

YAYGIN GELİŞİMSEL BOZUKLUK OTİZM VE EPİLEPSİ

Barış Korkmaz*, Ayla Öcal Sifoğlu**, Veysi Demirbilek***

Bu çalışmada, yaygın gelişimsel bozukluk (YGB) tanısı almış olgularda epilepsi nöbetlerinin, otizmin diğer klinik özellikleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu amaçla DSM-IV ölçütlerine göre YGB tanısı alan 83 hasta, epilepsi nöbeti olan ve olmayan gruplara ayrılarak bu gruplar belli klinik parametrelere göre istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Hastaların 38'i (%41) nöbet olan grup E'de, 49'u (%59) nöbeti olmayan grup non-E'de yer aldı. Değerlendirilen parametreler arasında yaş, cins, aile öyküsü, doğum öyküsü, ayrıntılı olarak belirlenen otistik belirtiler, davranış özellikleri ve EEG özellikleri yer aldı. Nöbeti olan hastaların yer aldığı grup E'de, ince motor defisit, IQ düşüklüğü, sözel olmayan iletişim defisiti, özbakım yetersizliği, yürüme gecikmesi, hiperaktivite anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Buna karşın ekolali, fobi, neologizm, yenidoğan dönemi sorunları, enürezis noktürna, aile yüklülüğü anamnezi ise grup non-E'de anlamlı olarak fazla bulunmuştur.

Anabtar Sözcükler: Çocuk, epilepsi, otizm, yaygın gelişimsel bozukluk

Pervasive Developmental Disorder / Autism and Epilepsy

This retrospective clinical study aimed to study the differential effect of epilepsy in the patients diagnosed having a pervasive developmental disorder (PDD) with respect to certain clinical features of autism. The patient group included the cases with a determined etiology or some neurological involvement as shown by the neurological examination and neuroimaging findings as well as idiopathic cases. The study included 83 patients, 67 boys and 16 girls. There were 49 patients (59%) with epilepsy and 34 patients (41%) without epilepsy. The variables considered were, biodata, consanguinity, detailed behavioral features such as abnormal reactivity to sensory stimuli, presence of unusual fears, emotional lability, language features and EEG findings. As regards significant results, fine motor coordination problems, non-verbal communication problems, self-care problems, delay in walking and hyperactivity were significantly high in the epileptic group (group E) while echolalia, phobia, neologism, neonatal problems, nocturnal enuresis and family history were significantly high in the non-epileptic group (group non-E).

Key Words: Autism, child, epilepsy, pervasive developmental disorder

Otizm, başlıca sosyal ilişki ve dil alanlarında açığa çıkan gelişimsel sorunlar ve stereotipik hareketlerle karakterize olan davranışsal bir sendromdur. Bu başlık altında tipik otizm tablosu yanısıra otistik davranış özelliklerinin görüldüğü Asperger sendromu, Rett sendromu gibi pek çok değişik klinik tablo da yer alır (1). Ayrıca etiyojisi belirlenmiş bir hastada otistik özelliklerin görülmesi halinde, çocukluğun yaygın gelişimsel bozukluğu (YGB) tanısı konabilir (2).

Otistik çocuklarda, otizme özgü sayısız davranış özelliği (göz temasından kaçma, ekolali vs) yanısıra, öğrenme bozukluğu, hiperaktivite, depresyon gibi nöropsikiyatrik tablolar ve epilepsi, EEG bozuklukları ve minör nörolojik defisitler gibi sinir sistemi disfonksiyonuna da sıkça rastlanır (5).

İdiyopatik otizm olgularının etiyojisinde hangi biyolojik nedenlerin rol oynadığı tam olarak bilinmezken, semptomatik otizm olgularında ise etken olarak sıklıkla fenilketonüri, tuberoz skleroz, konjenital hipotiroidi, frajil X gibi değişik bir çok hastalık yer almaktadır (4,7). Otizmin klinik tablonun bir parçası olduğu bu hastalıklarda, epilepsi nöbetleri oldukça ciddi bir sorun olarak karşımıza

* Doçent Doktor

** Uzmanlık Öğrencisi Doktor

*** Uzman Doktor, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı,

Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İstanbul

çıkarken, idiyopatik olgularda da görece daha seyrek ve tedaviye daha iyi yanıtli epilepsi nöbetleri görülmektedir.

