

# Parsiyel DiGeorge Sendromunda Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Özgül Öğrenme Bozukluğu: Bir Olgu Sunumu

## *A Case of Partial DiGeorge Syndrome with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder and Specific Learning Disorder*

Sabide Duygu Tunas<sup>1</sup>, Çağatay Uğur<sup>1</sup>, Zeynep Göker<sup>1</sup>, Özden Şükran Üneri<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dr., <sup>2</sup>Doç. Dr., Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Psikiyatrisi Kliniği

### ÖZET

DiGeorge sendromu (DGS) en sık görülen mikrodelesyon sendromu olup prevalansı 1/4000-1/6000 arasında değişmektedir. Embriyogenez sırasında 22q11.2'de yaklaşık 3 megabaytlık (Mb) bir bölgenin kaybı nedeni ile ortaya çıkan sendromun kliniği oldukça değişkendir. Konjenital kalp ve büyük damar anomalileri, hipokalsemi, respiratuar yetmezlik, kas-iskelet, ürogenital sistem gelişimsel anomalileri, duyma kaybı, büyüme geriliği gibi bulgular görülebilir. Çeşitli klinik tablo ve fenotiplerle karşımıza çıkan bu hastaların psikiyatrik açıdan da izlemi gerekir, konuşma gecikmesi, özgül öğrenme bozukluğu, mental retardasyon, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, otizm, anksiyete, depresyon, şizofreni ve diğer psikotik hastalıklar tabloya eşlik edebilir. Bu yazıda tartışılan olgu, parsiyel DGS tanısı ile immunoloji, kardiyoloji, endokrinoloji ve nöroloji kliniklerinde takipli iken, okuma-yazma öğrenmede güçlük çekmesi ve dikkatinin dağınık olması nedeniyle çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine getirilmiş, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve özgül öğrenme bozukluğu (ÖÖB) tanılarının konulmasıyla ilaç tedavisi ve bireysel eğitim programı almıştır. DEHB ve ÖÖB etiolojisinde 22q11.2'de yerleşmiş COMT geninin yetersiz ekspresyonu rol oynamış olabilir, henüz aradaki nedensel ilişki net olarak ortaya konulamamıştır, gelecekte bu alanda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Olgumuzda görüldüğü gibi DGS ile takip edilen olgularda dikkat sorunları ve öğrenme zorlukları varlığında çocuk psikiyatrisi değerlendirmesi önem taşımaktadır. DGS olan hastaların her biri için uygun tedavi planı multidisipliner olarak geliştirilmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** DiGeorge Sendromu, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Özgül Öğrenme Bozukluğu

*(Klinik Psikiyatri 2016;19:101-104)*

DOI: 10.5505/kpd.2016.44153

### SUMMARY

DiGeorge Syndrome (DGS) is the most seen microdeletion syndrome and its prevalence varies from 1/4000 to 1/6000. Over embryogenesis, a deletion of an approximately 3 Mb frame from 22q11.2 results in this syndrome and its clinical features varies from congenital heart and gross vessels anomalies, hypocalcemia, respiratory problems, leucomotor or urogenitale system anomalies, hearing loss, to developmental delay. Alongside different clinical features and phenotypes, these patients should be followed up on psychiatric symptoms and disorders such as speech delay, specific learning difficulties (SLD), mental retardation, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism, anxiety, depression and even schizophrenia and other psychotic disorders. This case, diagnosed with partial DGS and followed by immunology, cardiology, endocrinology and neurology departments, admitted to our clinic on account of his difficulties in learning and inattention. The patient was diagnosed with ADHD and SLD, then pharmacotherapy and individual educational programme were planned. The insufficient expression of the catecholamine-O-methyltransferase (COMT) gene located in the 22q11.2 gene could very well play a role in both the etiology of ADHD and SLD. There is still no clear causative relation between these, so there is a need to clarify this with further studies. As seen in our case, the patients with DGS and having some inattention or learning difficulties are needed to be examined by the child psychiatrists. Treatment protocols related to these patients' symptoms would be evaluated with a multidisciplinary attitude.

