

# Tanı Karmaşasına Yol Açan İki Olgu: Rett Sendromu

## Two Cases Leading To Diagnostic Confusion: Rett Syndrome

Hilal Aydın<sup>1</sup>, İbrahim Hakan Bucak<sup>2</sup>, Haydar Bağış<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bölümü, Balıkesir, Türkiye

<sup>2</sup> Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

<sup>3</sup> Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, 02200, Adıyaman, Türkiye.

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Hilal Aydın**

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bölümü 10145, Balıkesir

T: +90 266 612 10 10 / 204381 E-mail: drhilalaydin@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 10.08.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 10.01.2020

Orcid:

Hilal Aydın <https://orcid.org/0000-0002-2448-1270>

İbrahim Hakan Bucak <https://orcid.org/0000-0002-3074-6327>

Haydar Bağış <https://orcid.org/0000-0002-1140-8058>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(1):128-132) DOI: 10.31832/smj.604977

Çalışma sözlü sunum olarak Adıyaman 6. Bilim, Kültür ve Sanat Sempozyumunda sunulmuştur.

### Öz

Rett Sendromu (RS), normal gelişim basamaklarını takiben erken nörolojik regresyon ile tanınan ve kızlarda görülen nöro gelişimsel bir hastalıktır. Klasik RS tanısı için; doğum öncesi, doğum sırası, doğum sonrası dönemleri ile ilk altı aya kadar gelişimin normal olması, doğumda baş çevresinin normal olup beş ay-dört yaş arasında azalması, edinilmiş amaca yönelik el becerilerinin kaybı (6-30 aylar arasında), alıcı ve ifade edici dilde ağır bozulma, ciddi psikomotor gerilik, stereotipik el hareketleri (burma, sıkma, ağza götürme), apraksi, ataksi tanı için gerekli kriterlerdir. Rett Sendromunda mental-motor geriliğin yeni başladığı dönemde yada gerilik öyküsünün net alınmadığı hastalarda tanı gecikebilir. Bu yazımızda çeşitli merkezlerde uzun süreli takiplerinde hipoksik iskemik ensefalopati ve nöromotor retardasyon tanıları izlenen ve kliniğimizde Rett Sendromu tanısı alan iki olgumuz sunuldu.

**Anahtar kelimeler** Rett Sendromu; epilepsi; çocuk

### Abstract

Rett syndrome (RS) is a neurodevelopmental disease seen in girls and diagnosed with early neurological regression following normal developmental stages. Diagnosis of classic RS requires findings of normal development in the pre, peri- and postnatal periods and in the first six months, normal head circumference at birth decreasing between the ages of five months and four years, loss of purposeful hand use (between 6 and 30 months), impairment of receptive and expressive language, severe psychomotor retardation, manual stereotypies (such as twisting, clenching, and mouthing), apraxia and ataxia. Diagnosis may be delayed in RS in patients with new onset mental-motor retardation or in whom no clear history of retardation can be obtained. Herein we report two cases diagnosed as Rett Syndrome in our clinics that was previously monitored in several centers and pre-diagnosed for neuromotor retardation, hypoxic ischemic encephalopathy

**Keywords** Rett Syndrome; epilepsy; childhood

## GİRİŞ

Rett Sendromu, normal gelişim basamaklarını takiben erken nörolojik regresyon ile tanınan ve kızlarda görülen nörogelişimsel bir hastalıktır. Rett Sendromu (RS) özellikle mikrosefali, kognitif yıkım, alıcı/ ifade edici dil yeteneği ve amaçlı el hareketlerinin kaybı ile gider.<sup>1</sup> Rett Sendromu, tüm toplumlarda benzer sıklıkta ve yaklaşık 15.000-20.000 canlı kız doğumda bir görülmektedir.<sup>2</sup> Hastalığın kendine özgü gidişi sayesinde Rett Sendromu tanısı klinik olarak konulur. Rett Sendromlu hastalar genellikle sorunsuz bir gebelik sonrasında zamanında doğar. Hastalarda çoğunlukla 12-18 aydan sonra konuşma yetisi ve amaçlı el hareketleri kaybedilir, stereotipik el hareketleri, duruş anormallikleri ve epileptik nöbetler ortaya çıkmaya başlar. Bu çalışmada çeşitli merkezlerde nöromotor regresyon tanıları ile izlenen ve epileptik nöbet geçirme nedeni ile çocuk nöroloji polikliniğine başvuran ve takiplerinde Rett Sendromu tanısı konulan 2 vakayı sunmayı hedefledik.

