmesinde güçlük; aşırı hareketlilik; huzursuzluk; okula devam edememe ve öğrendiklerini unutma yakınmaları ile bölümümüze ailesi tarafından getirildi.

**Özgeçmişi:** B.M., 17 yaşındaki annenin normal bir gebeliğinden sonra, normal doğum ile zamanında doğmuş ve herhangi bir komplikasyon olmamış. Dokuz ay anne sütü ile beslenmiş. Birinci ayda başını dik tutmuş, altıncı ayda desteksiz

**Tablo 1: Çocukluğun dezintegratif bozukluğunun tanı ölçütleri (APA 1994)**

- A. Doğumdan sonraki 2 yıl içinde yaşına uygun sözel ve sözel olmayan iletişim, toplumsal ilişkiler, oyunlar ve uyumsal davranışların olması ile kendini belli eden görünüşte normal bir gelişmenin olması.
- B. Aşağıdakilerden en az iki alanda daha önce edinilmiş olan becerilerin (10 yaşından önce) klinik olarak önemli ölçüde yitirilmesi:
  - (1) sözel anlatım ya da dili algılama
  - (2) toplumsal beceriler ya da uyumsal davranış
  - (3) bağırsak ya da mesane kontrolü
  - (4) oyun
  - (5) motor beceriler
- C. Aşağıdakilerden en az iki alanda olağandışı bir işlevselliğin olması:
  - (1) toplumsal etkileşimde nitel bir bozulma (örn. sözel olmayan davranışlarda bozulma, yaşlılarıyla ilişki kuramama, toplumsal ya da duygusal karşılıklar verememe)
  - (2) iletişimde nitel bozukluklar (örn. konuşulan dilin gelişiminde gecikme olması ya dilin gelişmemiş olması, bir söyleşi başlatmama ya da sürdürmeme, dilin basmakalıp ve yineleyici bir biçimde kullanılması, çeşitli imgesel oyunlar oynamama)
  - (3) motor basmakalıp davranışlar ve mannerizmler de içinde olmak üzere davranış, ilgi ve etkinliklerde sınırlı, basmakalıp ve yineliyici örüntünün olması
- D. Bu bozukluk başka özgül bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk ya da Şizofreni ile daha iyi açıklanamaz.

Bu yazıda, yaklaşık 6 yaşındayken ilerleyici gelişimsel gerileme başlayan ve çocukluğun dezintegratif bozukluğu tanısı konulan 16 yaşındaki bir kızın öyküsü ve bulguları son 15 yıldaki yazın gözden geçirilerek tartışmaya sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

**Kimlik:** B.M., 16 yaşında kız, okula gitmiyor, büyük şehirde yaşıyor.

oturmuş. Ondördüncü ayda yürümüş. Dokuz aylık iken ilk kelimeyi söylemiş, bir buçuk yaşında iken cümle kurmuş. Bebeklik ve çocukluk aşırıları düzenli olarak yapılmış. Altı yaşına kadar sosyal, psikolojik ve biyolojik gelişimi normalmiş; önemli bir hastalık ya da travma geçirmemiş. Söz konusu bozukluktan önce uyumlu, söz dinleyen, sorumluluklarını yerine getiren, neşeli arkadaşlarıyla geçimli olan bir çocukmuş. B.M.’yi anne ve babası büyütmüş. Altı yaşınday-

ken ana okulunda uyum problemleri ortaya çıkmış ve bu dönemden itibaren yavaş gelişen yeti kayıpları başlamış. Henüz ikincil cinsiyet karakterleri gelişmemiş ve menstruasyon başlamamış.

**Aile öyküsü:** Baba, 39 yaşında, astsubay; anne 33 yaşında, lise mezunu, ev hanımı. Her ikisi de çocukları ile ilgili, sabırlı ve hoşgörülü. Ondört yaşındaki kız kardeşi B.M.'yi çok seven, onunla ilgilenen, onu kabul eden, dışa dönük ve neşeli bir çocuk. Evde otoriteyi çoğunlukla baba sağlamakta, çocuklara disiplini anne ve baba ortak olarak vermekteymiş. Anne ve babanın birbiriyle ve çocuklarıyla ilgili tutumlarında belirgin bir bozukluk gözlenmiyor. Babanın annesinde, amcasında ve dedesinde epilepsi hastalığının olduğu bildiriliyor. Bunun dışında önemli psikiyatrik ya da tıbbi hastalık tanımlanmıyor. Anne ve baba, dayı ve hala çocuklarıymış.

**Öyküsü:** B.M. 6 yaşına kadar sağlıklı bir gelişim göstermiş. Altı yaşındayken ana okulunda uyum problemleri başlamış. Sıkıntılı ve huzursuz davranışlar gösterirmiş. Yedi yaşında bademcik ameliyatı olmuş. İlkokulda okumayı çok güç öğrenmiş. Bu dönemde hareketliliğinde artma, arkadaşlarıyla ilişkilerinde bozulma, gülme ve ağlama nöbetleri başlamış. Sekiz yaşında hepatit A enfeksiyonu geçirmiş. Okula gitmeme, tutarsız konuşmalarının olması, oyuncaklarını kırma, beğendiği nesnelere haber vermeden alma, göz temasını sürdürmede güçlük, sosyal ilişki kurmama, aşırı hareketlilik, huzursuzluk, oyun ilişkisinde bozulma, uykuya başlamada ve sürdürmede güçlük yakınmaları ile iki ayrı üniversite hastanesine başvurmuşlar. Yapılan bir zeka ölçüğünde zeka bölümü 57 olarak bulunmuş. Bu dönemde ajite davranışları için hidrokizin ve piritioksin daha sonra imipramin ve haloperidol verilmiş. Ancak tedaviden yararlanmamış. GATA Çocuk Nörolojisi'nde ve Çocuk Psikiyatrisi'nde değerlendirilmiş. 1991 yılından itibaren ruhsal, davranışsal ve sosyal sorunları nedeni ile özel eğitim almaya başlamış. Bu güne kadar bir çok laboratuvar incelemesi yapılmış. Bunlar tablo 2 de özetlenmiştir.

