

# Dikkat Eksikliği-Hiperaktivite Bozukluğu Belirtileri Gösteren İki Frajil -X Sendromu Olgusunda Metilfenidat Tedavisi

Dr. Meltem Kora<sup>1</sup>, Dr. Behiye Alyanak<sup>1</sup>, Dr. Nahit Motavallı Mukaddes<sup>2</sup>

## ÖZET:

DİKKAT EKSİKLİĞİ-HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU BELİRTİLERİ GÖSTEREN İKİ FRAJİL - X SENDROMU OLGUSUNDA METİLFENİDAT TEDAVİSİ

Frajil X sendromu zeka geriliği sendromları içinde özellikle eşlik eden, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) belirtileri ve otistik bulgular ile çocuk ve ergen psikiyatrisinde genetik-davranış ilişkileri bakımından dikkat çeken bir bozukluktur. Bozukluğu gösteren çocukların tedavisinde daha çok eğitsel yöntemlere ağırlık verilmişse de hiperaktivite ve otistik belirtilerin ilaç tedavisi ile ele alınması önemli olabilir. Sunduğumuz olgulara hiperaktivite belirtileri için metilfenidat uygulanmış ve her iki hastanın belirtilerinde belirgin düzelmeler olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle metilfenidat tedavisinin Frajil X sendromu olgularında tercih edilmesi düşünülmelidir.

**Anahtar sözcükler:** frajil X sendromu, dikkat eksikliği/ hiperaktivite bozukluğu (DEHB), metilfenidat.

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1999; 9:170-172.

## SUMMARY:

METHYLPHENIDATE TREATMENT IN TWO CASES WITH FRAGILE-X SYNDROME WHO EXHIBITED

Attention Deficit -Hyperactivity Disorder (ADHD) Symptoms Fragile X syndrome is an intriguing syndrome of mental retardation with accompanying attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) and autistic features, and can be viewed as a model that bridges genetics with behavior. Although it has been argued that educational therapies are the main interventions in these children, the accompanying ADHD and autistic features sometimes necessitate pharmacotherapy. The cases presented here both had fragile X syndrome and their ADHD symptoms responded well to methylphenidate treatment. It is therefore recommended to use methylphenidate as an adjunctive treatment in fragile X syndrome.

**Key words:** fragile X syndrome, attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD), methylphenidate.

Bull Clin Psychopharmacol 1999; 9:170-172.

Frajil X sendromu kalıtsal zeka geriliğinin bugüne kadar tanımlanmış en sık nedenidir. Bu sendrom; cinsiyet kromozomlarından olan X kromozomunun anormal timidin metabolizması bulunan ortamlarda kültüre edildiğinde; Xq27.3 bölgesinde kırılmalılık gösterdiği bir kromozom anomalisidir (1). Eşlik eden dismorfik bulgular, baş dokusu anormallikleri, hastaların % 23 kadarmda birlikte bulunabilen epilepsi, dil kullanımının özgün özellikleri, hiperaktivite ile pek çok olgudaki sosyal çekingenlik ve göz temasından kaçınma gibi otistik bulgular sendromu yaygın gelişimsel bozukluk ve zeka geriliği birlikteliği için önemli bir noktaya getirmektedir (1,2). Otizm ile ilişkisinin birlikte bulunan zeka geriliği nedeniyle kurulabileceği söylenmektedir. Hiperaktivite yakınmasının pek çok frajil X olgusunun temel özelliği olmasına karşın konuyla ilgili sistematik çalışmaların yetersizliği tartışılmaktadır. Özellikle hiperaktivite yakınması için metilfenidat, folik asit ve trankilizanların kullanımının yararlı olduğunu

söyleyen anekdotal yazılara rastlanmaktaysa da bu alanda yapılmış kontrollü çalışmalar yetersizdir (1). Bu yazıda çeşitli özellikleri ile Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalına başvurmuş ve yoğun hiperaktivite, dürtüsellik ve dikkat sorunları ile eşlik eden otistik belirtileri nedeniyle Otistik ve Psikotik Bozukluklar ile Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu birimlerince yapılan ayrıntılı değerlendirme ve incelemelerde frajil X sendromu tanısı konarak metilfenidat tedavisi başlanan iki hastanın sunumu yapılacak ve tedavi sonucu gözlenen değişim tartışılacaktır.