**Key Words:** DiGeorge syndrome, Attention deficit hyperactivity disorder, Specific Learning Disorder

## GİRİŞ

DiGeorge sendromu (DGS), çoğunlukla 22q11.2 delesyonu ile birlikte kardiyak defekt, immün yetmezlik ve hipokalsemi triadının bulunması olarak tanımlanmaktadır (Rezaei ve ark. 2008). DGS en sık görülen mikrodelesyon sendromu olup prevalansı 1/4000-1/6000 arasında değişmektedir (Shprintzen 2005, Donna ve ark. 2011, Yu ve ark. 2012). Embriyogenez sırasında 22q11.2'de yaklaşık 3 megabaytlık (Mb) bir bölgenin kaybı nedeni ile ortaya çıkan sendromun kliniği oldukça değişkendir (Shprintzen 2005). Konjenital kalp ve büyük damar anomalileri, palatal yetersizlik, hipokalsemi, tiroid agenezisi, gastroözefagial reflü, respiratuar yetmezlik, üst hava yolu ve yüz anomalileri, kasiskelet, gastrointestinal, ürogenital sistem gelişimsel anomalileri, koloboma, duyma kaybı, büyüme geriliği gibi bulgular görülebilir (Huang ve ark. 2000, Antshel ve ark. 2006). Karakteristik bir fasiyal dismorfizimleri olmakla beraber diğer sendromlar ile kıyaslandığında tipik bulgular çok dikkat çekici olmayabilir (Shprintzen 2000). Birçok olguda değişen derecelerde mental retardasyon mevcut olup mental retardasyonun sebebi hipokalsemik konvülsiyonlara eşlik eden ağır hipoksi olabilir (Swillen ve ark. 1997). DGS timus hipoplazisi ya da aplazisi olmasına göre parsiyel ve komplet olarak sınıflandırılır, parsiyel formu hafif seyirli olup hastaların %80'ini oluşturur. Komplet DGS ile kıyaslandığında parsiyel DGS'de prognoz daha iyidir, timus zamanla büyüyebilir ve normal T hücre immünitesi kazanılabilir.

Literatüre bakıldığında DGS ile psikiyatrik bozuklukların birlikteliğini araştıran kısıtlı sayıda çalışma vardır (Antshel ve ark. 2006, Feinstein ve ark. 2002, Swillen ve ark. 1999, 2000, Murphy ve ark. 1999, Swillen ve ark. 1997). Psikiyatrik hastalıklar arasında en çok dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve şizofreni ile ilişkisi üzerinde durulmuş (Shprintzen 1992, Murphy ve ark. 1999), ek olarak özgül öğrenme bozukluğu (ÖÖB), otizm, anksiyete bozuklukları ve duygudurum bozuklukları ile ilişkisinden bahsedilmiştir (Feinstein ve ark. 2002, Vogels ve ark. 2002, Swillen ve ark. 1999, Moss ve ark. 1999, McDonald-McGinn ve ark. 2011). Çalışmalarda DGS olan hastaların %10-30'unda başta şizofreni ve DEHB olmak üzere psikiyatrik bozuklukların olduğu, %15-45'inde otizmin olduğu ve

yaklaşık %75'inde konuşma ve artikülasyon bozukluğunun olduğu bildirilmiştir (McDonald-McGinn ve ark. 2011, Shprintzen ve ark. 2008, Van Vliet ve ark. 2009, Gothelf ve ark. 2004). Bu yazıda parsiyel DGS tanılı 10 yaşında bir erkek olguda DEHB ve ÖÖB eş tanıları tartışılacaktır.

## OLGU SUNUMU

10 yaşında erkek çocuk, üçüncü sınıf öğrencisi, ilk kez bir çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine ailesi tarafından heceleyerek okuma, okurken ve yazarken harfleri karıştırma, sözcükleri bitişik yazma, öğrenmede zorlanma, unutkanlık, derste çabuk sıkılma, dikkat süresinin kısalığı yakınmaları nedeniyle getirilmiştir. Anasınıfta öğretmeninin olguyu daha önce dikkatini toplayamama, başladığı etkinliği tamamlayamama ve unutkanlık nedeniyle çocuk psikiyatrisi polikliniğine yönlendirdiği ancak ailesinin bu öneriyi göz ardı ettiği öğrenilmiştir. Olgunun birinci sınıfa başladığı dönemde okuma yazmaya geçişte çok zorlandığı, okurken ve yazarken harfleri karıştırdığı, öğrendiği harfleri hemen unuttuğu, 1. sınıfın sonlarında çok zorlanarak da olsa okumaya geçtiği, ilerleyen yıllarda okuma ve yazma hızında artış gösteremediği ve akademik başarısının sınıf düzeyinin gerisinde olduğu anlaşılmıştır.

