

Atipik Rett Sendromu ve Otizm Birlikteliği

Association of Atypical Rett Syndrome and Autism

Hilal Aydın¹, Nimet Kabakuş¹, Mustafa Erkoçoğlu²

¹ Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Bolu

² Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Bolu

Özet

Rett sendromu (RS) nörogelişimsel bozukluklar arasında yer alan ve değişik nöropsikiyatrik bulgular gösterebilen nörodejeneratif bir hastalıktır. Bu sendroma sahip bebekler 6-18 aya kadar normalken, sonrasında nöromotor retardasyon ve stereotipik el hareketleri görülmektedir. Bu yazımızda çeşitli merkezlerde uzun süreli takiplerinde otizm, serebral palsi, nörometabolik hastalık ön tanıları ile izlenen ve kliniğimizde atipik Rett sendromu tanısını alan olgumuz sunuldu. (*Sakarya Med J 2015, 5(4):228-231*)

Anahtar Kelimeler: MECP2 heterozigot gen mutasyonu; Otizm; Atipik Rett sendromu

Abstract

Rett Syndrome is a neurodegenerative disorder amongst the neurodevelopmental diseases that could show neuropsychiatric symptoms. Babies having this syndrome develops normally until 6-18 months but afterwards neuromotor reterdation and stereotypic hand movements are observed. Herein we report a case diagnosed as Rett Syndrome in our clinics that was previously monitored in several centers and pre-diagnosed for autism, cerebral palsy and neurometabolic disorder. (Sakarya Med J 2015, 5(4):228-231)

Keywords: MECP2 heterozygous gene mutation; Autism; Atypical Rett syndrome

GİRİŞ

Rett sendromu (RS) kızlarda görülen, ilerleyici nörogelişimsel bozukluklar arasında yer alan ve X'e bağlı dominant geçiş gösteren bir hastalıktır.¹ Bir çok nörodejeneratif/nörometabolik ve nörojenetik hastalıkla ortak semptom ve bulgulara sahiptir.² Bundan dolayı zaman zaman tanı zorlukları yaşanabilir. Bu yazımızda çeşitli merkezlerde uzun süreli takiplerinde otizm, serebral palsi, nörometabolik hastalık ön tanıları ile izlenen ve kliniğimizde Rett sendromu tanısını alan olgumuz sunularak, bu durumun olası zorluklarından bahsedilmiştir.

OLGU

Otuz bir aylık kız hasta son zamanlarda artan kendine zarar verme yakınması ile başvurdu. Hastanın prenatal ve natal öyküsünde bir özellik olmadığı ve ilk on ayında normal gelişim süreci gösterdiği belirlendi. İlk olarak on aylık iken baş çevresinde negatif sapmanın ortaya çıktığı ve bu aydan itibaren yeni bir nörokognitif kazanımın olmadığı; 16 aylıkken göz temasının kaybolduğu, 18 aylıkken yürüme zorluğu ve 27 aylık iken de jeneralize afebril tonik klonik nöbetlerin başladığı belirlendi. Hastanın bu bulgularla infantil otizm, spastik dipleji ve nörometabolik hastalık ön tanıları ile takip edildiği tespit edildi. Hastanın fizik ve nörolojik muayenesinde mikrosefali, kaslarda genel tonus artışı, derin tendon reflekslerinde artma, bilateral babinski pozitifliği, yürüme apraksisi ve stereotipik el hareketleri (parmaklarını yalama ve ısırma...) ile pulsatif gülme ve ağlama atakları belirlendi. Hastanın dış merkezde çekilen kranial magnetik rezonans görüntülemesinde (MRG) her iki hemisfer posterior periventrikuler alanda myelinize olmamış alanlar belirlendi. Metabolik taramaları normal olarak değerlendirildi. Nöromotor gelişiminde psikomotor regresyon tanımlanan hastanın klinik ve laboratuvar sonuçlarına bakılarak RS tanısı kondu ve genetik analiz sonucunda MECP2 geni 4. ekzonunda p.Pro302Leu mutasyonu heterozigot olarak saptandı. Çekilen elektroensefalografide (EEG) jeneralize ve bisenkron çoklu diken dalga, diken dalga kompleksleri izlenirken zaman zaman bu deşarjların randomize ve çok odaklı olarak ortaya çıktığı izlendi (Resim 1). Hastaya valproik asit (20 mg/kg/gün) başlandı, 3 ay sonraki kontrolünde valproik asit (VPA) tedavisinden yarar gördüğü, kendine zarar verme davranışının düzeldiği ve göz temasının zayıf da olsa başladığı belirlendi. Eş zamanlı çekilen EEG'de belirgin düzelme saptandı.

