

Rett Sendromu: Klinik Özellikler ve Genetik Etiyoloji

Yrd. Doç. Dr. Şahbal ARAS*

RETT SENDROMU

Yaygın gelişimsel bozukluklar arasında yer alan Rett sendromu (RS) X'e bağlı dominant geçişli (Balmer ve ark. 2002), kızlarda görülen, ilerleyici nörogelişimsel bozukluktur (Skuse ve Kuntsi 2002). Rett sendromu ilk kez Avusturyalı pediyatrist Andreas Rett tarafından 1966'da "çocuklukta beyin atrofi" olarak tanımlanmıştır. Hagberg ve arkadaşlarının 1983'de "kızlarda otizm, demans, ataksi, amaçlı el kullanımı kaybı ile giden ilerleyici bozukluk" olarak Rett sendromunu yayımlamasından sonra bozukluk İngilizce literatürde dikkati çekmiştir (Dunn 2001).

Epidemiyoloji

RS prevalansı, 10-15 bin kızda 1'dir. Fenilketonüriden daha yaygın görülen bu bozukluk (Dunn 2001), kızlarda ileri derecede ağır mental retardasyonun Down sendromundan sonra en sık ikinci nedenidir. RS neredeyse tamamen kızlarda (Ellaway ve Christodoulou 1999); her kıtada ve her ırkta görülmektedir (Kerr 2002).

Tanı ve Klinik Özellikler

RS tanısı klinik özelliklere ve tanısal kriterlere göre

konur (Tablo 1). Normal prenatal ve perinatal dönem ve ilk 5-6 ay boyunca normal gelişim ve doğumda normal olan baş çevresi ile birlikte çoğu kez mikrosefaliye yol açacak şekilde baş çevresi büyümesinin durması tanı için esaslardır. Amaçlı el hareketleri, vokalizasyon ve iletişim becerileri gibi kazanılmış olan beceriler 3 ay- 3 yaş arasında kaybolur. Amaçlı el hareketlerinin kaybını RS için tipik olan yoğun, sürekli, stereotipik el hareketleri izler. Bu hareketler yılankavi bükmeleler, el yıkama, kanat çırpma, el çırpma, okşama, hap yuvarlama şeklinde uyanıkken olan el otomatizmaları şeklindedir. Spazmodik gövde ataksisi veya yürüyüş ataksisi vardır. Destekleyici tanısal kriterler arasında; spastisite, periferik vazomotor bozukluk, skolyoz ve büyüme geriliği de yer almaktadır (Ellaway ve Christodoulou 1999).

Rett Sendromu Tanısal Çalışma Grubu'nun oluşturduğu tanısal kriterler günümüzde geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda, tanı kriterleri arasında yer almayan korku/anksiyete, çılgılık atma, gece ağlama ve gülme, tekrarlayıcı ağız/dil hareketleri ve yüzde grimas (diş gösterme şeklinde ağız ve mimik hareketleri) gibi belirtiler RS için ek kriter olarak önerilmektedir (Mount ve ark. 2002a).

Hagberg bozukluğun "forme fruste", "geç regresyon", "konjenital başlangıç", "korunmuş konuşma", "erkek", "erken nöbet" gibi varyantlarını tanım-

* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı, İZMİR

Tablo 1. Rett sendromu için tanı kriterleri (The Rett Syndrome Diagnostic Working Group 1988)**Gerekli kriterler**

- * Normal prenatal ve perinatal dönem
 - İlk 5-6 ayda normal aralıkta gelişimsel ilerleme
 - Doğumda normal baş çevresi, sonradan azalma
 - Kazanılmış becerilerin azalması veya kaybı (6 ay-3 yaş arası başlangıç)
 - Amaçlı el kullanımı
 - Vokalizasyon veya konuşma (sözcükler)
- * Gelişimde belirgin gecikme
- * El stereotipilerinin ortaya çıkışı
- * Yürüyüş ve gövde apraksisi (4 yaşla birlikte)