GATA Çocuk Psikiyatrisi tarafından çeşitli zamanlarda tiyoridazin, haloperidol, klopiksol denenmiş ancak yeterli klinik yanıt alınamamış. Duygu durumundaki oynaklık ve öfke patlama-

ları için kan düzeyi izlenerek lityum tedavisine başlanmış ancak klinik bir yarar sağlanamayınca kesilmiş. Dokuz yaşındayken "ben kimim", "sen kimsin" tarzında soruları basmakalıp şekilde sorma, anlamsız konuşma, daha sonraki dönemlerde ise konuşmanın tamamen yitirilmesi, çılgın atma, enürezis, enkoprezis ve beslenmesi iyi olduğu halde kilo kaybetme başlamış. Öz bakım becerilerini yitirmiş. Fiske vurma, elini ağzına götürme tarzında basmakalıp davranışlar ve manyerizmler ortaya çıkmış. B.M., 1995 yılında GATA Çocuk Nörolojisi tarafından herhangi bir tanı konulamamış. Kasım 1996'da, 13 yaşında iken, aynı günde on dakika ara ile, tüm vücutta tonik kasılma daha sonra gözlerinde yukarıya kayma, dilini ısırma, ağzından köpük gelmesi ve bilinç kaybı ile karakterize üç epileptik nöbet geçirmiş. GATA Çocuk Nörolojisi Bölümü tarafından epilepsi tanısı ile karbamazepin tedavisine başlanmış. Üç senedir günde iki kez 200 mg karbamazepin ve günde üç kez 0.5 mg alprazolam kullanmaktadır. B.M.'nin üç yıldan beri epileptik nöbeti yoktur. Ajitasyonu, huzursuz ve saldırgan davranışları için günde 1 mg. risperidon tedavisine de başlandı. Risperidon ile hareketliliği, hırçınlığı, huzursuzluğu azalmıştır. B.M. ile yapılan son görüşmede göz temas süresi çok kısa idi. Sürekli elini ağzına götürme tarzında basmakalıp davranışları ile manyerizmleri vardı. Zaman zaman giysilerinin yakasını ve kollarını ısırdığı, komutlara uymadığı, anlaşılmasız sesler çıkardığı gözlemlendi. B.M.'nin yaşına göre beden ağırlığı azdı; 37 kg. Boyu ise 155 cm idi.

#### Ayırıcı tanı:

B.M.'nin göz teması kurmaması, sosyal iletişimde ve etkileşiminde bozuklukların olması ve ekolalinin saptanması otistik bozukluk tanısını düşündürmektedir. Ancak otistik bozuklukta belirtiler 3 yaşından önce başlamaktadır. Belirtiler başladığında dil becerilerinin iyi olmadığı görülür. Motor beceriler genellikle iyidir. Edinilmiş barsak ve mesane kontrolünün yitirilmesi yoktur. Bilişsel işlevlerde ilerleyici bir yıkım gözlenmez. Bu nedenlerden dolayı B.M.'de otistik bozukluk tanısı düşünülmemiştir. B.M.'nin normal olan prenatal ve perinatal gelişmesi, eline ağzına götürme tarzında orta hatta stereoptik el hareketlerinin olması, amaca yönelik el becerilerinin kaybı, kız cinsiyeti, zihinsel gerliği, sosyal ileti-

Tablo 2: ÇDB olan olgunun laboratuvar bulguları

Tam kan	: Normal
Tam idrar	: Normal
Rutin biyokimya testleri	: Normal
Sedimentasyon	: Normal
ASO, CRP, RF	: Normal
HbsAg	: Normal
Serbest T3, serbest T4, TSH	: Normal
Akciğer grafisi	: Normal
Karın ultrasonografisi	: Normal
Serum ve idrar bakırı, serum çinko	: Normal
Serum seruloplazmin	: Normal
Serum aminoasit kromotografisi	: Normal
İdrar aminoasit aminoasit kromotografisi ve idrarda mukopolisakkaridler	: Normal
Serum amonyak, laktat, pirüvat	: Normal
Aril sülfataz A	: Normal
BOS	: Normal (basınç: normal, görünüş: berrak, protid: 20, şeker:38, hücre: görülmedi)
BOS'ta Ig A, Ig G, Ig M	: Normal
Sitogenetik inceleme	: 46, XX (normal konstitüsyonel karyotip)
BAEP, SEP, VEP, EMG, EKG	: Normal
Bilgisayarlı beyin tomografi (15.02.1991)	: Normal
MRI (29.07.1991)	: Minimal kortikal atrofi
MRI (24.05.1993)	: Frontal bölgede daha belirgin olmak üzere kortikal atrofi
MRI (18.04.1995)	: Frontoparietal bölgelerde daha belirgin olmak üzere bihemisferial kortikal atrofi
MRI (20.04.1998)	: Korpus kallosum splenium bölümünde hafif gelişme geriliği (hafif disgenezi), bihemisferial belirgin kortikal atrofi
EEG (23.02.1991, 22.07.1991 ve 26.10.1991)	: Normal
EEG (16.12.1996)	: Hafif anormal. Yaşına göre iyi gelişmemiş zemin aktivitesinde sağ hemisfer frontotemporal bölgede yavaş, keskin karakterli yavaş dalga aktivitesi izlenmiştir. Bu bulgular sağ frontotemporal bölgede paroksizmal anomali varlığını göstermektedir.