Epilepsi, otistik çocukların %60'ında görülür ve özellikle primer olgularda 3-4 yaş ve puberte-adolesan ça-ğında daha sık görülür (3,8,15). Nöbetler, sekonder je-neralize, kompleks parsiyel, absans nöbetleri şeklinde o-lup genellikle tedaviye dirençli değildir. Epilepsi nö-betlerinin, mental rötardasyonu olan otistiklerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir (6,8).

Bu çalışmada YGB/otizm hastalarında epilepsi nö-betlerinin otizmin diğer klinik özellikleri ile ilişkisi araş-tırılmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Bu çalışmaya, 1995-96 yıllarında görülen ve DSM-IV kriterlerine göre YGB tanısı alan 83 hasta alınmıştır. Has-taların 67'si (%81) erkek, 16'sı (%19) kızdır. Tüm has-taların, çoğunluğu uykuda olmak (%67) üzere, en az 1 EEG incelemesi yapılmıştır. İncelenen değişkenler kan akırbalığı, aile özellikleri, yeni doğan dönemi, özgeçmişte serebral enfeksiyonlar, allerji, siklik kusma gibi özellikler, gelişim özellikleri (mesane kontrolü ve yürümede ge-cikme), özbakım yetersizliği, otistik regresyon ve epi-leptik nöbetlerin varlığı yer almıştır. Ayrıca diğer klinik ö-zellikler de ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bunlar:, Motor bulgular: ince motor koordinasyon, el dominansı, Ve- jetatif bulgular: uyku ve yeme sorunları, konstipasyon/ diyare, Davranış sorunları: çevre değişikliğine olumsuz tepki, fobi ve emosyonel labilitenin varlığı, hiperaktivite, agresyon, temper tantrum, bruksizm, oto-agresyon, entü-rezis noktırna, Dil ve diğer bilişsel işlevlere ait bulgular: IQ, mutizm, fonolojik sorunlar, semantik bozukluk, ke-lime yetersizliği, ekolali, neolojizm, anlama yetersizliği, perseverasyon'dır.

Aile öyküsü yakın akrabalar arasında herhangi bir psikiyatrik sorunun varlığı veya konuşmaya geç başlamış olan birinin varlığı veya ailede öğrenme sorunu olmasına