Gelişim basamaklarında sorun tanımlanmayan olgunun, aile öyküsünde de psikiyatrik, nörolojik, kardiyolojik ve immünolojik bir hastalık belirtilmemektedir. Olguya aynı dönemde yapılan fizik muayeneler, laboratuvar ve radyolojik değerlendirmeler neticesinde Ventriküler Septal Defekt (VSD), hipoparatiroidiye bağlı hipokalsemi ve epilepsi tanıları konmuştur. Yaşamının ilk aylarında sık tekrarlayan enfeksiyonları ve konvülsiyonları olan olguda genetik incelemeler neticesinde 22q11.2 delesyonunu saptanmıştır. Parsiyel DGS tanısı konularak pediatri tarafından takip ve tedaviye alınmıştır. Süreçte klinik tabloya alerjik astım, özofageal dismotilite ve sağ gözde strabismus eklenmiştir.

Olgu ile ilk psikiyatrik görüşmenin ardından aileye ve sınıf öğretmenine Connors Öğretmen ve Anababa Dereceleme Ölçekleri verilmiştir. Ayrıca zeka gelişimi düzeyini ve öğrenme becerilerini

değerlendirebilmek amacıyla WISC-R zeka testi ile Bender-Gestalt Görsel Motor Algılama Testi ve Özgül Öğrenme Bozukluğu Bataryası istenmiştir. Olgumuzda ölçek değerlendirmeleri sonucunda cut off (kesme) puanlarının oldukça üstünde DEHB dikkat eksikliği alt tipine uygun puanlar saptanmıştır. Ayrıca uygulanan WISC-R değerlendirmesinde normal zeka düzeyi saptanmış ancak zeka kategorileri bölümleri arasında performans bölüm lehine 25 puan farkı üstünlüğü dikkat çekmiştir. Uygulanan ÖÖB ve Bender Gestalt bataryasında ise ÖÖB tanısı lehine oldukça belirgin hatalar gözlenmiştir. Sonuç olarak; DGS tanısı ile takip edilmekte olan olguya yapılan klinik görüşmeler ve psikometrik değerlendirmeler neticesinde DSM-IV tanı ölçütlerine göre DEHB ve ÖÖG tanısı konulmuş ve epilepsi açısından DEHB tedavisine yönelik pediatrik nöroloji değerlendirmesi sonrasında 10 mg/gün kısa etkili metilfenidat başlanmıştır. Aile mevcut tanılar hakkında ayrıntılı bilgilendirilmiş ve tedaviye doğrudan katılmaları yönünde cesaretlendirilmiştir. Bireysel ve grup eğitim desteği sağlamak amacıyla özel eğitim raporu düzenlenmiştir. Yaşlılarıyla iletişim kurabilme ve sosyal becerileri geliştirebilmesi için düzenli olarak katılabileceği spor ve sosyal etkinlik desteği önerilmiştir. Belirli zaman aralıklarıyla poliklinik takipleri planlanmıştır. Olgunun psikiyatrik takiplerinde Conner's ebeveyn-öğretmen ölçekleri ve klinik global izlenim ölçeği ile yapılan değerlendirmelerde belirgin iyileşme gösterdiği saptanmıştır.