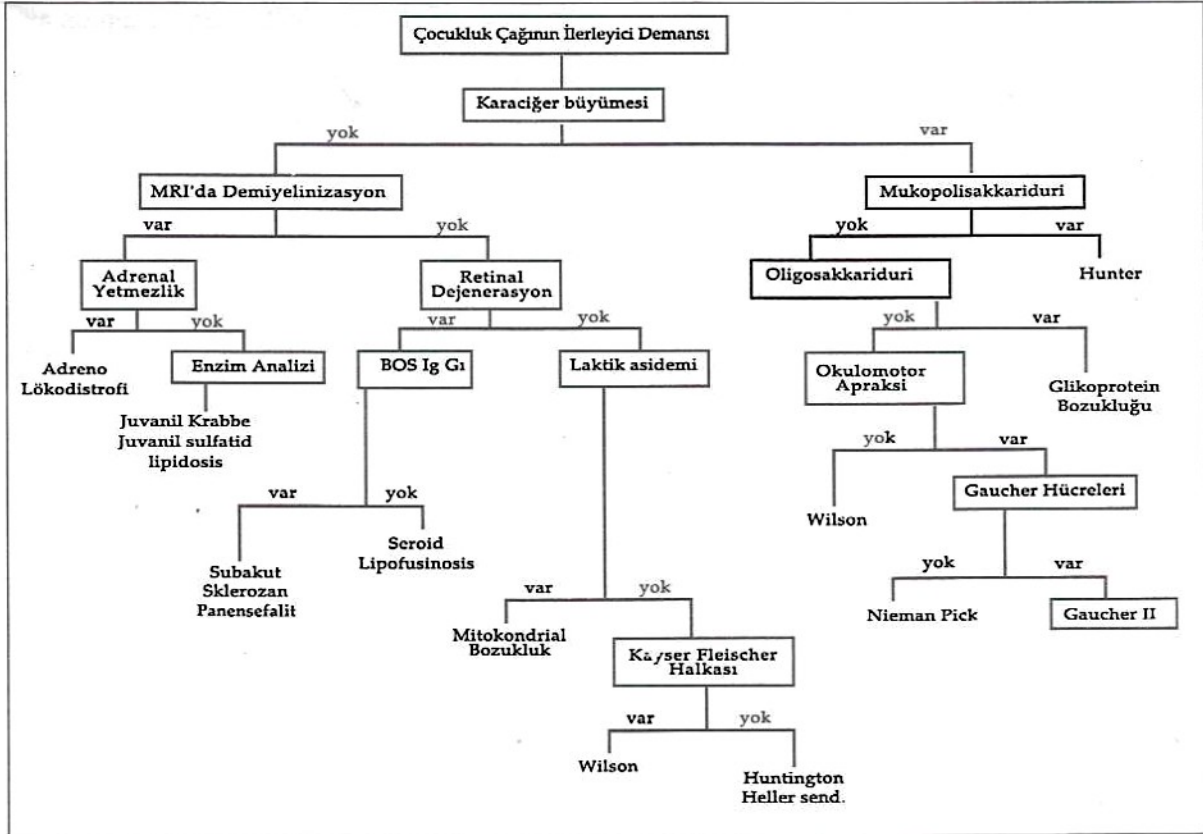
şim ve etkileşiminde bozulmanın olması, ağır psikomotor retardasyonun yanı sıra sözel anlatım ve dili algılamada ileri derecede bozukluğun meydana gelmesi Rett bozukluğu tanısı ile uyumlu bulgulardır. Ancak Rett bozukluğunda belirtiler 5 aydan sonra başlar ve gerilemeden önce dil becerileri gelişmemiş durumdadır. Beş

ile kırksekizinci aylarda başın gelişiminde yavaşlama meydana gelir. Sıklıkla hiperventilasyon ve intermittant apne gibi solunum sorunları görülür. Orta çocukluk çağında skolyoz ve kifoskolyoz gelişir. Buna bağlı gövde ataksisi ve apraksi meydana gelir. Bu nedenle Rett bozukluğu tanısı düşünülmemiştir. Bilişsel ve dil gelişimin-

de gecikmenin olmaması, sosyal iletişim ve etkileşimde bozukluğun olması Asperger bozukluğunu düşündürmektedir. Ancak **Asperger bozukluğunda** daha önce kazanılan becerilerin kaybı yoktur. Yüksek oranda mental retardasyonla birlikte değildir ve gelişimsel becerilerde belirgin kayıplar yoktur. B.M.'de dezorganize davranışların, anlamsız konuşmaların ve manyerizmlerin olması çocukluk çağı şizofrenisi ile de uyumludur. Ancak **çocukluk çağı şizofrenisi** 12 yaşından önce nadirdir. Beş yaşından önce hemen hiç görülmez. Ayrıca çocukluk çağı şizofrenisinde varsanılar ve sanrılar gibi algı ve düşünce bozuklukları görülür. Bilişsel yetilerde ilerleyici yıkım yoktur. Merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonlarında da dezorganize davranışlar, anlamsız konuşmalar, yönelimde bozulma, zeka geriliği ve epileptik nöbetler gibi sekelere görülebilir. Ancak MSS enfeksiyonlarında klinik tabloda ateş, halsizlik, kırgınlık, baş ve eklem ağrıları görülebilir. Fizik muayenede enfeksiyon ile ilgili belirtiler bulunabilir. Sedimantasyon artar. Serolojik testler tanıda yardımcıdır. Kültür ve uygun yerlerden alınan örneklerin bo-