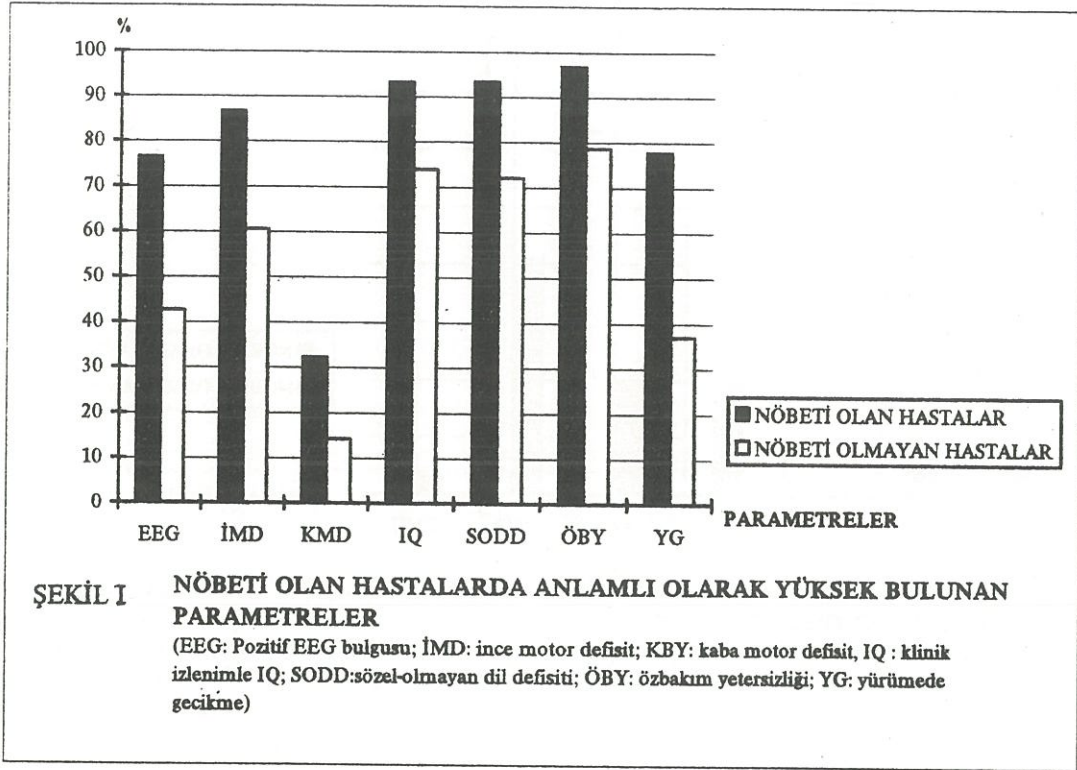
göre belirlendi. Erken çocukluk döneminde davranış so-runları, aşırı sükunet hali veya aşırı huzursuzluk olması veya görünürde belirli bir fiziksel neden olmaksızın sü-rekli ağlama olarak kabul edildi. Febril konvülsiyonlar e-pilepsi tanımı içinde yer almadı, 2 veya daha fazla epilepsi nöbeti geçirenler epilepsi grubu içinde yer aldı. Olguların büyük bir bölümünde gelişimsel ölçütlere dayanan klinik izlenim veya basit testler (insan resmi çizme, resim kop-yalama) IQ'yu belirlemede yardımcı oldu. Teknik ne-denlerle hastaların küçük bir bölümünde Leiter,Porteus, CARS, Denver, Vineland gibi standardize testler uy-gulandı. Dil gelişiminin geciktiği ve bozuk bir paterni iz-lediği otizmde, 3 yaşın üstünde dilin ve iletişimsel değeri olan vokalizasyonun hiç olmaması mutizm olarak ta-nımlandı.

Hastalar iki gruba ayrılmış ,birinci grupta (grup E) e-pilepsisi olan 6' sı kız (% 12), 43'ü (% 88) erkek olmak ü-zere toplam 49 hasta (%59), 2. grupta (grup non-E) 10'u kız (% 30), 24'ü (% 70) erkek olmak üzere epilepsisi ol-mayan toplam 34 hasta (%41) yer almıştır. Daha sonra hastalar idiyopatik ya da semptomatik oluşuna göre iki gruba ayrılmış ve her bir grupta ayrı ayrı epilepsi nö-betlerinin otizmin diğer klinik özelliklerle ilişkisi araş-tırılmıştır. İdiyopatik grupta (grup A) nörolojik muayenesi (hafif hipotoni olanlar bu grupta yer aldı) ve görüntüleme bulguları normal (cavum vergea olan bir hasta bu grupta yer aldı) olan hastalar yer aldı. Semptomatik grubun (grup B) (Rett sendromlu 2 olgu bu grupta yer aldı) ya bilinen bir etyolojisi veya gösterilebilir lezyonu (araknoid kist da-hil) veya nörolojik muayene bulgusu vardı (Tablo-1). A grubunda 9 kız (%18), 42 erkek (%82) toplam 51 hasta varken, 32 hasta bulunan semptomatik B grubu 7 kız (%22), 25 erkek (%78) içeriyordu. A grubu epilepsi nöbeti olan Ea grubu ve epilepsi nöbeti olmayan non-Ea grubu olmak üzere ikiye ayrıldı. Ea grubunda 13 hasta (%25.5) ,non-Ea grubunda 38 hasta (%74.5) yer aldı. B grubu da nöbeti olan Eb grubuna ve nöbeti olmayan non-Eb gru-buna ayrıldı. Eb grubunda 21 hasta (%65.6), non-Eb gru-bunda 11 hasta (%34.4) yer aldı. Grupların istatistiksel karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher doğrulama testi kullanılmıştır.

