



Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ile Prezente Olan Corpus Callosum Agenesisi: İki Olgu Bildirimi

Corpus Callosum Agenesis Presented with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Two Case Reports

Musa Şahpolat¹, Gonca Çelik², Ayşe Avcı², Ayşegül Tahiroğlu²

¹Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, HATAY

²Cukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ADANA

Cukurova Medical Journal 2013; 38 (4): 759-764.

ÖZET

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) erişkin hayatta da devam edebilen, tedavi edilebilir nöropsikiyatrik bir bozukluktur. Dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellikle karakterize üç alt tipi bulunmaktadır. DEHB, etiyolojisi halen yeterince aydınlatılamamış bir alandır. DEHB de erken gelişim evrelerinde, çeşitli genetik ve çevresel etkenlerin etkileşimiyle, nörogelişimde bir aksama olduğu öne sürülmektedir. Korpus kallozum, korteksten köken alan uyarınlara karşı taraf hemisfere bağlayarak beynin motor, duyuşsal ve kognitif performansını sağlamaktadır. Bu bölgede meydana gelen bir hasar kognitif beceriler, konuşma, öğrenme ve dürtü kontrol gibi beyin fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilir. Bu yazıda; ilk ruhsal belirtileri dikkat eksikliği ve hiperaktivite olan iki çocuk olgudaki, korpus kallozum agenezisi ve DEHB birlikteliğinin olası patofizyolojik mekanizmaları tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Korpus Kallozum Agenesisi

ABSTRACT

ADHD is a treatable neuropsychiatric disorder which can continue till adulthood. There have been three subtypes including attention deficiency, hyperactivity and impulsivity. Its etiology remains unclear yet. It is hypothesized that there is an impairment of neurodevelopment in early developmental periods through the interactions between genetic and environmental processes. Corpus callosum provides an integration of cognitive, sensorial and motor functions of brain as a response to the impulses originating from the cortex. The damage of this region may result in deterioration of some cerebral functions such as cognitive functions, speaking, learning ability and impulse control. In this paper, we report two pediatric cases who had comorbid attention deficiency and corpus callosum agenesis without mental retardation.

Key Words: Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Corpus Callosum Agenesis

GİRİŞ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellikle karakterize erişkin hayatta da devam edebilen, tedavi edilebilir nöropsikiyatrik bir bozukluktur. DEHB'deki dikkatsizlik, hareketlilik ve dürtüsellik çocuğun sosyal, duygusal ve bilişsel gelişiminin bozulmasında önemli rol oynar¹. DEHB'nin görülme sıklığı okul çağı çocukları

arasında %5-7 oranındadır. Kızlara oranla erkeklerde yaklaşık 5:1 oranında fazla gözlenmektedir². Başlangıcı genellikle üç yaş dolaylarında olmakla birlikte, tanı genellikle ilköğretim yıllarında konmaktadır.³

DEHB' nin etiyolojisi halen yeterince aydınlatılamamış olmakla birlikte nörobiyolojik kökenli bir bozukluk olduğuna inanılmakta ve erken gelişim evrelerinde, çeşitli genetik ve çevresel

etkenlerin etkileşimiyle, nörogelişimde bir aksama olduğu öne sürülmektedir³. Yapılan çalışmalarda DEHB'de frontal korteks, serebellum ve subkortikal yapılarda hacim azalması gösterilmiş ve korpus kallozum ve serebellumda küçüklük ile anterior singulatta etkinlik azalması olduğu öne sürülmüştür⁴.

DEHB'de beynin yapısal değişiminin hastalığın klinik görünümü ile nasıl ilişkilendirilebileceği halen yeterince aydınlatılamamıştır. Corpus callozum, korteksten köken alan uyarınlara karşı taraf hemisfere bağlayarak beynin motor, duyuşal ve kognitif performansını sağlamaktadır. Bu bölgede meydana gelen bir hasar, kognitif, menomenik, konuşma, öğrenilmiş hareketler ve dürtü kontrol gibi önemli beyin fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilir⁵. Corpus callozum gelişimi gebeliğin 8 ile 20. haftalar arasında olmaktadır. Bu kritik süre içerisinde radyasyon, enfeksiyöz ve kimyasal ajanlar, maternal hormonlar, nutrisyonel bozukluklar, hipoksi, kromozomal defektler gibi herhangi bir zararlı etki korpus kallozumun kısmi veya tamamen defektlerine yol açabilir⁶. Corpus callozum agenezisinin prevalansı 3-7/1000 olarak tahmin edilmekte iken gelişimsel gecikmeleri olan çocuklarda 2-3/100 olarak bilinir^{7,8}.