yanmasından sonra direkt mikroskopik muayene ile etken gösterilebilir. Ancak B.M.'nin klinik muayenesi ve laboratuvar bulguları MSS enfeksiyonu ile uyumlu değildir. Beyin omurilik sıvısında (BOS) kızamık virusuna karşı antikorların tespit edilmemesi, myoklonik jerklerin ve EEG'de karakteristik periyodik diken dalga patlamalarının (periodic burst of spike-wave) görülmemesi **subakut sklerozan panensefalit** tanısı ile uyumlu değildir. Klinik bulguların 6 yaşında başlaması, epilepsinin olması, söyleneni anlama güçlüğü, hiperaktivite ve kişilik değişikliğinin olması edinsel epileptik afaziye (Landau-Kleffner sendromu) düşündürmektedir. Ancak **Landau Kleffner sendromunda** zeka etkilenmez ve bilişsel işlevlerde kötüleşme görülmez. EEG'de daha çok temporal ve parietal loblarda multifokal kortikal diken tarzında boşalmalar (multifocal cortical spike discharge) görülebilir. B.M.'de bilişsel işlevlerde bozulma, zekada ilerleyici kötüleşme, kişilik değişikliğinin olması ve okul başarısında düşme **çocukluk çağında demans** yapabilen klinik tabloları düşündürmektedir (şekil 1). B.M.'de, karın ultrasonografisinde

Şekil 1: Çocukluk çağı ilerleyici demansının değerlendirilmesi (Fenichel 1993).



organ büyümesinin ve mukopolisakkaridozlar da görülen fenotipin görülmemesi ve mukopolisakkaridürinin olmaması nedeni ile **lizozomal enzim bozuklukları** düşünülmemiştir. Lizozomal enzim bozukluklarında kültüre edilmiş fibroblastlarda ya da serumda ilgili enzim eksikliğinin gösterilememesi de tanı koydurucudur. Ancak bu tetkikler B.M.'de yapılmamıştır. Kan laktat ve pürivat konsantrasyonlarının normal olması **mitokondrial ensafelomiyopatiler** ile uyumlu değildir. Karaciğer enzimlerinin artmaması (SGOT, SGPT), korneada Kayser-Fleischer halkasının ve MRI'da artmış sinyal yoğunluğunun ve kaudat, putamen, subkortikal beyaz cevher, orta beyin ve ponsun hacminin azalmasının olmaması, serum seruloplazmin konsantrasyonunun, serum ve idrar bakır konsantrasyonunun normal olması **Wilson hastalığı** ile uyumlu değildir. **Huntington hastalığı** otozomal dominant kalıtım ile geçen MSS'nin kronik dejeneratif bir hastalıdır. B.M.'nin annesi ile babasının en az birisinde bu hastalığın olmaması, beyin MRI tetkiklerinde kaudat nukleuslarda atrofinin olmaması ile B.M.'ye bu tanı konulmamıştır. B.M.'de aril sulfataz A'nun normal olması, beyin MRI tetkiklerinde demiyelinizasyonun olmaması, elektrofizyolojik çalışmaların normal olması **adrenolokodistrofiyi, juvenil Krabbe hastalığını, juvenil sulfatid lipidosisi ve multipl sklerosisi** düşündürmemektedir. B.M.'ye, sözel anlatım ve dili algılamada, toplumsal becerilerde, uyumsuz davranışta, bağırsak ve mesane kontrolünde, motor becerilerde, oyun oynamada, toplumsal iletişim ve etkileşimde niteliksel bozuklukların olması nedeni ile **ÇDB tanısı** konulmuştur.

## TARTIŞMA

ÇDB'nda erkek/kız oranı 4-8/1 olarak bildirilmektedir (Volkmar 1992). ÇDB'nun prevalansı 0.11/10000 kadardır. (Burd ve ark. 1988). Erkek çocuklar arasında prevalans 1/100000 olarak bulunmuştur (Kaplan ve Sadock 1998). Başlangıç yaşı ortalama olarak 3.36 yıldır. Ancak daha önceki yazında 1.2-9 yaşları arasında görüldüğünü bildirilen olgular vardır (Volkmar 1992). DSM-IV'e göre çocukluğun dezintegratif bozukluğu tanı ölçütlerini karşılayabilmesi için en az 2 yıl normal bir gelişmenin olması ve daha önce edi-

nilmiş olan becerilerin 10 yaşından önce yitilmesi gereklidir (APA 1994).

Dezintegratif bozukluğun otistik bozukluktan farklı bir klinik tablo olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle farklı tanı ölçütlerinin ve sınıflandırmanın olması gerektiği ileri sürülmektedir (Malhotra ve Singh 1993, Moridsen ve ark. 1998, Volkmar ve Rutter 1995). Bu olguda ilerleyici yeti kaybının ve beyin MRI incelemesinde ilerleyici kortikal atrofinin saptanması dezintegratif bozukluğun nörodejeneratif bir bozukluk olduğunu, otistik bozukluğu olan çocuklarda yapılan bir çalışmada (Yorbık ve ark. 1999) ise bu çocukların BBT ve beyin MRI incelemelerinde kortikal atrofinin olmaması ve ilerleyici yeti kaybının gözlenmemesi ile otistik incelemelerinde nörogelişimsel bir bozukluk olabileceğini düşündürmektedir. Gözlemlere göre bazı otistik çocuklar bir ile iki yaşları arasında kelime söylemeye ya da cümle kurmaya başladıktan sonra dil ve iletişim becerilerini yitirmektedirler. Ancak bu çocuklar motor becerileri ve bağırsak-mesane kontrolünü yitirmemekte ya da bunları zamanla kazanabilmektedir.