## TARTIŞMA

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve özgül öğrenme bozukluğu, etiyolojileri yeterince aydınlığa kavuşmamış olup yaygın olarak kabul edilen görüşe göre, çeşitli genetik ve çevresel etkenlerle belirlenen, biyolojik temellere dayalı nörogelişimsel bozukluklardır (Selikowitz 1993). Yapılan genetik çalışmalarda çoğul genetik faktörlerin rolü olduğu, polimorfizmlerin dışında bazı sendromların da bu hastalıklarla bağlantılı olabildiği öne sürülmüştür (Gothelf ve ark. 2004, Moss ve ark. 1999, Swillen ve ark. 1997, 1999, 2000). Özellikle DEHB etiyolojisinde adı geçen Katekol-O-metiltransferaz (COMT) enzimi, insanda 22q11.2'de yerleşmiş bir gen tarafından kodlanmaktadır. Bu gen bölgesindeki bazı polimorfizmlerin COMT

enzim aktivitesinde değişikliğe neden olduğu bilinmektedir (Hetchman ve ark. 2004). DGS'de %94 oranında gözlenen 22q11.2 delesyonunun COMT geninin yetersiz ekspresyonu ile sonuçlanabildiği, bu durumun davranışsal ve psikiyatrik sorunlara ve maligniteye artmış yatkınlık ile ilişkili olabildiği bildirilmiştir (Tobias ve ark. 1999). COMT geninin yetersiz ekspresyonu, katekolaminlerin metabolizmasında rol oynayan COMT enziminin aktivitesini değiştirerek nörotransmitterlerle ilişkili olan hastalıklara neden olabilir. 22q11.2 delesyonunda kliniğe yansıyan davranışsal ve psikiyatrik sorunlar; dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, öğrenme güçlükleri, anksiyete bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk, duyu durum bozuklukları, şizofreni ve psikotik bozukluklar, fobiler, zayıf sosyal etkileşim becerileri, disinhibisyon ve dürtüsellik olarak sıralanabilir (Swillen ve ark. 2000).

Olgumuzda DEHB ve ÖÖB etyopatogenezinde 22q11.2 delesyonu ve COMT geninin yetersiz ekspresyonu rol oynamış olabilir. Ancak 22q11.2 delesyonu sonucunda COMT geninin yetersiz ekspresyonu ile DEHB ve ÖÖB birlikteliği arasındaki nedensel ilişki henüz net olarak ortaya konulmamıştır. 22q11.2 delesyonu ve COMT geninin yetersiz ekspresyonu hipotezinin DEHB ve ÖÖG etiyolojisindeki yeri gelecekte yapılacak araştırma konuları arasında yer alabilir. Olgu örneğimizde olduğu gibi parsiyel DGS tanısı ile takipli iken okul çağı döneminde DEHB ve ÖÖB tanıları konulan olguların bildirileri gelecekteki bilimsel araştırmaların hipotezlerinin oluşumuna katkıda bulunabilir. Ayrıca DEHB ve ÖÖB tanılı olgularda DGS sıklığının taranması ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılması konuyu daha iyi anlamamız için katkı sağlayabilir. Gelecekte DGS ile DEHB ve ÖÖB arasındaki nedensel ilişkinin geniş örneklemli prospektif olarak planlanmış kohort çalışmaları ile incelenmesi, DEHB ve ÖÖB etyopatogenezinin daha iyi anlaşılması, DGS ile takipli olgular için DEHB ve ÖÖB açısından koruyucu önlemlerin alınması, erken tanı konulması ve tedavilerine başlanması, potansiyel okul başarısızlıkların azaltılması açısından önem taşımaktadır.

Gerek özel eğitime erken başlamanın gerekse farmakoterapi uygulamalarının DEHB ve ÖÖB tedavisinde olguların ve ailelerinin yaşam kalitesini arttırmada olumlu etkileri olduğu bilinmektedir.

Bu nedenle olgumuzda da görüldüğü gibi DGS ile takip edilen olgularda dikkat sorunları ve öğrenme zorlukları varlığında çocuk psikiyatrisi değerlendirilmesi önem taşımaktadır. DGS, çok çeşitli klinik tablolar ile ortaya çıkabilmektedir. Tanı konulduktan sonra hastaların düzenli bir şekilde her yıl sistemik muayene edilmeleri ve yaş aralığına göre sık görülen sorunlar açısından ayrıntılı incelemeleri gerekir. Çeşitli klinik tablo ve fenotiplerle karşımıza çıkan bu hastaların her biri için uygun tedavi planı multidisipliner olarak geliştirilmelidir. Pediatrist, genetik, kardiyoloji, kulak burun boğaz,

endokrinoloji, psikiyatri bilim dalları ile aile arasında sağlanacak iletişim, çocukluktan ileri yaşlara kadar karşılaşılabilecek önemli sorunlara odaklanılarak değerlendirme ve takip için en uygun önerilerin sunulmasına imkân sağlayacaktır.

