

Rett Sendromunda Duygu, Davranış ve Depresyon

Sarojini Budden MD, FRCP C, FAAP

Oregon Sağlık ve Bilim Üniversitesi, Pediatrik Gelişim ve Rehabilitasyon Programı, Legacy Emanuel Çocuk Hastanesi Portland, Oregon, USA

Rett Sendromu MECP2 mutasyonundan kaynaklı nöro-gelişimsel ve davranışsal bir bozukluktur. MECP2 mutasyonları FXYP-1 gibi diğer gen ifadelerinin düzenlenmesi diğer genlerin transkripsiyonlarının kısıtlanmasına sebep olur. Nöromatürasyon üzerinde zayıf beyin büyümesi ve beyin sapının olgunlaşmamasına yol açan doğrudan bir etki belirtilmiştir. Bu etkiler, kortikal ve otonomik bozukluklara neden olan ve beyin olgunlaşması üzerinde belirgin bir etkiye sahip olan nöroanatomik, fizyolojik, biyokimyasal ve hormonal anormallikleri açıklama getirmektedir. Ebeveynlerin, hekimlerin, terapistlerin ve öğretmenlerin bu değişiklikler ve bunun Rett sendromlu bireylerin duygu ve davranış üzerindeki etkisi hakkında iyi bilgilendirilmeleri önemlidir.

Rett Sendromuyla büyüyen çocukta duygu ve davranışlar değişmekte ve gelişmektedir. Yaşta diğer bebeklerden daha fazla uyuyan, süt emişi zayıf cew ağlaması zayıf bir bebekken ebeveynler, edinilmiş mırıldanma veya konuşma kaybını, ardından el becerilerinin kullanımının azaldığını ve parmaklarını ovmak ve sıkmak ve ellerini çırpma gibi basmakalıpların başlangıcını bildirirler. Gözlerin sık sık ve aralıklarla dönderilmesi (şaşlık/göz kayması), sinirlilik, saç çekme, ısırma veya vurma ve çılgık eşlik eden hiperaktivite ardından hızlı bir şekilde rahatlama ve parmak ucu yürüyüşü bu dönemde oluşur.

Uyku bozuklukları kısa süreli gülme veya çılgık ile eşlik eder ve nefes alma sorunları daha belirgin hale gelir. Bazılarında nefes tutma ve nefes yutma/karnını şişirme eğilimi görülür.

Daha büyük çocuklar sıkıntılarını bakışlarının yoğunluğunu arttırarak, yüksek sesle inleyerek ve sıkıntısını işaret eden çılgıklarla gösterir. Ergen Rett'lilerde huysuzluk, uykusuzluk, iştahsızlık, kilo kaybı ilgi azalması ve açıklanamayan ağlama nöbetleri muhtemel depresyon belirtileridir.

Mutasyona uğratılmış denet farelerinde yapılan araştırmalar duygu, davranış bağlanma, kaygı ve stres yanıtlarından sorumlu bölgeler olan amigdala, hipokampus, striatum ve hipotalamus gibi belirli bölgelerde ve toplam beyin hacminde %25 azalma olduğunu göstermiştir. Norepinefrin, dopamin ve daha spesifik olarak serotonin bu bölgelerde önemli bir rol oynar ve muhtemelen duygusal ve davranışsal değişiklikleri açıklar. Küçük çocuklarda laktat, piruvat ve alanin'in geçici olarak yükselmesine, düşük seviyelerde karnitin ile metabolik stres çözülmekte ancak artmış glutamin düzeylerinin beyin omurilik sıvısında devam ettiğini düşündürmektedir.