**OLGU 1:** OB. 5 yaş 2 aylık erkek çocuk konuşma bozukluğu, aşırı hareketlilik, dikkatini sürdürmemeye duygularını ifade edememe, basmakalıp etkinliklerde bulunma, heyecanlandığında ellerini ve kollarını sallama, kendi kendine oynadığında anlamsız sesler çıkarma yakınmalarıyla ailesi tarafından getirildi. 28 yaşında ev hanımı bir anne ile 35 yaşında memur bir

<sup>1</sup>Çocuk Psikiyatrisi Uzmanı, <sup>2</sup>Çocuk Psikiyatrisi Doçenti, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa - İstanbul  
Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Meltem Kora İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa - İstanbul  
Tel: +90 (212) 534 00 00 (2151 ve 2197) Faks: +90 (216) 363 1779

babanın tek çocuğu idi. Anne Ailevi Akdeniz Ateşi nedeniyle kolşisin almakta iken planlamadan gebe kalmıştı. Gebelik boyunca karnı ağrıları olmuş ve bu nedenle zaman zaman değişik ilaçları da kullanmak zorunda kalmıştı. OB doğumun 20 gün gecikmesi nedeniyle sezaryen ile 4150 gr doğmuştu. Doğum sonrasında bir sorun anlatılmıyordu. Üç ay anne sütü ile beslenen bebeğin psikomotor gelişiminde gecikmeler tanımlanıyordu. 20 aylıkken yürümeye başladığı söylenen OB 4 yaşında konuşmaya başlamış, telaffuz sorunları ve hızlı konuşma biçimi sergilemiş. Önemli bir tıbbi hastalık öyküsü bulunmamaktaydı. Huzursuz bir bebeklik dönemi geçirdiği, konuşmaya başladığı ilk andan itibaren tekrarlayarak ve anlaşılabilir biçimde konuştuğu, dönen cisimlere ilgi gösterdiği, heyecanlandığında ellerini çırpıtığı, insanlarla kolay ilişki kurmadığı, göz temasından ve değişikliklerden kaçındığı, pütürlü yiyecekleri yutamadığı, aşırı hareketli, dikkatsiz ve etrafında olup bitenlere ilgisiz olduğu için aile kliniğimize başvurmuştu. Psikiyatrik değerlendirmelerde göz temasının olmadığı, anlaşılabilir kelimelerle konuştuğu, sorulara yanıt vermeye çalışmakla birlikte anlamsız sözcüklerle karşılık verdiği, ekolalisinin olduğu, dikkat sorunları ve aşırı hareketlilik sergilediği saptandı. Psikometrik değerlendirmesinde zeka bölümü 58 (Stanford-Binet Zeka Ölçeği) olarak bulundu. Yapılan EEG normal sınırlar içinde bulundu; biyokimyasal ve kardiyolojik tetkikleri normaldi. Yapılan kromozom tetkikinde X kromozomunda frajilite saptandı. Hasta yaygın gelişimsel bozukluk (başka türlü adlandırılmayan), hafif derecede zeka geriliği frajil X sendromu ve DEHB belirtileri tanılarıyla metilfenidat 10 mg/gün ve eğitsel tedaviye alındı. Metilfenidat tedavisi almaya başlamasından bir ay sonra yapılan değerlendirmede hareketliliği, dikkatini sürdürmemesi gibi yakınmaları belirgin olarak azalmış ve konuşması daha anlaşılabilir hale gelmişti. Özellikle tek sözcüklerle karşılık verebileceği soruları cevaplandırırken daha rahat olduğu ve ekolalisinin ortadan kalktığı izlendi. Sosyal ilişkilerde kısıtlılık devam etmekle birlikte, özellikle hareketliliğinin azalmasıyla sosyal izolasyonu ortadan kalktı. Yuvaya gitmeye başlayan OB altı ay gibi kısa bir sürede belirgin bir şekilde düzeldi; gözlenen basmakalıp hareketleri azaldı ve daha anlaşılabilir hale geldi. Metilfenidat kullanımına ait herhangi bir yan etki ortaya çıkmadı.