## Olgu 1

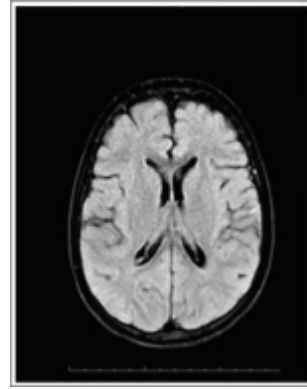
6 yaşında kız hasta, dış merkezde nöromotor regresyon ve epilepsi tanısı ile izlemdeyken 2 dakika süren jeneralize tonik klonik nöbet geçirme şikayeti ile acil servisten ileri tetkik ve tedavi amacıyla servisimize yatırıldı. Hastanın prenatal, natal ve postnatal öyküsünde bir özellik yoktu. Anne-baba arasında akrabalık olmadığı ve amca çocuğunda nöbet geçirme öyküsü mevcut olduğu öğrenildi. Başını dik tutmaya 1.5 yaşında, destekli oturmaya 2 yaşında, desteksiz oturmaya 2.5 yaşında başladığı öğrenildi. Stereotipik hareketlerinin ise 2.5 yaşında ortaya çıktığı belirtildi. Dış merkezde epilepsi, nöromotor retardasyon nedeni ile klinik olarak izlemde olduğu, valproik asit ve klonazepam kullandığı öğrenildi. Olgunun fizik muayanesinde genel durumu orta, konuşmıyor, göz teması kısıtlı, baş çevresi: 46 cm (<-2 SD) idi. Kaba yüz görünümü, stereotipik el hareketleri, alt ekstremitelerde kısmi kontraktür, kifoskolyozu mevcuttu. Derin tendon refleksleri canlı, kendi başına desteksiz kısmi oturabiliyor ve diğer sistem muayaneleri doğaldı. Rutin laboratuvar tetkikleri normaldi. Jeneralize tonik klonik nöbet geçirmesi nedeni ile çekilen elektro-

ensefalografisinde (EEG); çoğu zaman sol frontosantrot temporal bölgede zaman zaman sağ frontosantrot temporal bölgede dominans multifokal 3-4 Hz, diken/diken dalga deşarjlarının trasenin sonlarına doğru ısrarlı olarak devam ettiği saptandı (Resim 1).



Resim 1. Elektroensefalografide çoğu zaman sol frontosantrot temporal bölgede dominans zaman zaman sağ frontosantrot temporal bölgede dominans multifokal 3-4 Hz, diken/diken dalga deşarjları

Kranial görüntülemesinde kortikal atrofi izlendi (Resim 2).



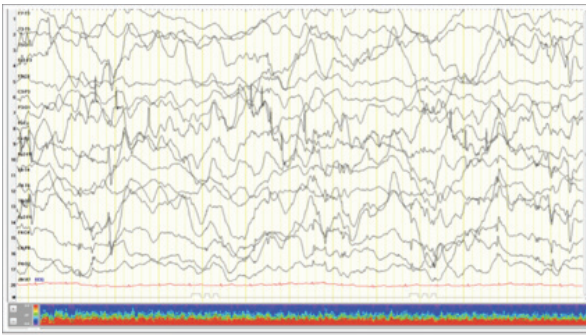
Resim 2. Kranial görüntülemelerde fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) kesitlerde kortikal atrofi

Antiepileptik ilaçları revize edilen hasta Rett Sendromu düşünülerek genetik bölümüne konsulte edildi. Genetik analizde metil-CpG bağlayıcı protein 2 (MECP2) genine ait sekans analizinde heterozigot C397C>T mutasyonu izlendi. Rett Sendromu tanısı konulan hasta yakın klinik izleme alındı. Takiplerinde nöbeti olmadı. Fizik tedavi re-

habilasyon, çocuk kardiyoloji ve çocuk psikiyatri bölümlerine yönlendirildi. Aileye genetik danışmanlık verildi.