Duygusal ve davranışsal bozuklukların biyolojik temelleri muhtemelen genetik mutasyonlara sekonder mono-aminerjik sistemlerde işlev bozukluklarından kaynaklanır ve yaşla ilişkilidir. Nöropatolojik çalışmalar, nöronların olgunlaşmamışlığını yansıtan beyin sapında serotonin tip I ve II reseptörlerinin yüksek bağlanmasını göstermiştir. Beynin kortikal ve subkortikal bölgelerindeki sinapslardaki nörokimyasal değişiklikler ve sinaptik fonksiyondaki değişiklikler, davranış bozuklukları için olası mekanizmaları daha da desteklemektedir.

Noradrenalin ve serotoninin hipofonksiyonu, 36 haftalık gebeliğe kadar erken dönemde mevcuttur ve bu durum bebeklerde ve küçük çocuklarda görülen mevcudiyeti açıklayabilir. Erken davranış değişiklikleri uyku bozuklukları, ağlama, sinirlilik, ardından sosyal çekilme ve Dil ve el kullanımı kaybı ile değiştirilir. Daha sonra, çılgık, saç çekme, ısırma, vurma, ileri geri sallanma, anksiyete, dikkatsizlik ve hiperaktivite gibi yıkıcı davranışlar 5 ila 10 yaşındaki Rett'li bireylerde

rapor edilir. Bu davranış, erken çocukluk döneminde artmış glutamat düzeylerinden de kaynaklanabilir.

Kortizol düzeylerinin anksiyete ve strese yükseldiği ve kortikotropin salgı faktörünün (CRF) yükseldiği de Rett'li fare deneylerinde gösterilmiştir.

B-endorfinlerin yüksek seviyeleri ve yaşla birlikte biyojenik aminlerin azalan seviyeleri gibi diğer nörotransmitter anormallikleri, Rett Sendromu davranış bozukluklarının biyolojik temelini daha da desteklemektedir.

Bozulmuş otonom sinir sisteminin neden olabileceği davranış bozukları arasında solunum bozuklukları, ajitasyon, panik benzeri ataklar, düzensiz uyarılma ve uyku, ruh hali değişiklikleri, aralıklı şaşılık, titreme, miyoklonik bozukluklar, anormal motor aktiviteleri, gastrointestinal disfonksiyon, vazomotor değişiklikler, kardiyak düzensizlikler ve kan basıncı dalgalanması bulunabilir.

Bozulmuş otonom sinir sisteminin neden olduğu davranışlar nöbetler, dış problemleri, kulak enfeksiyonları, gastrointestinal reflü, kabızlık, safra taşları, böbrek taşları, kemik kırıkları, geceleri distonik spazmlar, adet rahatsızlığı, yumurtalık kistleri, uyku apnesi ve gündüz uykusu gibi tıbbi durumlara yol açabilir. Klinisyenler bu ve benzeri belirtileri tedavi etmeden önce kaynağını tespit edebilecek doğru tanıyı koymak için dikkatli olmalıdır.

Olgunlaşan kızlarda, depresyonun uykusuzluk öyküsü, iştahsızlık, kilo kaybı ve önceden zevk aldıkları faaliyetlere ilgisizliğe bağlı olduğundan şüphelenilmektedir. Her ne kadar açıklanamayan ağlama, hüznün ve yalnızlık duyguları için diğer nedenler okuldaki değişiklikler, bakıcı değişikliği, sosyal temasların kaybolmasından ve okuldaki akranlardan kaynaklansa da, bazen ajitasyon ve olumsuz tepkiler günlük rutinin değişmesi ve fark edilmemiş taciz/suiistimal kaynaklı da olabilir.

İletişim programlarını ya da araçlarını (AAC) kullanan bazı bireyler, ailelerine veya bakıcılarına duygularını ve hislerini anlamalarında yardımcı olabilir. Bilgili bir ekip, bu sorunları aile, bakıcı ve okul, rehabilitasyon yada etkinlik merkezindeki personel ile en etkili şekilde ele almada yardımcı olabilir ve bireyin hayatında önemli bir fark yaratabilir.