Destekleyici kriterler

- * Solunum disfonksiyonu
 - Uyanırken periyodik apne
 - Aralıklı hiperventilasyon
 - Nefesini tutma
 - Zorla hava veya tükürük çıkarma
- * EEG anormallikleri
 - İntermittan ritmik aktivite (3-5 Hz) ile birlikte yavaş dalga zemini
 - Klinik nöbetler olsun olmasın epileptiform deşarjlar
- * Spastisite, sonrasında kas harabiyeti ve distoni
- * Periferik motor bozukluk
- * Skolyoz
- * Büyüme geriliği
- * Hipotrofik, küçük, soğuk ayak

Dışlama kriterleri

- Mikrosefali ve büyüme geriliğinin doğum öncesi başladığı kanıtları
- Organomegali ve diğer depo hastalığı belirtileri
- Retinopati veya optik atrofi
- Tanınabilir metabolik ya da diğer nörodejeneratif bozukluk varlığı
- Ağır enfeksiyon ya da travmaya bağlı edinsel nörolojik bozukluk
- Tanının 2-5 yaşa kadar kesinleşmeden kalması

lamıştır (Bühler ve ark. 1999). Klasik Rett sendromu formunun dışında tanımlanan bu varyantlar, bazen klasik olguların olduğu ailelerde görülmektedir. Bu olguların patogenezinin klasik RS ile aynı

olup olmadığı bilinmemektedir (Ellaway ve Christodoulou 1999).

Bozukluğun doğal öyküsü dört evreye ayrılmaktadır:

I. Evre: Duraklama

6 ay-1.5 yaşındaki erken başlangıçlı duraklamanın olduğu bu evrede, gelişimsel durma, baş çevresi büyümesinde azalma, iletişim, göz teması ve oyun ilişkisinde azalma vardır (Dunn 2001). Baş büyümesinin yavaşlaması 2-4. aylarda başlar ve yaşamın 2-3. yıllarında çocuğun normal büyüme eğrisinin altına düşer (Ellaway ve Christodoulou 1999).

II. Evre: Bilişsel ve motor yıkımla gerileme

Değişiklikler akut veya sinsi olabilir ve bir nörodejeneratif bozukluktaki gibidir. Çoğunlukla geçici strabismus görülür (Ellaway ve Christodoulou 1999). Gelişimsel bozulma, otistik özellikler ve stereotipiler, konuşma kaybı, el bükmeyle birlikte el becerileri kaybı, ağır demans, apraksi ve ataksi ve uyanırken hiperventilasyonla birlikte düzensiz solunum vardır. Bu evrede nöbetler başlayabilir (Dunn 2001).

Kızların yaklaşık %75'inde solunum anormallikleri görülür. Hava yutma ve siyanotik ataklar bu bozukluğa özgüdür ve nöbetlerle karıştırılabilir (Ellaway ve Christodoulou 1999). Uykuda solunumun çoğunlukla normal oluşu, RS'li hastalarda beyin sapı solunum kontrolünün normal olduğunu düşündürmektedir. Uyanıklıktaki bozuk solunumun, solunum üzerindeki kortikal etkenlerden kaynaklandığı ileri sürülmektedir (Marcus ve ark. 1994).

3-5 yaşlarında "yavaş zemin aktivitesi, santral dikenler veya santral bölgede olağan dışı teta ritmi" şeklinde EEG anormallikleri ortaya çıkar (Ellaway ve Christodoulou 1999). Epileptiform bulgular III. evredeki olgularda %97 ve IV. evredeki olgularda %60 oranlarında bildirilmektedir (Dunn 2001). Nöronal uyarılabilirliğin göstergesi olan çeşitli tipte nöbetler 3-5 yaşlarında başlar (Ellaway ve Christodoulou 1999). Klasik olguların %75'inde en azından bir epileptik nöbet bildirilmiştir ve yaklaşık %50'sinde jeneralize veya fokal olabilen epileptik nöbetler sürer (Kerr 2002).