Tablo-1: Semptomatik grupta etyolojik ve radyolojik bulguların dağılımı*

Etyolojiler		MRG Bulguları	
Sandhoff Hastalığı	1	Araknoid kist	2
Konjenital toksoplazma	1	Megasistema magna	2
Tüberoz skleroz	1	Dandy Walker	2
Herpes Simplex ensefaliti	1	Bifrontal atrofi	1
Rett sendromu	3	Arrest hidrocefali	2
Law. Moon Biedl Sendromu	1	Dolikosefali	1
Mukopolisakkaridoz	1	Ak maddede intensite değişiklikleri	2
Hipoksik iskemik ensefalopati	1	Korpus kallozum agenezisi	1

*: MR/BT patolojisi saptanmayan diğer tüm hastalarda nörolojik muayenede anormal bulgu saptanmıştır.



Bulgular:

Tüm gruplarda erkekler 4:1 oranında çoğunlukta idi ancak gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Kan akabalığı, perinatal sorun, davranış sorunu, geçirilmiş serebral enfeksiyon, allerji, öyküde siklik kusmalar, uyku sorunu, oto-agresyon ve temper tantrum, yeme sorunu, konstipasyon/diyare, çevre değişikliğine negatif tepki gibi otistik davranışlar, duysal uyanılara karşı anormal tepki, ağrıya duyarsızlık, emosyonel labilite, su ve yıkanmaya tepki, kelime defisiti, telaffuz bozukluğu, anlama defisiti, perseverasyon parametrelerinde ve EEG'de non-epileptiform özelliklerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

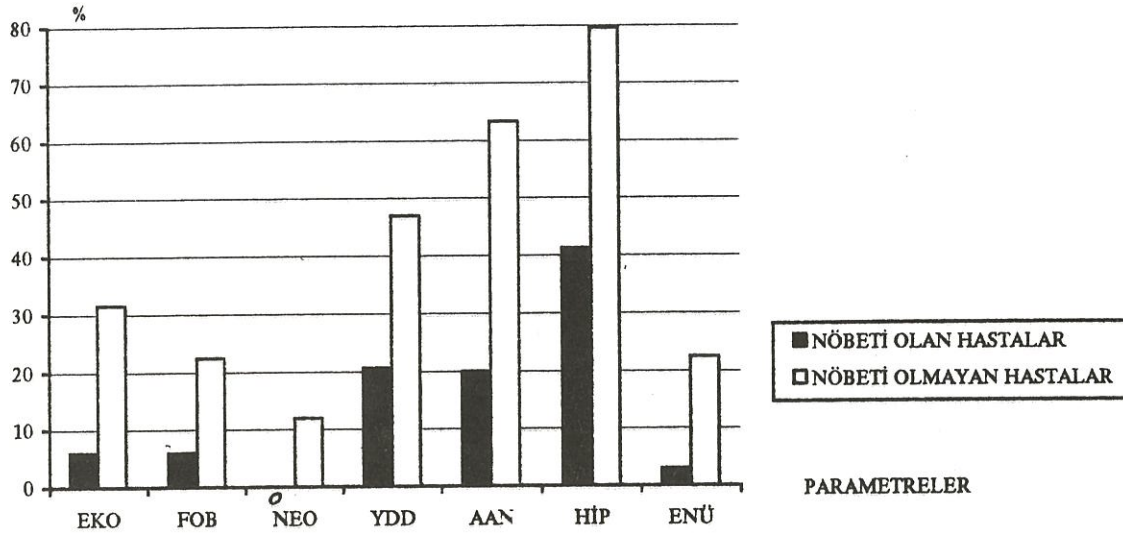
Nöbeti olan grupta (grup E), ince motor defisit ($p<0.05$), IQ düşüklüğü ($p<0.05$), sözel-olmayan dil defisiti ($P<0.01$), özbakım yetersizliği ($p<0.05$), yürüme gecikmesi ($p<0.0001$), hiperaktivite ($p<0.005$) anlamlı olarak fazla bulunmuştur (Şekil 1). Buna karşın ekolali ($p<0.005$), fobi ($p<0.005$), neologizm ($p<0.05$), yenidoğan dönemi sorunları ($p<0.05$), enürezis noktürna ($p<0.01$), aile yüklülüğü anamnezi ($p<0.0001$) nöbeti olmayan grupta anlamlı olarak fazla bulunmuştur (Şekil 2). Primer (idiyopatik) grup içinde nöbeti olan hastalarda (grup Ea), nöbeti olmayanlara kıyasla (grup non-Ea) yürümede gecikme ($p<0.01$) daha belirgin, enürezis noktürna ($p<0.05$) aile yüklülüğü anamnezi ($p<0.001$) ise nöbeti olmayanlarda daha belirgin bulundu. Sempomatik grupta nöbet olmayanlarda (grup Eb) ekolali