Corpus callozum genu kısmı her iki hemisferin prefrontal korteks ve orbital alanlarını; splenium kısmı occipital alanlarını birbirine bağlar⁹. Rueckert ve Levy dikkat işlevinin her iki hemisferin birbiri ile olan etkileşimi sonucunda meydana geldiği hipotezini ileri sürmektedirler. Bu etkileşimde meydana gelen aksaklığın Corpus callozum hasarları ile açıklanabileceğini bildirmişlerdir¹⁰. Corpus callozum yapısal deformite veya agenezi varlığında DEHB'nin klinik görünümü, tedavi yanıtı üzerine etkilerinin ne olabileceği de henüz bilinmemektedir.

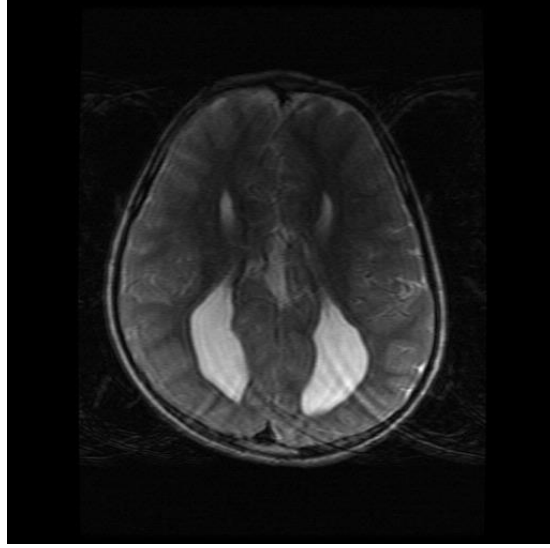
Bu yazıda; Corpus callozum agenezisinde ilk belirtileri dikkat eksikliği ve hiperaktivite olan 6 ve 7 yaşlarında olan iki olgu literatür eşliğinde tartışılacaktır.

OLGU-1

K, erkek hasta, 6 yaşında, ana okulu sınıfı öğrencisi, polikliniğimize hareketlilik ve konsantrasyon güçlüğü yakınmaları nedeni ile ailesi tarafından getirildi. Bu yakınmaları, 3-4 yaşlarından beri sürmekte olan hastanın ana sınıfı öğretmenini, aktivitelere yeterince dikkatini veremediğini, aktivitelerde arkadaşları ile aşırı konuştuğunu ve etrafındaki çocukları rahatsız ettiğini bildirmiş ve yine öğretmenin önerisi ile bölümümüze gönderilmiş. Unutkan olduğu, eşyalarına sahip olamadığı ve dürtüsel hareketlerinin de olduğu öyküsü alındı. Yapılan ruhsal muayenesinde de yaşı ile uyumlu fiziki görünümde olan hastanın kranial deformitesinin olduğu görüldü. Algı, bellek ve yönelimi doğaldı. Kavga etme, akranlarına dayak atma öyküsü ile birlikte vücudunda sık düşmeye bağlı küçük yara izlerinin olduğu gözlenmekteydi. Ayrıca adı sorulduğunda kendini "Polat Alemdar" olarak tanıtmaktaydı. Dışa vuran davranışlarında psikomotor aktivitesinin artmış olduğu, distraktibilitesinin olduğu ve dikkatini sürdürmediği gözlemlendi. Hareketli bir çocuk olması dışında prenatal öyküde, özgeçmişinde ve erken gelişim basamaklarında ve soy geçmişinde herhangi bir özellik saptanamadı. Aile içi şiddet ve fiziksel istismar öyküsüne rastlanmadı. Hastanın ailesine ve öğretmene Conner's formları verildi. Conner's Aile formu: 49 ; Conners Öğretmen Formu: 37 idi. Nörolojik ve diğer sistem muayeneleri normaldi. Rutin kan testleri, Elektrokardiyografi (EKG), Ekokardiyografi (EKO), Elektroensefalografi (EEG) testleri normaldi. Kranial deformitesi nedeni ile istenilen Beyin Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme tetkikinde, korpus kallozum agenezisi, kolposefali, interhemisferik kist saptandı. Resim 1, 2, 3. Tüm değerlendirmeler sonucunda hastaya DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre karma tip DEHB tanısı konuldu. Risperidon 0,5 mg/gün başlandı. Yaklaşık takibinin ilk ayından başlamak üzere hareketlilik ve hırçınlıkta belirgin azalma olduğu gözlemlendi. İlaça bağlı herhangi bir yan etki gözlenmedi.