III. Evre: Kısmi iyileşme

Bu durağan evre okul öncesinden okul yıllarına

uzanır. Belirgin motor disfonksiyon ve spazmodik gövde ataksisi vardır (Dunn 2001). Üçüncü evredeki başlıca tanısal özellikler, önceki evrede başlayan tanı koydurucu stereotipik el hareketleri ve el kullanım zayıflığıdır. Kızlar interaktif oyuncaklarla oynama ya da çok basit komutlara uyma gibi minimal beceriler kazanabilirler (Ellaway ve Christodoulou 1999). Bununla birlikte gerileme dönemi sonrasında RS'li bireyler ileri derecede ağır bilişsel yetersizlik gösterirler; mental yaş 8 ayın altındadır ve 'istemli dönem öncesindeki' (pre-intentional) iletişim düzeyindedir (Mount ve ark. 2002).

Büyüme yetersizliği kızların %85-90'ında görülür ve yaşla birlikte kötüleşir (Ellaway ve Christodoulou 1999, Ellaway ve Christodoulou 1999). Beslenme zorlukları sıktır ve yaşla birlikte artar. Beslenme sorunlarında kas tonusu artışı, istemsiz hareketler, solunum düzensizlikleri ve iştah kaybı etkilidir. Sıklıkla bildirilen konstipasyon ve gastroösefageal reflü, genel otonomik işlev bozukluğu ile ilişkilidir (Kerr 2002).

IV. Evre: Bilişsel stabilite

Bu evrede bozukluk bir platoya ulaşır. Çoğu hastada solunum düzensizlikleri azalır. Bilişsel durum değişmeden kalır veya minimal iyileşme gösterir. Yaygın hipotoni, hastaların çoğunda belirgin rijidite ve distoniye dönüşür ve ilerleyici değişiklikler olur. Hastaların yaklaşık yarısında skolyoz oluşur (Ellaway ve Christodoulou 1999). Motor bozulmanın olduğu bu evrede, 15 yaşında kızların hareketliliği azalır ve çoğunlukla tekerlekli iskemleyle bağlanır. Sıklıkla gergin topuk tendonlarıyla birlikte paraparezi vardır. Ayak trofik ve siyanotik olabilir. Epilepsi seyrekleşir ve daha kolay kontrol edilir. Emosyonel temas iyileşebilir (Dunn 2001).

Yaşam süresi değişkendir ve ölüm yaşı 2 yaş - erişkinlik arasındadır. Ölümün üçte biri yaşamın ilk iki dekadında; çoğunlukla kardiyak ileti anormallikleri, akciğer enfeksiyonları ve kazalara bağlıdır (Ellaway ve Christodoulou 1999).

Ayrırcı tanı

Gerilemesi sürmekte olan küçük kızlarda değerlendirme güçtür. Tek anormal özellik gelişimsel gerileme olabilir. Bazı otistik davranışlar görülür.

Normal görünen çocuğun stabilizasyonu izleyerek gerilemesi ve ağır zihinsel ve fiziksel engelli hale gelmesi şeklindeki klinik tablonun ayrırcı tanısında yer alan bozukluklar (Ellaway ve Christodoulou 1999) aşağıda sunulmuştur (Tablo 2).

RS'li kızlardaki otizm benzeri davranışlar tanı karmaşasına yol açabilir (Skuse ve Kuntsi 2002). Yaşamın ikinci yılında belirgin bozulma gösterebilen otistik bozuklukta erkek/kız oranı 3/1'dir. Tanısal incelemelerde doğumsal metabolik defekt ve anoksi, iskemi veya travmaya bağlı beyin hasarı ayırt edilmelidir. İstenen manyetik rezonans görüntüleme belirgin kaudat nükleus başı, lentiform nükleus ve talamus beklenenden küçük olarak bulunabilir (Dunn 2001).

Nöropatoloji / Patoloji

RS'de beyin atrofisi dışında; hücre kaybı, enflamasyon, gliosis ya da nöronal migrasyon defekti gibi herhangi bir morfolojik değişiklik saptanmamıştır. Miyelinizasyon olur, fakat kortikal gelişim kusurludur. Nöronlar küçüktür ve bazı alanlarda dendritik dallanma azdır. Patolojik çalışmalar beyin ağırlığının ve boyutunun yaş eşleştirilmiş kontrole göre %12-34 daha az olduğunu göstermektedir (Ellaway ve Christodoulou 1999). Azalmanın en fazla olduğu bölgeler frontal lob, kaudat nükleus ve mezensefalondur (Dunn 2001). Maturasyon ve malformasyonun değişik evrelerinde olan bölgesel farklılıklar vardır. RS'de sadece gelişim durmaz, beyin gelişiminin kritik döneminde belli beyin bölgelerinde seçici değişiklikler oluşur (Armstrong 2001). Substantia nigranın zona compactası hipopigmentedir. Substantia nigrada bildirilen anormallikler RS'li hastalarda görülen distoni, rijidite ve bradikinezi gibi hareket bozukluklarıyla ilgili olabilir (Ellaway ve Christodoulou 1999).