Önceki yazında (Fitzpatrick 1987, Millichap 1987) infantil demans ile Rett sendromunun aynı bozukluk olduğu ileri sürülürken, bazıları (Burd ve ark. 1989) buna katılmamıştır. Bu iki bozukluğun; başlama yaşı, cinsiyet, orta hatta el stereotipleri, streotipik solunum örüntüsü, el ve yürüyüş apraksisi ile ayırt edilebileceği ileri sürülmektedir.

ÇDB'da iki şekilde görülen başlangıç örüntüsü tanımlanmıştır. Bazı olgularda belirgin olmayan başlangıç görülürken (haftalardan aylara), bazıları ani başlangıçlıdır (günlerden haftalara). Bazı ÇDB olgularında "haber verici dönem" in olduğu tanımlanmaktadır. Bu dönemde çocuk daha huzursuz, hareketli ve kaygılıdır (Volkmar 1992). Başlangıç döneminde olan olguların klinik tablosu anksiyete bozukluklarına, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğuna, davranım bozukluğuna ve depresyon gibi psikiyatrik bozukluklara benzeyebilir. Bu olguda huzursuzluk, kaygı ve hiperaktivite ilk gözlenen belirtilerdir ve klinik tablonun başlangıcı çok belirgin değildir.

"Dezintegratif" terimi kişilik ve davranış değişikliklerini çarpıcı bir şekilde tanımlar (Corbett

1987). Bildirilen olguların büyük bir çoğunluğunda otizme benzer davranış örütüsü gözlenmiştir. İletişim kurma becerilerinin kaybı ya da bu becerilerinin belirgin olarak gerilemesi, sosyal etkileşim sorunları, stereotipik davranışlar, değişikliğe direnç, kompulsif davranışlar, aşırı hareketlilik, yoğun korku ve anksiyete gibi afektif belirtiler, dışkı ve idrar kontrolü gibi bazı öz bakım becerilerinde kötüleşme meydana gelebilir. Genellikle vurgulanan, dezintegratif bozukluğun belirtilerinin klasik otizmden daha az ciddi ve daha az yaygın olduğudur. Ancak olguların büyük çoğunluğunun DSM tanı ölçütlerini karşıladığı ileri sürülmektedir. Normal bir gelişim döneminin olması, klasik otizmden önemli bir farklılıktır (Volkmar 1992).

ÇDB'nun başlangıcında sözlü iletişimde azalma görülür; daha önce doğru olarak söylenebilen sözcükler artık kullanılamaz. Tüm konuşmanın kaybolmasından önce ekolali görülür (Russo ve ark. 1996). Sunulan bu olguda da aynı durum söz konusudur. Çoğu zaman otizmde ekolalinin başlaması konuşmanın kaybolacağına değil, daha iyi olacağına işaret eder.

ÇDB'da konuşma bozulurken anlama yetisi de kötüleşir. Zihinsel yetilerdeki kayıp kalıcıdır. Çocuk okumaya, yazmaya ve resim yapmaya olan ilgisini yitirir. Sosyal işlevler zihinsel yetilerdeki kayıplara paralel olarak kötüleşir. Çocuk oyunlara, topluluk içinde iletişim kurmaya ve ailesine olan ilgisi giderek azalır. Olguların %90'ından fazlasında beslenme ve sfinkter kontrolü gibi öz bakım becerileri kaybolur. Çocuk başlangıçta enkontinansın sosyal olarak kabul edilmediğini fark edebilir fakat daha sonra bununla ilgili kaygısı kaybolur. Olguların %90'ından fazlasında ajitasyon, öfke patlamaları, yatıştırılmayan ağlamalar motor etkinliklerde perseverasyon ile psikomotor eksitasyon görülür. Etrafında dönme, vurma ve obsesif uğraşlar otizmde görülebilen davranışlara benzer. Gerçekte klinik görünüm bir çok yönü ile otizmden zor ayırt edilir. Ayırıcı olan, ÇDB'da normal gelişim döneminin olmasıdır. Çocukta sosyal ilişki ve göz teması kurma gibi bazı otistik olmayan kişilik özellikleri devam edebilir. Uygunsuz ve yabancılarla yönelik de olsa sevginin gösterilmesi bazen devam edebilir. Bakım veren önemli kişileri tanıma devam edebilir; bu çocuklar anne

babalarını gülerek ya da kucaklayarak karşılayabilirler (Russo ve ark. 1996). Otistik çocukların aksine bu olguda dikkati çeken bir durum da ikincil cinsiyet karakteristiklerinin gelişmemesi ve mensturasyonun başlamamasıdır.

#### Etiyoloji-Patogenez:

ÇDB'nun etiyojisi bilinmemektedir (Kaplan ve Sadock 1998). Yazında bu konu ile ilgili çok az bilgi vardır. Aşağıda ÇDB'da önemli olabileceğini düşündüğümüz varsayımlar yer almaktadır.

**Psikososyal olaylarla birliktelik:** ÇDB'nun psikososyal olaylarla birlikteliği tanımlanmışsa da bunun etiyojistik önemi açık değildir. 29 olgunun 17'sinde kardeş doğumu, ölüm, evlilik çatışması ve annenin hastaneye yatması gibi psikososyal olaylar tanımlanmıştır (Volkmar 1992).