Resim 1.



Resim 2.



Resim 3.

OLGU-2

F, kız hasta, 7 yaş 3 aylık, ilkokul 2. sınıf öğrencisi, polikliniğimize hareketlilik, konsantrasyon güçlüğü, derslerinde başarısızlık yakınmaları ile ailesi tarafından getirildi. Aşırı hareketlilik yakınmaları 3-4 yaşlarından beri bulunan hastanın öğretmeni, aileye aktivitelere yeterince dikkatini veremediğini, kendini yeterince ifade edemediğini, derslerde sık sık arkadaşlarının dikkatini dağıttığını ve okul başarısının kötü olduğunu bildirmiş. Bununla birlikte arkadaş ilişkilerinin zayıf olduğu, arkadaşları tarafından pek

tercih edilen bir çocuk olmadığı belirtiliyordu. Özellikle yazı ve sözel derslerde sınıf ortalamasında başarı gösterirken iki işlemli matematik becerilerinin yetersiz olduğu, unutkan olduğu, eşyalarına sahip olamadığı ve dürtüsel hareketlerinin de olduğu öğretmen bilgi formundan öğrenilen hastanın yapılan ruhsal muayenesinde de psikomotor aktivitesinin artmış olduğu, distraktibilitesinin olduğu ve dikkatini sürdüremediği gözlemlendi. Hareketli bir çocuk olması dışında özgeçmişinde ve soygeçmişinde herhangi

bir özellik saptanamadı. Aile içi şiddet veya fiziksel istismar öyküsü yoktu. Hastanın ailesine ve öğretmene Conner's formları verildi. Conner's Aile formu: 40; Conners Öğretmen Formu: 30 idi.

Nörolojik ve diğer sistem muayeneleri normaldi. Rutin kan testleri, EKG, EKO, EEG testleri normaldi. Derslere dikkatini verememesi şikayeti ile başvurduğu dış merkezdeki erişkin psikiyatri tarafından istenen Beyin Manyetik Rezonans görüntüleme raporunda kolposefali ve korpus kallozum agenezisi olduğu belirtilmekteydi. Ancak ikinci olgumuzda dış merkez serebral MR kaydına ulaşılammış sadece raporu kaydedilmiştir. Yapılan WISC-R zeka testi sonucuna göre sözel zeka bölümü 85; performans puanı 82 tüm puan 82 olarak belirlendi ve donuk zeka tanısı konuldu. Tüm değerlendirmeler sonucunda hastaya DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre dikkat eksikliğinin önde geldiği tip DEHB tanısı konuldu. Metilfenidat OROS 27 mg/gün tedavisi başlandı. İlaç tedavisinden özellikle dikkat eksikliği belirtileri yönünde belirgin fayda gören hastanın ayaktan takibi halen sürdürülmektedir. İlaç öncesi stroop testi TBAG formu bölüm 1: 10 sn Bölüm II: 27 sn; Bölüm III: 34 sn; Bölüm IV: 35 sn; Bölüm V: 48 sn 3 hata ve 3 düzeltme idi. Metilfenidat 27 mg/gün tedavisinin 1. ayında ise Bölüm 1: 10 sn Bölüm II: 16 sn; Bölüm III: 17 sn; Bölüm IV: 16 sn; Bölüm V: 26 sn idi. Beş alt bölümün hiçbirinde hata olmadığı gözlemlendi.

TARTIŞMA

Olgularımız ile benzer biçimde kallozal disgenenezis genellikle epilepsi veya ruhsal hastalıkların araştırılması esnasında çekilen Bilgisayarlı Tomografi (BBT) ve Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme ile saptanmaktadır¹¹.

Kolposefali ve Corpus callozum agenezisinin sık birlikte bulunabileceği belirtilmekte, corpus callozum agenezisi ile kalkarin sulkusun tam oluşmamasına ve hipokampusün yetersiz inversiyonuna bağlı kolposefalinin meydana geldiği belirtilmektedir¹¹. Benzer biçimde her iki olgumuzda da kolposefali bulunmaktaydı.

Corpus callozum disgenezisi bulunan çocuklarda en sık gelişme geriliği, mental retardasyon, konvülsiyon ve mikrosefali birlikteliği olmasına rağmen klinik tablo çeşitlilik gösterebilir. En yaygın görülen klinik tablo epileptik nöbetlerle birlikte mental retardasyondur.¹² Birinci olguda corpus callozum agenezisi ile birlikte kolposefali ve interhemisferik kist ve ikinci olguda ek olarak kolposefali bulunmaktaydı. Her iki olgunun da klinik görünümünün epilepsi, EEG bozukluğu ve mental retardasyon olmaksızın DEHB kliniği ile uyumlu olması olguları farklı kılan bir özelliktir.