PET çalışmalarında saptanan özellikle frontal lobda glikoz alımı artışının, sinapsta artmış glutamat döngüsü ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. Gelişmekte olan beyinde buna bağlı olarak oluşan nöroeksitotoksik hasar nöbetlere, davranışsal bozukluğa ve solunumsal düzensizliklere yol açabilir (Naidu ve ark. 2001). RS'sinde beyin glikoz metabolizmasının 1 yaşından küçük normal çocuklara benzer şekilde olması (Villemagne ve ark. 2002) ve 'toplam ve gündüz uykusunda yaşa uygun normal azalmayı göster-

Tablo 2. Rett sendromunun ayırıcı tanısında düşünülmeye gereken hastalıklar

İnfanıl spazm gibi epileptik sendromlar
Amino asit ya da organik asit metabolizma bozuklukları
Akut ya da kronik ansefalitler
Mitokondriyal hastalıklar
Lizozomal depo hastalıkları
Ataksik serebral palsi
Angelman Sendromu
Otizm
İşitme kaybı
Çocukluk psikozu

meme' şeklindeki immatür uyku şekli (Ellaway ve ark. 2001a) matürasyonel duraklamanın işaretleri arasında belirtilmektedir.

Nörokimyasal ve metabolik çalışmalar

Anormal hareketler, rijidite ve mental retardasyon şeklindeki klinik tablo RS'de nörotransmitter değişiklikleri olabileceğini düşündürmektedir. Beyin dokusu ve serebrospinal sıvıda değişmiş düzeylerde nörotransmitterler, biyojenik aminler, opioidler ve asetil kolin ya da bunların metabolitleri bildirilmiştir (Ellaway ve Christodoulou 1999). Beyin otopsi çalışmalarında noradrenalin, dopamin veya serotonin ve metabolitlerinin düzeylerinde düşmelerle birlikte, kortikal kolin asetil transferaz ve mikrotübül ilişkili proteinlerde (microtubule associated proteins) (MAP) azalma saptanmıştır. RS'de spinal sıvıda glutamat artarken, Substans P düşük bulunmuştur (Dunn 2001a).

Andreas Rett'in RS'de hiperamonyemi olduğuna ilişkin görüşleri artık önemini yitirmiştir (Kerr 2002). RS'li olguların az bir kısmında geçici ve değişken hiperamonyemi bildirilmektedir. RS'li kızlarda karbonhidrat metabolizmasında anormallikler bildirilmiştir; plazma laktat ve pirüvat düzeylerinde orta düzeyde yükselmeler, serebrospinal sıvıda laktat ve pirüvat düzeylerinde yükseklik saptanmıştır. RS'deki yüksek BOS laktat düzeylerinin hiperventilasyonla ilişkili olduğu bildirilmektedir (Ellaway ve Christodoulou 1999).