**Gebelik, travay ve doğum sırasındaki etmenler:** 29 olgunun 9'unda gebelikte, travay ve doğum sırasında anormalliklerin olduğu bildirilmiştir. Bu, gelişimsel sapmanın önemli bir nedeni olarak görülmemektedir (Volkmar 1992).

**Viral enfeksiyonlar:** Olguların küçük bir kısmında kızamık, boğmaca, kabakaluk ve hepatit gibi viral enfeksiyonlar bildirilmiştir (Gökler ve Ünal 1996, Volkmar 1992, Weber ve ark. 1994). Ancak ÇDB'nun etiyojisinde virusların önemi kesin değildir.

**Nörolojik bulgular:** ÇDB sadece özgül bir nörolojik bozuklukta görülen bir durum değildir. Heller, başlangıçta dezintegratif bozukluğun açıkça görülen organik bir bozukluğun olmaması durumunda gözlenebileceğini ileri sürmüştür. Epilepsi ve sıklıkla diğer nörolojik hastalıklar ÇDB ile birlikte görülebilmektedir. Mouridsen ve arkadaşlarının (1999) yaptıkları bir çalışmada ise dezintegratif psikoz tanısı konulan 13 kişinin %77'sinde epilepsi görülürken bu oran infantil otizmi olan kişilerde %33 olduğu bildirilmiştir. 77 olgunun 45'indeki EEG sonuçlarına göre 20 olguda normal EEG bulguları, 4 olguda sınırda bulgular, 21 olguda ise anormal EEG bulguları saptanmıştır (Volkmar 1992). Dezintegratif bozukluğun otistik gerilemeye benzer yönleri vardır. Rapin (1995) otistik gerilemede epilepsinin göreceli olarak küçük ancak ihmal edilemeyecek bir patojenik rolünün olduğunu ileri sürmektedir.

ÇDB'u tüberosklerosis, nörolipidosis, metakromatik lökodistrofi, Addison-Schilder hastalığı, subakut sklerozan panensefalit, bazal ganglionik dejenerasyon ile de birlikte görülebilmektedir (Kaplan ve Sadock 1998, Russo ve ark. 1996, Volkmar 1992). Bu birliktelikler ÇDB tanısının geçerliliği hakkında kuşku uyandırmaktadır. Ancak bazı olgularda iyi bir tıbbi değerlendirme yapıldığı halde birlikte olan ilerleyici bir nörolojik durum ortaya konulamamıştır (Volkmar 1992). Bazı yazarlar diğer nörodejeneratif tanular dışlandıktan sonra ÇDB tanısı konulmasının yerinde olacağını ileri sürmektedirler (Fenincel 1993, Russo ve ark. 1996).

**Genetik:** Russo ve arkadaşları (1996) ÇDB'nun patogenezi ile birlikte aşağıdaki varsayımları ileri sürmüşlerdir:

(1) ÇDB'da 1977 yılına kadar erkek/kız oranı 8/1 iken, daha sonra bu oranın 4/1 olduğu tahmin edilmiştir (Volkmar 1992). Bu oranlar bozukluğun kısmen X kromozomu ile bağlantısını düşündürmektedir. ÇDB'nun klinik gidişi hızlı progresif demans ile aynıdır. Alzheimer tipi demans beta amiloid birikimi ile birlikte. Amiloid prekürsör proteini 21 nci kromozomda bulunmuştur. Serebral amiloidosisle birlikte olan demans 20 nci kromozomda bulunan anormal prion proteininin (Pr-P SC) ekspresyonuna da atfedilmektedir. ÇDB'nun genetik olarak X kromozomu, 20 veya 21 nci kromozomlar ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.

(2) Çevresel stresler ile karşılaşan hastalarda anormal protein üretimi başlar. Strese yanıt tüm çocuklarda yüksek ateş olabilir. Bazı genlerin ekspresyonunun ısı değişiklikleri ile ilgili olduğu gösterilmiştir. ÇDB'da anormal olarak yükselen ateş nedeni ile inhibitör sinyaller bozulabilir ya da durabilir. Ayrıca doğrudan protein üretimi de olasıdır. Amiloid ya da prion protein genlerinin aktivasyonu veya bu proteinleri yıkan enzimlerin deaktivasyonu insolubl protein birikimine neden olur. Sinaptik iletimi engelleyen proteinler hızlı gelişen demansı açıklayabilir. Sinaptik bölgelerdeki astroglial hücrelerin uzantılarında glial fibriller asitik protein (GFAP) yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. GFAP'in sinaptik yıkım olduğu durumlarda yükseldiği ileri sürülmüştür. Otistik bozuklukta

da GFAP düzeylerinin yükseldiği ileri sürülmektedir. Eğer BOS'daki GFAP artması sinaptik yıkımı gösteriyorsa, bu bozuklukta demans döneminde düzeylerinin en yüksek olarak bulunması ve plato fazının başlamasından sonra yavaş olarak düzeyin düşmesi beklenir.

İnterlökin-1'in insanlarda amiloid prekürsör proteinin yıkımı ile ilgili olduğu gösterilmiştir. İmmun sistem anormal proteini ya da proteinin üretimini tanır ve süreci inaktive eder. Alternatif olarak anormal gen ekspresyonu kendi kendisini sınırlar ve hastalık öncesi duruma dönüşü sağlar. Böylece meydana gelen hasar devam eder. Bu varsayım beyin biyopsilerinde anormal protein birikimlerinin gösterilmesi ile test edilebilir.