Yazışma adresi: Dr.Sabiha Duygu Tunas. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Psikiyatrisi Kliniği, st.duygu@hotmail.com

### KAYNAKLAR

- Antshel KM, Fremont W, Roizen NJ ve ark. (2006) ADHD, major depressive disorder, and simple phobias are prevalent psychiatric conditions in youth with velocardiofacial syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45: 596-603.
- Feinstein C, Eliez S, Blasey C, Reiss AL (2002) Psychiatric disorders and behavioral problems in children with velocardiofacial syndrome: usefulness as phenotypic indicators of schizophrenia risk. *Biol Psychiatry*, 15: 312-318.
- Gothelf D, Presburger G, Levy D et al. (2004) Genetic, developmental, and physical factors associated with attention deficit hyperactivity disorder in patients with velocardiofacial syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 126: 116-121.
- Hetchman L (2004). Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (Çev. Abay E). *Klinik Psikiyatri Kitabı*. Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri, s.519-23.
- Huang RY, Shapiro NL (2000) Structural Airway Anomalies in Patients with Di-George Syndrome. *Am J Otolaryngol*, 21: 326-330.
- McDonald-McGinn DM, Sullivan KE (2011). Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine*, 90: 1-18.
- Moss EM, Batshaw ML, Solot CB et al. (1999) Psychoeducational profile of the 22q11 microdeletion: a complex pattern. *J Pediatr*, 134: 193-198.
- Murphy KC, Jones LA, Owen MJ (1999) High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 56: 940-945.
- Rezaei N, Notarangelo L, Aghamohammadi A (2008) *Di George Syndrome. Primary Immunodeficiency Diseases*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, p.258-62.
- Selikowitz M (1993) *Dyslexia and Other Learning Difficulties. The Facts*. Oxford University Press, New York.
- Shprintzen RJ (2008) Velo-cardio-facial syndrome: 30 Years of study. *Dev Disabil Res Rev*, 14: 3-10.
- Shprintzen RJ (2005) Velo-cardio-facial syndrome. In: *Management of Genetic Syndromes*, 2nd ed, Cassidy SB, Allanson J (eds). New York: Wiley, p.615-632
- Shprintzen RJ (2000) Velo-cardio-facial syndrome: a distinctive behavioral phenotype. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 6: 142-147.
- Shprintzen RJ, Goldberg R, Golding-Kushner KJ, Marion RW (1992) Late-onset psychosis in the velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet*, 42: 141-142.
- Swillen A, Vogels A, Devriendt K, Fryns JP (2000) Chromosome 22q11 deletion syndrome: update and review of the clinical features, cognitive-behavioral spectrum, and psychiatric complications. *Am J Med Genet*, 97: 128-135.
- Swillen A, Vandeputte L, Cracco J et al. (1999) Neuropsychological, learning and psychosocial profile of primary school aged children with the velo-cardio-facial syndrome (22q11 deletion): evidence for a nonverbal learning disability? *J Child Neurol*, 5: 230-241.
- Swillen A, Devriendt K, Legius E et al. (1997) Intelligence and psychosocial adjustment in velocardiofacial syndrome: a study of 37 children and adolescents with VCFS. *J Med Genet*, 34: 453-458.
- Tobias E, Morrison N, Whiteford ML, Tolmie JL (1999) Towards earlier diagnosis of 22q11 deletions. *Arch Dis Child*, 81: 513-514.
- Van Vliet EI, van Ouwkerk BM (2009) Hypocalcaemia as presenting symptom of velocardiofacial syndrome. *Neth J Med*, 67: 105-6.
- Vogels A, Verhoeven WMA, Tuinier S et al. (2002) The psychopathological phenotype of velo-cardio-facial syndrome. *Ann Genet*, 45: 89-95.
- Yu S, Graf WD, Shprintzen RJ. Genomic disorders on chromosome 22. *Curr Opin Pediatr*, 24: 665-71.