Genetik

Rett sendromlu monozigot (MZ) ikizlerdeki yüksek

konkordans oranı ve dizigot (DZ) ikizlerdeki diskordans nedeniyle genetik bir bozukluk akla gelmektedir (Ellaway ve Christodoulou 1999). Ailesel tekrarlama riski %1'den az olmakla birlikte (Leonard ve ark. 2000) bu oran şansa göre daha fazladır. Ailesel olgularda daha çok anne tarafından çeşitli düzeylerde bozukluk gösteren bireyler vardır. 'Her olguda sporadik, de novo bir mutasyonun olduğu, X'e bağlı dominant kalıtım ve erkekte öldürücü olma' önerilen kalıtım şeklidir. Genetik çalışmalarda RS ile ilişkili olan gene adım adım yaklaşılmıştır (Ellaway ve Christodoulou 1999) ve 1999'da Amir ve arkadaşları Rett bozukluğuyla MECP2 geninin ilişkisini saptamıştır (Dunn 2001). MECP2, methyl-CpG-binding protein 2'yi kodlayan gendir (Balmer ve ark. 2002). Mutasyon Xq28'de, uzun kolun telomerik bölgesinde gerçekleşir (Dunn 2001). Bu güne kadar ortaya çıkarılan mutasyonlar MECP2 geninin işlevinde tam değil kısmi kayba yol açmaktadır. Hücrelerin belli oranından fazlasında MECP2 işlevinin tam kaybı insan ve farelerin yaşamıyla bağdaşmaz (Takagi 2001). İlgili genin saptanmasından sonra RS olgularındaki bu genin mutasyon oranları ve mutasyon bölgeleriyle fenotip arasındaki ilişki yoğun bir şekilde araştırılmaya başlanmıştır (Monro's ve ark. 2001).

MECP2 mutasyonları sporadik klasik RS olgularının %75-90'ında ve ailesel olguların %50'sinde saptanmaktadır (Mount ve ark. 2002a, Shahbazian ve Zoghbia 2001). De novo ve nadir ailesel olgularda 100'den fazla farklı mutasyon gösterilmiştir (Kerr 2002) ve bunlar başlıca MECP2'nin methyl-CpG-binding ve transcriptional represyon bölgelerindedir (Buyse ve ark. 2000).

MECP2'nin kodladığı protein global transkripsiyonel sessizleştirici (transcriptional repressor) (Shastri 2001). RS'de erken postnatal dönemde sinapsları şekillendiren aksonal ve dendritik ayrındırma ve budama süreçlerini kontrol eden genetik programlar bozulur. MECP2 gibi bir transkripsiyonel sessizleştiricideki mutasyonun diğer genlerin uygunsuz artışına (up-regulation) yol açması olasıdır; ne var ki, bu artış başkalarını baskılayabilir. Eldeki veriler özellikle sinapsların presinaptik ve postsinaptik bileşenlerinin nöronal gelişiminde bozukluk olduğunu göstermektedir. MECP2'nin fizyolojik işlevinin fetal yaşamda süreci inhibe eden genleri sessizleştirerek, sinaps proli-

ferasyonunu kolaylaştırmak olabileceği düşünülmektedir (Johnston ve ark. 2001).

İki çift MZ ikiz RS için diskordan olduğu (Ellaway ve Christodoulou 1999) ve konkordan MZ ikiz çiftlerinin bazılarında klinik görünümün ikizler arasında farklı olduğu bildirilmiştir (Kerr 2002). RS'de genotip - fenotip uyumunun her zaman olmaması (Takagi 2001), klinik şiddetin oldukça değişken olması ve MECP2 mutasyonlarının farklı klinik durumlarda görülebilmesi, klinik tabloda mutasyonun tip ve pozisyonundan başka faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir (Shahbazian ve Zoghbia 2001, Singer ve Naidu 2001, Kerr 2002). Mutasyonlu X'in aktif olduğu hücrelerin oranı (Kerr 2002) ve kritik dokularda (özellikle beyin) aktif olup olmaması (Skuse ve Kuntsi 2002) klinik görünümü etkilemektedir. X kromozomunun etkisiz şekli ve somatik mozaizm, mutasyonlu X'in etkili olduğu hücre oranını değiştirebilmektedir (Kerr 2002). MECP2 geni için somatik mozaizmde hücrelerin bazılarında mutasyon saptanırken bazılarında bu genin normal kopyası vardır (Percy 2001). X kromozomunun etkisizleştirilmesi (inaktivasyon) embriyonik hücrelerin farklılaşması sırasında (diferansiyasyon) oluşan gelişimsel bir olaydır ve etkisizleştirme rasgele bir şekilde ve tüm dokularda yaklaşık yarı yarıya anneden veya babadan gelen X kromozomu aktif olacak şekilde gerçekleşmektedir. Bu nedenle RS olan olgularda, hücrelerin yaklaşık yarısında normal MECP2 geni aktifken yarısında mutasyona uğramış gen aktiftir. Bu etkisizleştirmede dağılımın belli bir kromozom lehine olması (skewing) veya hangi bölgede hangi allelin aktif olduğu klinik tabloyu şekillendirmektedir (Takagi 2001).