**OLGU 2:** BD, 6 yaş 8 aylık erkek çocuk. Aşırı

hareketlilik, sinirlilik, etrafındakilere vurma ve saldırma, konuşma yetersizliği ve konuşurken bazı heceleri tekrarlama yakınmalarıyla kliniğimize getirildi. 28 yaşında ev hanımı bir anne ile 33 yaşında memur bir babanın iki çocuğundan ilki olarak dünyaya gelmişti. Üç aylık bir kız kardeşi daha olan BD'nin anne ve babası birinci dereceden akraba evliliği yapmışlardı. İstenen bir gebelik sonucu bebek, annenin pelvik uyumsuzluk nedeniyle sezaryen doğum ve 10 gün gecikme ile 3350 gr. olarak dünyaya gelmiştir. Doğum sonrasında herhangi bir sorun anlatılmadı. 18 ay anne sütü alan BD 11 aylıkken yürümeye, 15 aylıkken tek kelimelerle konuşmaya başlamıştı. Tıbbi bir hastalık öyküsü anlatılmamaktaydı. Bebekliğinden itibaren aşırı hareketli ve huzursuz olduğu, hiçbir şeye dikkatini veremediği, insanlarla paylaşımının iyi olmadığı, nedensiz yere aniden çılgınlık attığı, tek kelimelerle ve yuvarlayarak konuştuğu, sorulara anlamsız yanıtlar verdiği, bazı sözcükleri tekrar ettiği, kendi kendine zıpladığı, çok sinirlendiğinde ellerini ısıracağı ve etrafındakilere ani vurmalarının olduğu bildirildi. Psikiyatrik görüşmelerde de kısıtlı ilişki kurma biçimi, aşırı hareketli olması, eşyalarla çok kısa süre ilgilenmesi, bazı sözcükleri yinelemesi, eşyaları aniden saldırması ve kısa süreli dikkati belirgindi. Bununla birlikte göz teması kurmakta ve uygun bir duygulanım sergilemekteydi.

Hastanın zeka bölümü (Stanford-Binet Zeka Ölçeği) 62 olarak bulundu. Çekilen EEG, biyokimyasal ve kardiyolojik tetkikleri normaldi. Yapılan genetik incelemede frajil X sendromu tanısı kondu. Hafif derecede zeka geriliği, frajil X sendromu, yaygın gelişimsel bozukluk (başka türlü adlandırılmayan) ve DEHB tanılarıyla izlenen BD için tedavide öncelikle basmakalıp hareketler, saldırganlık ve aşırı hareketliliğin kontrolü hedeflendi. İlk başta 50 mg/gün dozda klomipramin tedavisi ile sinirlilik kontrol altına alınsa da hareketlilik, saldırganlık ve basmakalıp hareketlerde değişiklik gözlenmedi. Bunun üzerine tedavi metilfenidat 15 mg/gün şekilde değiştirildi. BD'nin hareketliliği, dikkat sürdürme güçlükleri belirgin olarak, basmakalıp hareketleri ve sinirlilik yakınması da oldukça azaldı. Dikkatinin ve toplumsal davranım alanlarının düzelmesi ile birlikte iletişim alanında da düzelmeler ve toplumsal davranım alanlarının düzelmesi ile birlikte iletişim alanında düzelmeler görüldü.

Metilfenidat kullanımını iyi tolere edildi; ilaç kullanımına ait bir yan etki gözlenmedi.