(3) ÇDB'da, genetik olarak programlanmış glial hücrelerin disfonksiyonu sonucunda nörol gelişim ve sinaps oluşumunda aksaklıklar meydana gelir. GFAP'nin anormal düzeyleri glial disfonksiyonu yansıtabilir (Russo ve ark. 1996).

**Nörotrofik faktörler ve programlı hücre ölümündeki aksaklıklar:** Nörotrofik faktörler merkezi ve periferik sinir sistemlerinde nöronların büyümesini ve hayatta kalmasını düzenler. Bazı büyüme faktörlerinin nöronlar üzerinde etki göstermesinin yanında diğer hücreler üzerinde de etkileri vardır. Gelişimin erken döneminde beyin çok fazla sayıda nöron üretir. Ancak bu nöronların büyük çoğunluğu doğumdan önce yok edilir. Nörotrofik faktörler hangi nöronların yok edileceğinin ya da hangilerinin hayatta kalacağını belirlenmesine yardımcı olurlar. Gerçekte nörotrofik faktörler apoptotik hücre özkayımını başlatabilir (Akam 1994, Park ve ark. 1998, Stahl 1998). Sinir sisteminde programlı hücre ölümü normal gelişimin bir parçasıdır. Ancak programlı hücre ölümünde zamansal, uzaysal ve sayısal hataların meydana gelmesi durumunda çeşitli nöropsikiyatrik bozuklukların meydana gelebileceği ileri sürülmektedir (Margolis ve ark. 1993).

Nörotrofinlerin gelişimin belli dönemlerinde programlı hücre ölümünün dışında, nöronal gelişim süreçlerini etkileyerek sinaptik iletimde önemli olabileceği düşünülmektedir (Lewin ve Barde 1996). Nörotrofik faktörler aksonal tomurcuklanmaya da neden olabilir. Ayrıca tomurcuk-



lanmanın uygun hedefler doğrultusunda olması için çeşitli koruyucu moleküllerin salınmasına neden olurlar (Stahl 1998). Sinir büyüme faktörünün (NGF) sinir hücresi somasının büyüklüğü ve karmaşıklığını etkilediği gösterilmiştir. Nörotrofin-3 (NT-3)'ün gelişimin belli dönemlerinde nöronların sayılarının belirlenmesinde rolü vardır (Lewin ve Barde 1996).

Nörodejeneratif hastalıklar gibi patolojik durumlarda nöronların yok edilmesinin normalden çok fazla olduğu düşünülmektedir. Yok edilen nöronların nörotrofik faktörlerle kurtarılması yeni tedavi stratejileri arasındadır. (Stahl 1998). Biz nörotrofik faktörlerin işlevlerindeki ve programlı hücre ölümündeki aksaklıkların ÇDB etiolojisinde önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

**Serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi:** Serbest radikaller çiftleşmemiş elektronları olan kimyasal parçalardır. Normal koşullarda aerobik metabolizma sonucunda oluşurlar. Serbest radikaller çeşitli organik inorganik maddelerden elektron çekerek kararlı hale gelir (Cheseman ve Slater 1993). Bunların hücrelerde birikimi sonucunda lipitlerde peroksidasyon, hücre zarlarının yapısında bozulma, hücre zarı akışkanlığında ve geçirgenliğinde değişme, reseptör işlevinde ve sinyal iletiminde bozulma, proteinlerde oksidatif değişiklikler ile biyolojik etkinliklerin yitilmesi, enzim modifikasyonu, nöronal gelişimde ve hücre farklılaşmasında bozulma, DNA gibi makromoleküllerde bozulma, gen ekspresyonunda değişme, mutajenite ve sitotoksitate meydana gelebileceği ileri sürülmektedir. Organizmada serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı enzimatik ve enzimatik olmayan savunma sistemleri vardır. Serbest radikal üretiminde aşırı artma ya da bu savunma sistemlerinde aksamalar sonucunda nöronların yapılarında ve işlevlerinde aksamalar, ya da nöron hücrelerinde kayıplar meydana gelebilir (Evans 1993, Gorman AM ve ark. 1996, Mahadik ve Mukherjee 1996). ÇDB'nun etiolojisinde serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemleri araştırılmamış olmakla birlikte bunların önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

#### Prognoz:

ÇDB'nun tam olarak iyileşmesi oldukça sınırlı

dır. Olguların küçük bir kısmında ilerleyici nörolojik kötüleşme çok ileri gidebilmekte ve ölüm görülebilmektedir. Olguların yaklaşık 3/4 ünde değişmeyen bir gidiş gözlenmekte ve küçük bir kısmında da çok az iyileşme görülebilmektedir (Corbett 1987, Volkmar 1992). Zeka geriliği, epileptik nöbetler, gelişimsel bozukluklar, dil ile ilgili sorunlar ileriki yaşlarda da devam eder (Burd ve ark. 1998).

#### SONUÇ

Dezintegratif bozukluğun etiolojisi henüz aydınlatılmamıştır. Etiyolojide viral enfeksiyonlar, genetik etmenler, nörotrofik faktörler ve programlı hücre ölümünde aksaklıkların olması, serbest radikaller ve antioksidan enzim işlevlerindeki yetersizlikler önemli olabilir. Dezintegratif bozukluğun klinik tablosu ve gidişi otistik bozukluktan farklıdır. Bu olguda gözlenen bilişsel ve motor işlevlerindeki ilerleyici yeti kaybı ve kortikal atrofi, dezintegratif bozukluğun nörodejeneratif bir bozukluk olabileceğini düşündürürken, otistik bozukluğu olan çocuklarda ilerleyici bir yeti kaybı ve kortikal atrofinin görülmemesi otistik bozukluğun nörogelişimsel bir bozukluk olabileceğini akla getirmektedir. Otistik bozuklukta klinik gözlemlerimize göre önce dil gelişiminde ekolalinin gözlenmesi konuşmanın daha iyi bir hale geleceğini gösterirken, dezintegratif bozuklukta konuşma becerilerinde azalmanın arkasından ekolalinin başlaması ilerleyici bir gidişe işaret edebilir. Bu olgumuzda ikincil cinsiyet karakteristiklerinin gelişmemesi ve menstruasyonun başlamaması da dikkat çekicidir.