Başlangıç mutasyonunun ebeveynlerden birinde olduğu düşünülmektedir (Kerr 2002). Sporadik olguların %88'i babadan gelen MECP2'deki mutasyondan kaynaklanır. Ailesel RS olgularında ve erkeklerdeki mutasyonda anneden gelen X kromozomunda mutasyon vardır (Singer ve Naidu 2001). Klinefelter gibi normal bir X kromozomunun olduğu XXY karyotipindeki olgularda (Kerr 2002) ve somatik mozaizm durumunda RS'ye benzer klinik tablonun olduğu, yaşayan erkek olgular oluşur. Böylece erkeklerde öldürücü olması beklenen X'e bağlı dominant bozukluktaki (Clayton-Smith ve ark. 2000) MECP2 mutasyon-

ları farklı klinik görünümlere yol açar (Shahbazian ve Zoghbia 2001). Sperm oluşumunda ovuma göre çok daha fazla sperm bölünmesi gerçekleştiğinden dolayı, mutasyon sıklıkla babada gerçekleşmektedir. Baba kızına tek X'ini verdiği için dolayı, oğlanlara göre kızlarda olasılık daha fazladır (Kerr 2002). Zorunlu taşıyıcı MECP2 mutasyonu için mozaik olduğunda (Xiang ve ark. 2002) veya X inaktivasyonu normal X lehine olduğunda, ailesel tekrar olabilmektedir. Eğer mutasyon zigotta ortaya çıkarsa, dişi ya da erkek birey RS için mozaik olacaktır. Bu tür durumlar RS'nin klasik, hafif, şiddetli olgularının yanı sıra, başka sendromlarla da bağlantılı olabilir (Kerr 2002). Bu nedenle MECP2 geni X'e bağlı özgül olmayan mental gerilikte olası bir aday genidir (Couvert ve ark. 2001).

Macaristan, İtalya, Avustralya, Norveç ve İsveç'te yapılan çalışmalarda, RS olgularının belli coğrafik bölgelerde kümelenme eğilimi gösterdiği saptanmıştır (Dunn 2001). Bu bulgular RS'de geçiş şeklinin pre-mutasyondan birkaç nesil içinde tam mutasyona dönüşme şeklinde olabileceğini düşündürmektedir (Leonard ve ark. 2000a).

RS'nin geninin belirlenmesi, bozukluğun erken tanısını ve riskli ailelerde uygun genetik rehberliği sağlayabilir (Ellaway ve Christodoulou 1999). Genel tekrar riskinin çok düşük olması nedeniyle çoğunlukla doğum öncesi tanı için amniyosentez önerilmemektedir (Kerr 2002). MECP2 mutasyonu saptanırsa öncelikle kız kardeşler ve baba için mutasyon analizi uygulanabilir. RS'li kız kardeşi olan, gelişimsel sorunları olan erkeklerde de mutasyon analizi yapılabilir (Singer ve Naidu 2001).

Yönlendirme

Tanısal değerlendirme ile birlikte sosyal, nöropsikolojik ve fizik tedaviye yönelik değerlendirme tamamlanmalı ve yönlendirme planlanmalıdır (Dunn 2001). RS'nin tıbbi yönlendirmesi temelde semptomatik ve destekleyicidir. Tam düzelme yoktur. Sözel iletişim eksikliği nedeniyle, iletişim tahtaları ve teknik gereçler gibi alternatif iletişim yollarının öğretilmesi yararlı olabilir. Bazı kızlar gözle işaret, jestler ve beden dili ile iletişim kurabilirler. Nöbet kontrolü sorundur. Nöbet bozukluğunun kesin tanısı ve uygun anti-epileptik seçimi gereklidir. Diğer tedavi denemeleri arasında yer alan müzik

tedavisi, hidroterapi ve masaj ajitasyonu azaltır ve rahatlama sağlar (Ellaway ve Christodoulou 1999). El stereotipileri daha yararlı davranışları engellediğinde veya deriyi korumayı gerektirir duruma ulaşıldığında bir elin geçici olarak sınırlandırılması uygundur; bu durum ayrıca diğer elin kullanımını kolaylaştırabilir. Ancak rutin sınırlamadan kaçınılmalıdır. RS'li bireylerin özellikle uyanıklıkta artan ajitasyon eğilimi vardır. İstemsiz hareketleri davranışçı yöntemlerle durdurmaya çalışmak etkisizdir. İstemsiz hareketler, ajitasyon ve anksiyete için sessiz ve güven veren ortam yararlı olabilir (Kerr 2002).