**Tartışma:** Frajil X sendromu kalıtsal zeka geriliğinin en sık nedeni olarak belirgin yüz özellikleri, makroorşidizm, bilişsel ve dil bozuklukları ile dikkat eksikliği bozukluğu ve infantil otizm belirtileri içermesi ile tanımlanan bir bozukluktur (3). Tedavi temel olarak mesleki terapiyi, dil ve konuşma tedavisini ve özel eğitsel tedaviyi kapsasa da farmakolojik tedavi de olanaklar içindedir. Bu alanda folik asitle ilgili anekdotal çalışmaların yanında sınırlı sayıda kontrollü çalışmalar bulunmakta ve folik asidin davranış sorunlarını düzeltmede olumlu bulunduğu bildirilmektedir (4). FrajilX kromozomu olan kızlarda metilfenidat ya da dekstroamfetamin kullanımının değerlendirildiği 9 denekli bir çalışmada hastaların üçte ikisinde anne-baba ve öğretmen değerlendirmeleriyle hareketlilik ve dürtüsellik sorunlarının hafiflediği de bildirilmiştir (5). Zeka geriliği sendromları içinde frajil X sendromunda %100 ile %75 arasında değişen oranlarda DEHB belirtileri izlendiği bildirildiğinden psikostimulanların bu grup çocuklarda etkili olduğu az sayıda kontrollü çalışmayla da bildirilmiştir (6,7). Otistik belirtileri olan çocuklarda psikostimulan kullanımının kontrendike olduğunu bildiren çalışmalar olsa da aşırı

hareketlilik yakınması bulunan otistik tablolarda da metilfenidatın semptomatik iyileşme meydana getirdiği saptandığından ister otistik belirtileri olsun ister olmasın aşırı hareketlilik yakınmaları için metilfenidat tercih edilmeye başlanmıştır (8).

Frajil X ile otizm arasındaki genetik ilişki pek çok yönüyle araştırılmayı beklemektedir (9,10). Ayrıca bu sendromu sergileyenlerde görülen hiperaktivite gibi semptomların anlamı ve diğer nörokognitif belirtiler ile yaygın gelişimsel bozukluklar ve DEHB arasındaki kesişme noktaları hala tartışmalı konular olsa da gerek etioloji gerekse tedavi ilkeleri bakımından bu noktalar ileri araştırmaları beklemektedir. Bu bakış ile kapsadığı belirti profillerindeki kimi farklara karşın hastalarımızda kullandığımız metilfenidat tedavisinin aşırı hareketlilik yakınmalarını ortadan kaldırdığını, buna bağlı olarak da basmakalıp hareketler, sosyal uyum ve iletişim alanlarında olumlu değişiklikler ortaya çıkardığını gözlemiş bulunmaktayız. Aşırı hareketlilik yakınmaları ile izlenen frajil X sendromu olgularında metilfenidat tedavisi klinikte olumlu sonuçlar verebilecek bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

#### Kaynaklar:

1. Bolton p, Holland A. Chromosomal abnormalities. In: Rutter M, Taylor E, Hersov L, editors. Child and Adolescent Psychiatry, Modern Approaches. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science, 1994: 152-71
2. Flint J, Yule W. Behavioral phenotypes. In: Rutter M, Taylor E, Hersov L, editors. Child and Adolescent Psychiatry, Modern Approaches. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science, 1994: 666-87
3. Bregman JD, Dykens E, Watson M, Ort SI, Leeckman JF. Fragile-X syndrome: variability of phenotypic expression. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1987; 26:463-71
4. Hagerman RJ, Jackson AW, Levitas A, Braden M, McBogg P, Kemmper M, et al. Oral folic acid versus placebo in the treatment of males with fragile X syndrome. Am J Med Genet 1986; 23:241-62
5. Hagerman RJ, Jackson C, Amiri K, Silverman AC, O'Connor R, Sobesky W. Girls with fragile X syndrome: physical and neurocognitive status and outcome. Pediatrics 1986; 89:395-400.
6. Wilens TE, Biederman J. Stimulanlar. In: Shaffer D, editor. Pediatrik Psikofarmakoloji. İstanbul: Bilimsel ve Teknik yayıncılık Vakfı, 1993: 247-87.
7. Hagerman RJ, Murphy MA, Wittenberg MD. A controlled trial of stimulant medication in children with the fragile X syndrome. Am J Med Genet 1988; 30:377-92.
8. Birmaher B, Quintana H, Greenhill LL. Methylphenidate treatment of hyperactive autistic children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1988; 27:248-51.
9. Hagerman RJ, Chudley AE, Knoll JH, Jackson AW, Kemper M, Ahmad R. Autism in fragile X females. Am J Med Genet 1986; 23:375-80.
10. Bailey A, Bolton P, Butler L, Le Couteur A, Murphy M, Scott S, et al. Prevalance of the fragile X anomaly among autistic twins and singletons. J Child Psychol Psychiat 1993; 34:673-88.