($p<0.01$), yeme sorunu ($p<0.01$), perseverasyon ($p<0.05$) daha anlamlı sıklıkta, nöbeti olan grupta (grup non-Eb) otistik regresyon ($p<0.05$), özbakım yetersizliği ($p<0.05$) saptandı.

Tartışma:

Epilepsi nöbetleri ve/veya EEG anormallikleri otistik çocuklarda oldukça sık görülmektedir (9,11,13). Landau-Kleffner sendromu ve ESES (electroconvulsive status epilepticus during slow wave sleep) gibi, epilepsi nöbetlerinin tedaviye dirençli olmadığı ancak nörokognitif belirtilerin ve otizm, hiperaktivite gibi davranış sorunlarının ön planda olduğu sendromlarda epilepsinin özellikle otistik regresyonla ilişkisi vurgulanmıştır (14). Epilepsi, gelişimsel sorunlar içinde sıkça karşılaşılan sorunlardan biri olup, epilepsi nöbetleri, otizme neden olan patolojik olayın yaygınlığını, ağırlığını veya sorunun gösterilebilir bir lezyona bağlı olduğunu ve bu nedenle otizmin daha yaygın bir beyin bölgesinin tutulmasını işaret eden bir bulgu olarak değerlendirilmiştir (6).

Bu çalışmada epilepsili grupta yer alan otistik çocukların IQ'su daha düşük bulunmuştur. Literatürde de epilepsinin IQ düşüklüğü olan otistiklerde daha sık görüldüğü belirtilmiştir (13,14). Epilepsili grupta yer alan çocukların adaptif yetenekleri, yani özbakım becerilerinin düşük olması ve sözel-olmayan iletişimlerinin daha bozuk olması da klinik tablonun epilepsisi olan YGB'de daha ağır olduğunu doğrulayan bulgular olarak yo-



ŞEKİL II NÖBETİ OLMAYAN HASTALARDA ANLAMLI OLARAK YÜKSEK BULUNAN PARAMETRELER

(EKO:ekolali; FOB: fobi; NEO: neolojizm; YDD: yenidoğan döneminde aşırı hırçın veya sakin olma; AAN: aile bireylerinde geç konuşma,psikiyatrik bozukluk; HİP: hiperaktivite; ENÜ:enürezis)

rumlanmıştır. Yürüme gecikmesi, ince motor koordinasyonda bozukluk, hiperaktivitenin epilepsili hastalarda anlamlı fazlalığı, bu hastalarda otizme yol açan nöropatolojinin motor aktivite ile ilgili alanları da etkilemesinin sonucu olarak düşünülmüştür.

Epilepsi nöbetinin olmadığı YGB grubunda bazı dil bulguları yanısıra, fobi gibi bazı bulguların varlığı,aile yüklülüğünün belirgin oluşu, bu hastalarda otizme özgü genetik bir etyopatogenezi düşündürmüştür. Nitekim literatürde belirli bir genetik bozuklukla ilişkili, tek temel bulgusu otizm olan olgular bildirilmiştir(12).