Duyguların yönetimi, sadece duygu ve davranışı etkileyen bilinen nöro-fizyolojik değişiklikleri değil, aynı zamanda bu davranışları ağırlaştıran altta yatan tıbbi koşulların olup olmadığını belirleyen ve uygun şekilde tedavi eden klinisyene ilave imkanlardır.

İlaçlar kullanımından önce tıbbi olmayan tedavi ve davranış tekniklerini denemek önemlidir.

Deneyim, invaziv olmayan müdahalelerin etkili olabileceğini göstermiştir. Sık aralıklarla verilen atıştırma, yumuşak müzik veya favori bir video izlenmesi, derin basınç masajı, sıcak banyolar veya su terapisi, salıncaklar veya duyu entegrasyon müdahaleleri seçimleri kendisinin yapmasına izin verecek yöntemler kullanmak ve dirsek veya el atellerini kullanmak yararlı olabilir. Genellikle aktiviteyi değiştirmek ve kızlara okulda koridorda yürümek ya da kısa bir yürüyüş yapmak gibi rutinde olmayan bir mola vermek etkili olabilir. Ebeveynler, etkili olan faaliyetlerin belirlenmesinde harika kaynaklardır. Aynı zamanda klinisyen ya da terapistin doğru tanı ve müdahalelere yöneltmede önemli ayrıntıları verebilirler. Belirli bir ortam veya aktivite istenmeyen davranışları tetiklerse, basitçe yönetilir, ancak bu bilgi her zaman mevcut olmayabilir ve tanımlanması zor olabilir.

Okullarda uygulanan Uygulamalı Davranış Analizi (ABA) ileri yaşta olan Rett'li bireylerde göz teması ile kurulacak iletişimin iletişimi artırma ve istenmeyen davranışları değiştirmede etkili olduğunu göstermektedir. Bu iletişim yöntemi oldukça zaman alıcı olup, sıklıkla okullarda uygulanmaktadır. Birçok aile bu yöntemi kolaylıkla benimseyecek ve uygulayabilecektir.

Rett'li bireyde depresyon yönetilirken, hekim, ailenin ihtiyaçlarının ve ebeveynlerin birisinde ya da çok daha yaygın olduğu şekilde, her ikisinde birden mevcut depresyon olup olmadığına karşı uyanık olmalıdır

İlaç kullanımı için hipotez. Beyindeki katekolaminlerin azalmasının, Rett Sendromunda ruh hali ve davranış değişikliklerinden sorumlu olan anormal sinaptik fonksiyon ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Bu, merkezi sinaptik bölgelerde serotonin ve norepinefrin arttıran ilaçlarla değiştirilebilir.

Çeşitli ilaçlar bu amaçla kullanılabilir, örneğin:

1. Kendi kendine zarar verme davranışı için ve ayrıca uykuya da yardımcı olabilen nöroleptikler, örneğin:
Klonidin, Risperadal, Seroquel, Geodon Abilify, Orap, Zyprexa.
2. Antropoitler, örneğin: Naltrezone (Trexane or Rivia)
3. Duyusal durum sabitleyicileri, örneğin: Tegretol, Depakote
4. Antidepresanlar, örneğin: SSRI (Serotonin Geri Alım İnhibitörleri) Respiradon, Celexa, Prozac
SNRI (Serotonin Norepinefrin İnhibitörleri) örn. Effexor
5. Anxiolytic'ler, örneğin: Serotonin 1 A agonist
Buspirone, Atarax
Benzodiazapines, Xanax, Tranxene, Valium (Diazepam) Ativan (Lorazepam)
6. Tekrar eden obsesif davranışlar için, örneğin: Prozac (Fluoxetine) Luvox (Fluoxamine), Celexa (Citlopram), Zoloft (sertraline), Escatalopram (Lexapro)

Ebeveynleri ekip üyeleri olarak içeren bir ekip yaklaşımı, kapsamlı tedavi ve yönetimi kolaylaştırmakta çok etkilidir ve mümkün olduğunca optimal bir yönetim şekli olarak kurulmalıdır.