### Olgu 2

8 yaşında kız hasta dış merkezde nöromotor retardasyon, hipoksik iskemik ensefalopati tanıları ile izlemdeyken ateşin eşlik ettiği 5 dakika süren jeneralize tonik klonik nöbet geçirme şikayeti ile servisimize yatırıldı. Hastanın prenatal ve postnatal öyküsünde özellik olmadığı, natal öyküde 4200 gr, 37 haftalık, normal spontan vaginal yol ile zorlu bir doğum geçirdiği öğrenildi. 9 ayına kadar normal motor gelişim basamaklarına sahipken, 10. aydan sonra regresyon belirtildi. Anne ve babanın 1. derece akraba olduğu (amca çocukları), ablada 17 yaşında mental ve motor gerilik başladığı belirtildi. Fizik muayanesinde genel durumu orta, baş çevresi 43.5 cm (< 2 SD), kaba yüz görünümü, yüksek damak, stereotipik el hareketleri vardı, derin tendon refleksleri canlı, tonus artmış, diğer sistem muayaneleri doğaldı. Rutin hemogram, biokimya, metabolik tetkikleri (idrara kan aminoasitleri, idrar organik asitleri, tandem kütle spektrometresi (tandem MS) aminoasit ve açılkar nitin normaldi. Çekilen EEG'de dizorganize zemin ritmi ile birlikte multifokal dominans jeneralize ve bisenkron diken/diken dalga deşarjlarının zaman zaman zemin ritmini yavaşlattığı izlendi (Resim 3).



Resim 3. Elektroensefalografide dizorganize zemin ritmi ile birlikte multifokal dominans jeneralize ve bisenkron diken/diken dalga deşarjları

Kranial magnetik rezonans görüntülemesi normal olarak değerlendirildi. Rett Sendromu ön tanısı ile genetik bölümü ile konsulte edilen hastanın yapılan genetik analizinde MECP2 geninde heterozigot C.808T C>T (p.Arg270Ter) mutasyonu saptandı. Rett Sendromu tanısı konulan hastaya valproik asit başlandı ve yakın klinik izlemde nöbetleri olmadı. Aileye genetik danışmanlık verildi. Hastamız çocuk psikiyatri, çocuk kardiyoloji ve fizik tedavi polikliniğine yönlendirildi.

### Tartışma

Rett Sendromu kendine özgü gidişi sayesinde tanısı klinik olarak konulur ve genetik tanı ile kesinleştirilir. Klasik RS doğum öncesi, doğum sırası, doğum sonrası dönemde ilk altı ayda gelişmenin normal olması, doğumda baş çevresinin normalden beş ay-dört yaş arasında mikrosefali gelişmesi, edinilmiş amaca yönelik el becerilerinin kaybı (6-30 aylar arasında), alıcı ve ifade edici dilde ağır bozulma, ciddi psikomotor gerilik, stereotipik el hareketleri (burma, sıkma, ağza götürme), apraksi, ataksi tanı için gerekli kriterlerdir.<sup>3</sup> Hiperventilasyon, nefes tutma epizodları, elektroensefalografi (EEG) anormallikleri, nöbetler, spastisite, bruksizm, uyku bozuklukları, periferik vazomotor sorunlar, skolyoz varlığı tanıyı destekler.<sup>4</sup>

Özellikle orta hatta yapılan el çırpma, ovalama, ovuşturma, yıkama, vurma, elleri ağza götürme, parmaklarını bükme ve sıkma şeklinde stereotipik el hareketleri hastalığın karakteristik özelliklerindedir. İki hastamızda da bizi tanıya gösteren bulgular; stereotipik el hareketleri, mikrosefali; psikomotor regresyondur.

Epileptik nöbetler literatürde Rett Sendromlu hastalarda %60-94 gibi farklı sıklıklarda bildirilmiştir.<sup>5</sup> Nöbetler genellikle iki yaşından sonra başlamaktadır ve prevalans yaşla artmaktadır. En sık görülen nöbet tipi; jeneralize tonik klonik nöbetlerdir. Bizim iki hastamızda da jeneralize tonik klonik vasıfta nöbetler görüldü. Epileptik nöbetler hastalarda sıklıkla görülen stereotipik hareketlerle karı-

şabilir ve tanınmayabilir, bu nedenle epileptik olmayan davranışsal hareketlerden ayırımında elektroensefalografi (EEG) önemli bir araçtır.<sup>6</sup> Ancak literatürde EEG bulguları konusunda çok az bilgiye ulaşılabilmektedir. Epileptik nöbetlerin tedavisinde çeşitli antikonvülzanlar kullanılır. İki olgumuzda da çekilen EEG’ de epileptik aktivite saptandı; ilk olguda doz ayarlanması yapıldı, ikinci olguda valproik asit 20 mg/kg’dan 2 dozda kademeli olarak başlandı. Yakın klinik izlemlerinde hastaların nöbetleri olmadı.