Edinilmiş otistik tabloların yer aldığı semptomatik grupta epilepsi ile otistik regresyon anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Otistik regresyonun epilepsi ile ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar, epileptik deşarjların otistik belirtilere yol açtığı şeklindedir (9,14,15). Epilepsi nöbeti olmayan semptomatik olgularda perseverasyon, yeme sorunu, ekolali anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu sorunlar,daha özgül gelişimsel sorunlar olarak, beyindeki tutulumun daha sınırlı ve özgül bölgelere sınırlı kalması ile açıklanmıştır. İdiyopatik grupta epilepsi nöbeti yürüme gecikmesi ve enürezis noktürna ile ilişkili bulunmuştur.

Sonuç olarak epilepsi nöbetlerinin varlığı PDD olgularında daha ağır bir klinik tabloyu ve olumsuz prognozu işaret eden temel bir klinik bulgu olarak yorumlanmıştır. Otizm/PDD biyolojik kökenli davranışsal

olarak tanımlanan bir sendromdur ve değişik alt gruplardan oluşmaktadır ve bu açıdan epilepsi nöbetleri sınıflamada da önemli bir ayırıcı klinik özellik olabilir.

Çalışmanın retrospektif oluşu ve normal kontrol gruplarının olmayışı yanısıra teknik nedenlerle ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirmelerin yeterince yapılamayışı çalışmanın başlıca eksikliklerindedir.

Pek çok nörolojik bulgunun otizme eşlik etmesi nedeniyle, otizm çocuk nörologlarının özellikle ilgilenmesi gereken konulardan biri olmuştur. Epilepsi nöbetlerinin otistik hastalarda sıkça rastlanması klinisyenler için hastaların tedavisi ve takibi açısından, araştırmacılar için ise otizmin patogenezi aydınlatma ve epilepsinin otistik belirtilerle olan ilişkisi açısından incelenmeye değer bir konudur. Bu nedenle gelecekte bu konuda prospektif,iyi kontrol edilmiş çok merkezli çalışmalar yapılması yararlı olacaktır.

Kaynaklar.

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th Edition), Washington, D.C. :1994, 65.
2. Davidovicz H M. Autistic spectrum disorders. In: Frank Y ed.: Pediatric Behavioral Neurology. Boca Raton: CRC Press, 1996; 73-87.
3. Deykin Eva Y, Macmahon B. The incidence of seizures among children with autistic symptoms. Am J Psychiatry 1979; 136: 10, 1310-1312.
4. Gillberg C. Subgroups in autism: are there behavioural

- phenotypes typical of underlying medical conditions. *J of Intellectual Disability Research* 1992; 136: 201-214.
5. Minshew NJ, Rattan AI. Autism. In: Segalowitz R, Rapin I eds. *Handbook of Neuropsychology*. Amsterdam: Elsevier, Vol 7, 1993, 283.
 6. Murphy CC, Trevathan E, Yeargin-Allsopp M. Prevalence of epilepsy and epileptic seizures in 10-year-old children: results from the Metropolitan Atlanta developmental disabilities study. *Epilepsia* 1995; 36 (9): 866-872.
 7. Njikiktjen C. *Paediatric Behavioural Neurology*. Suyi Publicaties, Amsterdam, 1988; 332.
 8. Olsson J, Steffenburg J, Gillberg C. Epilepsy in autism and autistic like condition. *Arch Neurol* 1988; 45: 666.
 9. Plioplys A V. Autism: electroencephalogram abnormalities and clinical improvement with valproic acid. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 220-222.
 10. Rapin I. Autistic children: Diagnosis and clinical features. *Pediatrics* 1991; 87: 5: 751-760.
 11. Steffenburg C, Gillberg C, Steffenburg U. Psychiatric disorders in children and adolescents with mental retardation and active epilepsy. *Arch Neurol* 1996; 53: 904-912.
 12. Swillen A, Hellemens H, Steyaert J, Fryns JP. Autism and Genetics. *American Journal of Medical Genetics* 1996; 67: 315-6.
 13. Tuchman R F, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children: II: Epilepsy. *Pediatrics* 1991; 88: 6: 1219-1225.
 14. Tuchmann RF, Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics* 1997; 99 :4: 560-566.
 15. Wong W. Epilepsy in children with autistic spectrum disorders. *J Child Neurol* 1993; 8: 316-322.