Asuri N. ve ark.'nın çalışmasında corpus callozum agenezisinin etiyolojisinde metabolik ve kalıtsal hastalıkları önemine vurgu yapılmış; intrauterin dönemde toksik olan glisin sülfid metabolitleri bir neden olarak suçlanmış, annesinde fenilketonüri bulunan çocuklarda artmış bu metabolitlerle corpus callozum agenezisi ilişkisi açıklanmaya çalışılmıştır. Kolesterol sentez defekti ya da membran kolesterolundaki bir hasar corpus callozum agenezisine ya da anormal nöron yapısına neden olabileceği hipotez olarak kabul edilmektedir. Hücre membran transportunda kolesterol rolünün açık olması ve kolesterolün hücre membranındaki yerleşik tirozin kinaz reseptörünün yapısında bulunması nedeniyle bu iki sistemde meydana gelen bir hasarın anormal nöron yapısı ve nöronlar arası sinyal mekanizması bozulması ile ilişkilendirilerek kolesterolün nöron yapısındaki yerinin önemine dikkat çekilmektedir¹³.

Hynd ve ark.'ları çalışmalarında DEHB'li hastalarda corpus callozumun genu ve splenium bölgesinde anormallik olduğunu bildirmişlerdir¹⁴. Lyoo ve ark.'larının çalışmalarında zarar verici-yıkıcı davranışları belirgin olan DEHB'li hastalarda azalmış splenium ve isthmus hacmi olduğunu bildirmişler¹⁵. En güncel çalışmalardan Hutchinson ve ark. morfometrik MR çalışmalarının meta analizinde kontrol grubuna göre DEHB'li hastalarda özellikle küçük splenium olduğunu ve corpus callozumun farklı bölgesi ile DEHB'deki belirtilerin farklı olabileceğini bildirmişlerdir¹⁶.

İlk olgunun dürtüsel ve zarar verici davranışları ön planda iken ikinci olguda inhibe, içe dönük ve sosyal ve öğrenme güçlüğü belirtilerinin ağırlıkta olduğu gözlenmekteydi.

Kallozal agenezis ve interhemisferik kist, diğer kallozal agenezis tiplerinden farklıdır. Raybaud ve Gerard interhemisferik kistin eşlik ettiği kallozal agenezisi üç tipe ayırmıştır¹⁷. Birinci tipte, orta hatta ve/veya paramedyan alanda 3. ventrikül ya da tek taraflı veya bilateral lateral ventriküllerle ilişkili geniş Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) kolleksiyonu izlenir, kist komşu hemisferde kitle etkisi yaratır. Gelişme geriliği, fokal nörolojik defisitler tip 1'de, diğer tiplerden daha sıktır. Tip 2 birinci tipe benzer, ancak ek olarak polimikrogri, heterotopi, şizensefali gibi eşlik eden kortikal gelişim bozuklukları vardır. Tip 3'te multiloküler, asimetrik ve ventriküllerden bağımsız multipl kistler vardır, eşlik eden kortikal gelişim defektleri nadirdir. Kistler büyük olduğunda o taraf lateral ventriküle bası yapar. Eşlik eden kortikal malformasyonlar nadirdir. Hidrosefali ve makrosefaliye neden olabilir¹⁷. Birinci olgumuzda tip 1 ile uyumlu interhemisferik kist mevcuttu. Fakat Olgu 1 in kliniğinde gelişme geriliği, nörolojik defisit ve kitle etkisine bağlı hidrosefali bulunmamaktaydı. Yürütücü işlevlerdeki bozulma ve sorun çözme becerilerindeki eksikliğin sosyal farkındalıkta azalma ile ilişkili olabileceği vurgulanmaktadır¹⁸. Benzer olarak ikinci olgumuzda dikkat eksikliğinin yanında sosyal olarak inhibe bir yapının olması, literatürdeki bu bilgi ile uyumlu bulunmuştur. İkinci olgunun sosyal alandaki güçlükleri erken çocukluk gelişim öyküsünde geç konuşma olmaması, stereotiplerinin olmaması kısıtlı da olsa sosyal ilişkilerinin varlığı, yine yapısal beyin anomalileri ile sık görülen Yaygın Gelişimsel Bozukluk tanısını dışlamamızı sağlamıştır.