Rett Sendromu patogenezinde MECP2 genindeki mutasyonlar yer alır. Xq28 bölgesinde yer alan MECP2 geni metil-CpG bağlayıcı proteini (MeCP2) kodlar. MeCP2 proteini vücutta birçok yerde bulunmasına rağmen, özellikle beyinde çok miktarda bulunur. MECP2 geninde meydana gelen inaktivasyon mutasyonları ekspresyonu gerekmeyen genlerin uygunsuz ve fazla ekspresyonu ile sonuçlanır ve bu durum santral sinir sistemi olgunlaşması üzerine olumsuz etkilere yol açar.<sup>7</sup>

MECP2 mutasyonları klasik Rett Sendromunda %95 oranında saptanır. Biz de bu çalışma ile klinik olarak düşündüğümüz ön tanıyı genetik analiz ile kesinleştirmiş olduk. Rett Sendromunda mental-motor geriliğin yeni başladığı dönemde yada gerilik öyküsünün net alınmadığı hastalarda tanı gecikebilir. Hastalarda doğuştan metabolik hastalıklar, hipoksi, iskemi yada travmaya bağlı beyin zedelenmesi olmadığı gösterilmelidir. İkinci olgumuzda dış merkezde hipoksik iskemik ensefalopati tanıları ile izlemde olduğu; öykü derinleştirildiğinde normal spontan vaginal yol ile zorlu bir doğum öyküsünün olduğu, doğduktan sonra ağladığı, yenidoğan yoğun bakımda yatış öyküsünün olmadığı öğrenildi. Ayrıca Rett Sendromu epileptik sendromlar, metabolik hastalıklar, mitokondriyal hastalıklar, lizozomal depo hastalıkları, serebral palsi, Angelman Sendromu, otizm gibi hastalıklarla karışabilmektedir.<sup>8</sup>

Sonuç olarak Rett Sendromu tanısı detaylı öykü, fizik muayane bulguları ve hastalığın kendine özgü bulguları ile klinik olarak şüphelenilerek genetik analiz ile kesinleştiri-

lir. Bazen bu Sendrom tanı karmaşasına yol açmaktadır. İlk 6 aya kadar normal mental motor gelişimi olan, 6 aydan sonra başlayan mikrosefali, mental motor retardasyon, stereotipik el hareketleri, alıcı ve ifade edici dilde gerilik, göz temasının olmaması ve nöbetleri olan hastada Rett Sendromundan şüphelenilmelidir.

**Çalışma maddi olarak desteklenmemiştir.**

#### Kaynaklar

1. Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol* 2010;68:944-950
2. Bienvenu T, Philippe C, De Roux N, et al. The incidence of Rett Syndrome in France. *Pediatr Neurol* 2006;34: 372-375
3. Diagnostic criteria for Rett syndrome. The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group. *Ann Neurol* 1988;23(4):425-8
4. Hagberg B, Hanefeld F, Percy A, Skjeldal O. An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. Comments to Rett Syndrome Clinical Criteria Consensus Panel Satellite to European Paediatric Neurology Society Meeting, Baden Baden, Germany, 11 September 2001. *Eur J Paediatr Neurol* 2002;6(5):293-7
5. Nissenkorn A, Gak E, Vecsler M, Reznik H, Menascu S, Ben Zeev B. Epilepsy in Rett Syndrome-the experience of a National Rett Center. *Epilepsia* 2010;51(7):1252-8
6. d'Orsi G, Trivisano M, Luisi C, Demaio V, Di Claudio MT, Pascarella MG, et al. Epileptic seizures, movement disorders, and breathing disturbances in Rett Syndrome: diagnostic relevance of video-polygraphy. *Epilepsy Behav* 2012;25(3):401-7
7. Cuddapah VA, Pillai RB, Shekar KV, et al. Methyl- CpG-binding protein 2 (MECP2) mutation type is associated with disease severity in Rett Syndrome. *J Med Genet* 2014;51:52-158
8. Ellaway C, Christodoulou J. Rett Syndrome: clinical update and review of recent genetic advances. *J Paediatr Child Health* 1999;35:419-426