Tedaviye yönelik ilaç denemeleri

L-karnitin uygulamasının iletişim becerileri, uyku düzeni, konsantrasyon ve hareketlilik üzerindeki olumlu etkilerle yaşam kalitesini iyileştirdiğini gösteren çalışmalar vardır (Ellaway ve ark. 2001 ve Ellaway ve ark. 1999). Ek antikonvülzan olarak kullanılan magnezyumun hiperventilasyon ve siyanotik atakları, ajitasyon ve el stereotipilerini

azalttığı bildirilmiştir (Yamashita ve ark. 1999). Melatoninin uyku latansını azalttığı, toplam uyku zamanını ve uyku etkinliğini iyileştirdiği saptanmıştır (Ellaway ve Christodoulou 1999). RS'de beyin omurilik sıvısında sinir büyüme faktörü (NGF) düzeyinde azalma saptanmıştır. NGF benzeri etkisi olan Cerebrolisin uygulaması ile RS'li hastalarda davranışsal aktivite, dikkat, motor işlevler ve sözel olmayan sosyal iletişim artışı gösterilmiştir (Gorbachevska ve ark. 2001).

Sonuç olarak "yaygın gelişimsel bozukluklar" arasında yer alan Rett sendromu kızlarda görülen, X'e bağlı dominant geçişli, ilerleyici nörogelişimsel bir bozukluktur. Etkin tedavi yönteminin olmamasına karşın; bozuklukla ilişkili mutasyonun 1999 yılında, X kromozomunun uzun kolundaki (Xq28) MECP2 geninde saptanması, hem Rett sendromunun doğum öncesinde tanısı ve genetik tedavisine, hem de benzer gelişimsel bozuklukların etiopatogeneze ilişkin umut verici gelişmeleri hızlandırmıştır.

KAYNAKLAR

- Armstrong DD (2001) Rett syndrome neuropathy review 2000. *Brain Dev*, 23:72-76.
- Balmer D, Arredondo J, Samaco RC ve ark. (2002) MECP2 mutations in Rett syndrome adversely affect lymphocyte growth, but do not affect imprinted gene expression in blood or brain. *Hum Genet*, 110:545-552.
- Buyse IM, Fang P, Hoon KT ve ark. (2000) Diagnostic testing for rett syndrome by DHPLC and direct sequencing. Analysis of the MECP2 gene: identification of several novel mutations and polymorphisms. *Am J Hum Genet*, 67:1428-1436.
- Bühler EM, Malik NJ, Alkan A (1999) Rett syndrome and genetic drift. *Brain Dev*, 21:175-178.
- Clayton-Smith J, Watson P, Ramsden S ve ark. (2000) Somatic mutation in MECP2 as a non-fatal neurodevelopmental disorder in males. *Lancet*, 356:830-832.
- Couvert P, Bienvenu T, Aquaviva C ve ark. (2001) MECP2 is highly mutated in X-linked mental retardation. *Hum Mol Genet*, 10:941-946.
- Dunn HG (2001) Importance of Rett syndrome in child neurology, review article. *Brain Dev*, 23:38-43.
- Dunn HG (2001a) Neurons and neuronal systems involved in the pathophysiology of Rett syndrome. *Brain Dev*, 23:99-100.
- Ellaway C, Christodoulou J (1999) Rett syndrome: clinical update and review of recent genetic advances. *J Paediatr Child Health*, 35:593.
- Ellaway CJ, Williams K, Leonard H ve ark. (1999) Rett syndrome: randomised controlled trial of L-carnitine. *J Child Neurol*, 14:162-167.
- Ellaway C, Peat J, Williams K ve ark. (2001) Medium-term open label trial of L-carnitine in Rett syndrome. *Brain Development*, 23:85-89.
- Ellaway C, Peat J, Leonard H ve ark. (2001a) Sleep dysfunction in Rett syndrome: lack of age related decrease in sleep duration. *Brain Dev*, 23:101-103.
- Gorbachevska N, Bashina V, Gratchev V ve ark. (2001) Cerebrolysin therapy in Rett syndrome: clinical and EEG mapping study. *Brain Dev*, 23:90-93.
- Johnston MV, Jeon O, Pevsner J ve ark. (2001) Neurobiology of Rett syndrome: a genetic disorder of synapse development. *Brain Dev*, 23:206-213.
- Kerr A (2002) Annotation: rett syndrome: recent progress and implications for research and clinical practice. *J Child Psychol Psychiatry*, 43:277.
- Leonard H, Fyfe S, Dye D ve ark. (2000) Family data in Rett syndrome: association with other genetic disorders. *J Paediatr Child Health*, 36:336-339.
- Leonard H, Fyfe S, Dye D ve ark. (2000a) Study methodology Using genetic epidemiology to study Rett syndrome: the design of a case-control study. *Paediatric Perinatal Epidemiology*, 14:85.