Sonuç olarak; bu yazıda DEHB belirtileri ile başvuran çocuklarda ayrıntılı öykü ve fizik muayene bulgularına ek olarak, özellikle kraniyal deformite varlığında nörogörüntüleme yöntemlerinin kullanılmasının önemi vurgulanmaktadır. Bununla birlikte beyin yapısal

anomalilerine karşın hastalarda psikotrop ilaç tedavisine herhangi bir yan etkinin gözlenmemiş olması da önemlidir. Beyindeki yapısal anomalilerin varlığı, DEHB nin intrauterin dönemden başlayan nörogelişimsel bir bozukluk olduğunu desteklediği gibi hastalığın klinik seyrinde ve yönetiminde yol gösterici olabileceğini (epilepsi ve mental retardasyon gibi diğer bozuklukların da akılda tutulması gerektiğini) düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta regression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164:942-8
2. Schweitzer JB, Faber LT, Grafton ST, Tune LE, Hoffman JM, Kilts CD. Alterations in the functional anatomy of working memory in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2000;157:278-80.
3. Jensen PS, Hinshaw SP, Swanson JM, Greenhill LL, Conners CK, Arnold LE, Abikoff HB, Elliott G, Hechtman L, Hoza B, March JS, Newcorn JH, Severe JB, Vitiello B, Wells K, Wigal T. Findings from the NIMH Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA): Implications and applications for primary care providers. *J Dev Behav Pediatr*. 2001;22: 60-73.
4. Sonuga-Barke EJ, Halperin JM. Developmental phenotypes and causal pathways in attention deficit/hyperactivity disorder: potential targets for early intervention? *J Child Psychol Psychiatry*. 2010;51:368-89.
5. Taylor M, David AS. Agenesis of the corpus callosum: A United Kingdom series of 56 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64:131-4.
6. Pisani F, Bianchi ME, Scarano A, Viola P, Volante E, Faienza C. Clinical features in subjects with congenital anomalies of the corpus callosum. *Acta Biomed Ateneo Parmense*. 2000; 71:497-502.
7. Glass HC, Shaw GM, Ma C, Sherr EH. Agenesis of the corpus callosum in California 1983-2003: a population-based study. *Am J Med Genet. A*. 2008;146:2495-2500.
8. Jeret JS, Serur D, Wisniewski K, Fisch C. Frequency of agenesis of the corpus callosum in the

- developmentally disabled population as determined by computerized tomography. *Pediatr Neurosci*. 1985;12:101-3.
9. Frazier JA, Breeze JL, Papadimitriou G, Kennedy DN, Hodge SM, Moore CM, Howard JD, Rohan MP, Caviness VS, Makris N: White matter abnormalities in children with and at risk for bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007;9:799–809.
 10. Rueckert L, Levy J. Further evidence that the callosum is involved in sustaining attention. *Neuropsychologia*. 1996;34:927–35.
 11. Barkovich AJ (ed). *Pediatric Neuroimaging*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000.
 12. Giedd JN, Castellanos FX, Casey BJ, Kozuch P, King AC, Hamburger SD, Rapaport JL. Quantitative morphology of the corpus callosum in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 1994; 151:665-69.
 13. Prasad AN, Bunzeluk K, Prasad C, Chodirker BN, Magnus KG, Greenberg CR. Agenesis of the corpus callosum and cerebral anomalies in inborn errors of metabolism. *Journal of Japanese Teratology Society*. 2007; 47:125–35.
 14. Hynd GW, Semrud-Clikeman M, Lorys AR, Novey ES, Eliopoulos D, Lyytinen H. Corpus callosum morphology in attention deficit-hyperactivity disorder: morphometric analysis of MRI. *J Learn Disabil*. 1991; 24; 141–6.
 15. Lyoo IK, Noam GG, Lee CK, Lee HK, Kennedy BP, Renshaw PF. The corpus callosum and lateral ventricles in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a brain magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*. 1996;40; 1060–63.
 16. Hutchinson AD, Mathias JL, Banich MT. Corpus callosum morphology in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neuropsychology*. 2008; 22: 341–9.
 17. Raybaud C, Girard N. The developmental disorders of the commissural plate of the telencephalon: MR imaging study and morphologic classification. *Nerv Syst Child*. 1999; 24: 348–57.
 18. Symington SH, Paul LK, Symington MF, Ono M, Brown WS. Social cognition in individuals with agenesis of the corpus callosum. *Soc Neurosci*. 2010;5:296-308

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Gonca Çelik
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
01330 Balcalı-ADANA
e-mail: goncagulcelik@gmail.com

geliş tarihi/received :15.02.2013

kabul tarihi/accepted:29.03.2013