#### KAYNAKLAR

- Akam M (1994) *Cellular mechanisms of development. Molecular Biology of the Cell içinde, Robertson M (ed), Garland Publishing, New York, s: 1037-1137.*
- American Psychiatric Association (1980): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III), American Psychiatric Association, Washington D.C.*
- American Psychiatric Association (1987): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R), American Psychiatric Association, Washington D.C.*
- American Psychiatric Association (1994): *Diagnostic and*

Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), American Psychiatric Association, Washington D.C.

Burd L, Fisher W, Kerbeshian J (1988) Childhood onset pervasive developmental disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 29 (2): 155-163

Burd L, Fisher W, Kerbeshian J (1989) Pervasive disintegrative disorder: are Rett syndrome and Heller dementia infantilis subtypes? *Dev Med Child Neurol* 31 (5): 609-616.

Burd L, Ivey M, Barth A, Kerbeshian J (1998) Two males with childhood disintegrative disorder: a prospective 14-year outcome study. *Dev Med Child Neurol* 40 (10): 702-707.

Cheseman KH, Slater TF (1993) An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 49 (3): 482-493.

Corbett J (1987) Development, disintegration and dementia. *J Ment Deficit Res* 31: 349-356.

Evans PH (1993) Free radicals in brain metabolism and pathology. *Br Med Bull* 49 (3): 577-587.

Fenichel GM (1993) Psychomotor retardation and regression. *Clinical Pediatric Neurology içinde*, WB Saunders Company, Pennsylvania, s: 115-145.

Fitzpatrick C (1987) Rett syndrome and Heller dementia. *Dev Med Child Neurol* 29: 834.

Gorman AM, McGowan A, O'Neill C, Cotter T (1996) Oxidative stress and apoptosis in neurodegeneration. *J Neurol Sci* 139 Suppl: 45-52.

Gökler B, Ünal F (1996) Dezintegratif bozuklukta etyolojik etmenler. 6. Ulusal Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kongresi'nde sunulan serbest bildiri, Pamukkale.

Kaplan HI, Sadock BJ (1998) Pervasive developmental disorder. *Synopsis of Psychiatry içinde*, Williams & Wilkins, Baltimore, s: 1179-1192.

Lewin GR, Barde YA (1996) Physiology of the neurotrophins. *Ann Rev Neuroscience* 289-317.

Mahadik SP, Mukherjee S (1996) Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia: a review. *Schizophr Res* 19: 1-17

Malhotra S, Singh SP (1993) Disintegrative psychosis of childhood. *Acta Paedopsychiatrica* 56: 37-40.

Margolis RL, Chuang DM, Post RM (1994) Programmed cell death: implication for neuropsychiatric disorders: *Bi-*

*ol Psychiatry* 35: 946-956.

Millichap JG (1987) Rett Syndrome: a variant of Heller's dementia? *Lancet* 1:440.

Mouridsen SE, Rich B, Isager T (1999) Epilepsy in disintegrative psychosis and infantile autism: a long-term validation study. *Dev Med Child Neurol* 41 (2): 110-114.

Mouridsen SE, Rich B, Isager T (1998) Validity of childhood disintegrative psychosis, General findings of a long-term follow-up study. *Br J Psychiatry* 172:263-267.

Park DS, Morris FJ, Stefanis I, Troy CM, Shelanski MI, Geller HM, Greene IA (1998) Multiple pathways neuronal death induced by DNA-damaging agents, NGF deprivation, and oxidative stress. *J Neurosci* 18 (3): 830-840.

Rapin I (1995) Autistic regression and disintegrative disorder: how important the role of epilepsy? *Semin Pediatr Neurol* 2 (4): 278-285.

Russo M, Perry R, Kolodny E, Gillberg C (1996) Heller syndrome in a pre-school boy. Proposed medical evaluation and hypothesized pathogenesis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 5(3): 172-177.

Stahl SM (1998) Brain tonics for brain sprouts: how important neurotrophic factors fertilize neurons. *J Clin Psychiatry* 59(4): 149-150.

Volkmar FR (1992) Childhood disintegrative disorder: issues for DSM-IV. *J Autism Dev Disorder* 22(4): 625-642.

Volkmar FR, Rutter M (1995) Childhood disintegrative disorder: results of the DSM-IV autism field trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34(8): 1092-1095.

Weber HC, Schoeman JF, Nowitz A, Becker MI (1994) Case report: psychosis associated with hepatitis B. *J Med Virol* 44(1): 5-8.

World Health Organization (1987): *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*. World Health Organization, Geneva.

World Health Organization (1992): *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*. World Health Organization, Geneva.

Yorbik Ö, Özdal MF, Akbıyık Dİ, Söhmen T (1999) The results of EEG, CT, MRI analysis in autistic children. *Abstracts of the XI World Congress of Psychiatry içinde*, López-Ibor JJ, Sortorius N, Gaebel W, Haasen C (ed), Hamburg, s:38.