- Marcus CL, Carroll JL, McColley SA ve ark. (1994) Polysomnographic characteristics of patients with Rett syndrome J Pediatr, 125:218-224.
- Monro's E, Armstrong J, Aibar E ve ark. (2001) Rett syndrome in Spain: mutation analysis and clinical correlations. Brain Dev, 23:251-253.
- Mount RH, Hastings RP, Reilly S ve ark. (2002) Behaviour problems in adult women with Rett syndrome. J Intellect Disabil Res, 46:619-624.
- Mount RH, Charman T, Hastings RP ve ark. (2002a) The Rett Syndrome Behaviour Questionnaire (RSBQ): refining the behavioural phenotype of Rett syndrome. J Child Psychol Psychiatry, 43:1099.
- Naidu S, Kaufmann WE, Abrams MT ve ark. (2001) Neuroimaging studies in Rett syndrome. Brain Dev, 23:62-71.
- Percy AK (2001) Rett syndrome: clinical correlates of the newly discovered gene. Brain Dev, 23:202-205.
- Shahbaziana MD, Zoghbia HY (2001) Molecular genetics of Rett syndrome and clinical spectrum of MECP2 mutations. Curr Opin Neurol, 14:171-176.
- Shastry BS (2001) Molecular genetics of Rett syndrome (Mini review) Neurochem Int, 38:503-508.
- Singer HS, Naidu S (2001) Rett syndrome "We'll keep the genes on for you". Neurology, 56:582-584.
- Skuse DH, Kuntsi J (2002) Molecular genetic and chromosomal anomalies: cognitive and behavioural consequences. Child and Adolescent Psychiatry, 4. Baskı, M Rutter, E Taylor (Ed.), Oxford, Blackwell Publishing, s.205-240.
- Takagi N (2001) The role of X-chromosome inactivation in the manifestation of Rett syndrome. Brain Dev, 23:182-185.
- The Rett syndrome Diagnostic Working Group (1988) Diagnostic criteria for Rett syndrome. Ann Neurol, 23:425-428.
- Villemagne PM, Naidu S, Villemagne VL ve ark. (2002) Brain glucose metabolism in Rett syndrome. Pediatr Neurol, 27:117-122.
- Xiang F, Stenbom Y, Anvret M (2002) MECP2 mutations in swedish Rett syndrome clusters (Letter). Clin Genet, 61:384-385.
- Yamashita Y, Matsuishi T, Murakami Y ve ark. (1999) Sleep disorder in Rett syndrome and melatonin treatment. (Letter) Brain Dev, 21:570.

Demans Dergisi ve diğer
yayınlarımıza online ulaşmak için:

www.cty.com.tr

Çizgi Tıp Yayınevi

Alper Sok. 6/5 Çankaya - ANKARA

Tel: 0312 442 67 92, Faks: 0312 439 65 87, e-mail: info@cty.com.tr