TARTIŞMA

RS, çoğunlukla X'e bağlı dominant geçen ve kızlarda görülen mental retardasyonun en sık nedenlerinden biridir.¹ RS prevalansı, 10-15 bin kızda 1'dir.^{3,4} Bu sendroma sahip olan bebekler 6-18 aya kadar normal mental motor gelişim gösterirler. Hastaların doğumda baş çevresi normalden daha sonraki takiplerinde mikrosefali görülmesi tipiktir. Atipik Rett Sendromu altı temel kriterden en az üçünün olması ve on bir destekleyici kriterden en az 5'inin olması ile tanı konulur. Temel kriterler içerisinde el becerilerinin kaybı, anormal hareketler, konuşmanın kaybı ya da azalması, el stereotipisi, iletişim becerilerinin kaybı ya da azalması, erken çocukluk döneminden itibaren baş büyümesinde yavaşlama yer almaktadır. Destekleyici kriterler arasında solunum düzensizlikleri, hava yutma veya karında şişkinlik, dış gıcırdatma, anormal hareketler, skolyoz veya kifoz, alt ekstremitte amyotrofi, genellikle hipotropik soğuk ve soğuk ayaklar, uyku düzensizlikleri ve gece çığlık nöbetleri, durdurulamaz kahkaha ve bağırma nöbetleri, ağrı duyarlılığında azalma, yoğun göz teması ve/veya göz dalmaları vardır.⁵ Kaslarda sertleşme ve distoni karakteristiktir.³ Bizim hastamızda da on aya kadar normal mental motor gelişim gösterirken, on aydan sonra baş çevresinde negatif sapmanın başladığı ve nörokognitif kazanımın olmadığı belirlendi. Temel kriterler içerisinde el stereotipisi, erken çocukluk döneminde baş çevresinde duraklama, anormal hareketler, iletişim becerilerin kaybı mevcuttu. Destekleyici kriterler arasında ise uyku düzensizlikleri, dış gıcırdatma, durdurulamaz kahkaha atakları, göz dalmaları ve ağrı duyarlılığında azalma saptandı.

Bu sendromun geniş nöropsikiyatrik bulgularının olması, birçok hastalıkla tanı karmaşasına neden olmaktadır.⁶ Özellikle atipik RS olgularında tanı zorluğu ve geç tanı olasılığı bulunabilir. Böyle durumlarda, özellikle kız çocuklarda RS olasılığı düşünülüp ayırıcı tanı için genetik çalışmalardan faydalanılabilir. Rett sendromunda mutasyon Xq28'de, uzun kolundadır ve MECP2, methyl-CpG-binding protein 2'yi kodlayan gendir.¹ Nitekim bizim hastamızda da RS için tipik sayılabilecek stereotipik el hareketlerinin kaybı geç olduğundan dolayı bu durum diğer merkezlerde ayırıcı tanıda düşünülmemiş ve bu da tanı karmaşasına neden olmuştur. Bizim hastamızda klinik kriterlere ek olarak istenen genetik analizde MECP2 geni 4. ekzonunda p.Pro302Leu mutasyonu heterozigot olarak saptandı.

RS'a epilepsi %50-90 oranında eşlik etmektedir.⁸ Genel popülasyon ile kıyaslandığında febril konvulziyonların daha sık olduğu belirtilmiştir.⁹ Nöbetler genelde parsiyel, jeneralize tonik klonik, tonik ve myoklonik nöbetler daha sık iken, absans ve klonik nöbetler daha az sıklıkla gözlenir.¹⁰ Nitekim tüm RS'li hastalarda nöbet sorunu olmasa da, EEG çekimi önerilmektedir. Antiepileptik tedavi olarak da valproik asit ve lamotrijin önerilmektedir.¹¹ Bizim hastamızda da epileptiform karakterde EEG bulguları olması üzerine başlanılan antiepileptik tedaviye (valproik asit) yanıtı hem klinik ve hem de EEG bazında tatminkar oldu. Bu hastalarda diğer nörometabolik ve nörodejeneratif hastalıklar dışlanmalı ve gerekirse ek araştırmalar yapılmalıdır. Literatürde bu iki hastalığın birlikteliği de tanımlanmıştır.¹²

Rett sendromunun klinik özellikleri otizm ile benzediğinden dolayı tanı karmaşasına yol açabilir ve ayırıcı tanıda bu hususa dikkat etmek gerekir, fakat bu iki hastalığın birlikte olabileceği de unutulmamalıdır.

1. Balmer D, Arredondo J, Samaco RC. MECP2 mutations in Rett syndrome adversely affect lymphocyte growth, but do not affect imprinted gene expression in blood or brain. *Hum Genet* 2002;110:545-552.
2. Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: Report of 35 cases. *Ann Neurol* 1983;14:471e9.
3. Leonard H, Silberstein J, Falk R, Houwink-Manville I, Ellaway C, Raffaele LS, et al. Occurrence of Rett syndrome in boys. *J Child Neurol* 2001;16:333-338.
4. Dunn HG. Importance of Rett syndrome in child neurology, review article. *Brain Dev* 2001;23:38-43.
5. Hagberg B, Hanefeld F, Percy A, Skjeldal O. An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. In: Comments to Rett Syndrome clinical criteria consensus panel satellite to European Paediatric Neurology Society Meeting, 11 September 2001. *Eur J Paediatr Neurol* 2002;6:293-297.
6. Skuse DH, Kuntsi J. Molecular genetic and chromosomal anomalies: cognitive and behavioural consequences. *Child and Adolescent Psychiatry*, M Rutter, E Taylor (Ed.), Oxford: Blackwell Publishing; 2002. p.205-240.
7. Huppke P, Laccone F, Kramer N, Engel W, Hanefeld F. Rett syndrome: analysis of MECP2 and clinical characterization of 31 patients. *Hum Mol Genet* 2000;9(9):1369-1375.
8. Steffenburg U, Hagberg G, Hagberg B. Epilepsy in a representative series of Rett syndrome. *Acta Paediatr* 2001;90:34e9.
9. Huppke P, Kohler K, Brockmann K, Stettner GM, Gartner J. Treatment of epilepsy in Rett syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11:10e6.
10. Nieto-Barrera M, Nieto-Jimenez M, Diaz F, Campaña C, Sánchez ML, Ruiz del Portal L, et al. Clinical course of epileptic seizures in Rett's syndrome. *Rev Neurol* 1999;28:449e53.
11. Leonard H, Downs J, Jian L, et al. Valproate and risk of fracture in Rett syndrome. *Arch Dis Child* 2010;95:444e8.
12. Tsai, L. Y. Is Rett syndrome a subtype of pervasive developmental disorders? *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1992;22:551-561.