

BÖLÜM 30

ÇOCUKLARDA BİLİŞSEL VE GLOBAL GELİŞİMSEL GERİLİĞE AKUT YAKLAŞIM

Yasemin TOPÇU¹

GİRİŞ

Bilişsel gerilik(BG), birçok etyolojik nedenle 18 yaşından önce ortaya çıkan, farklı düzeylerde entellektüel ve uyumsal işlevlerdeki eksiklik ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur.

Global gelişimsel gerilik(GGG) ise entelektüel ve işlevsellik alanında gecikmesi olan ve/veya beklenen nöromotor gelişim basamaklarını kazanamayan 5 yaşın altındaki çocuklar için kullanılan bir terimdir.

Bilişsel gerilik ve/veya global gelişimsel gerilik fenotipik ve genetik olarak heterojen bir grup olup birçok olguda spesifik tanıya ulaşamamaktadır. BG popülasyonun yaklaşık yüzde 1'ini etkilerken, GGG %1-3 kadarını etkiler ve 5 yaşından küçük çocuklarda tanı sınırlıdır.^{1,2}

BG ve GGG'nin tanım(Tablo 1) ve etyolojileri örtüştüğü için her iki tanıya yönelik yapılan tetkikler doğal olarak benzerlik göstermektedir. Erken tanı, rehabilitasyon desteği ve tedaviye başlamak için çok önemlidir. En gelişmiş tetkiklerle birlikte GGG/BG etyolojisi olguların ancak %40 ile %80'inde tespit

edilebilmektedir.³ Bu nedenle bu hasta popülasyonunda etyolojik değerlendirmeler için bir yol haritası gereklidir. Aşağıda belirtilen bazı nedenlerden dolayı bu hasta grubunun tanısı önemlidir;²

- Nedene yönelik ve/veya destekleyici tedavinin zamanında başlatılması ve yönetilmesi,
- Komplikasyonların önlenmesi
- Prognozun iyileştirilmesi
- Tekrarlama riski ile ilgili doğru genetik danışmanlık verilmesi ve gerekli olduğunda prenatal/preimplantasyon genetik tanı imkânı tanınması
- Uygun olmayan ve maliyetli testlerden kaçınılması

ETYOLOJİ

Spesifik etyolojik bir tanı bulma olasılığı yapılan tetkiklerin içeriğine, çeşitliliğine ve GGG/BG'nin ağırlığına göre değişmektedir. Ağır BG'de %80 olguda tanımlanabilir bir neden var iken hafif BG'de bu oran %24'e kadar düşmektedir.^{4,5} Etiyolojik nedenlerin kategorileri ve tanı oranları en sık karşılaşılan tanıları içerecek şekilde Tablo 2'de belirtilmiştir.

¹ Doç. Dr., İstanbul Medipol Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., yasmintopcu35@gmail.com

Tablo 6: Seçilmiş Olgularda Yapılması Önerilen Genetik Tetkikler⁵

Olası monogenik bozukluklar için spesifik genetik test (Sanger dizi analizi)
Yeni nesil dizi analizi
Mikroarray ve/veya standart karyotip analizi
Prader-Willi ve Angelman Sendromu için MLPA test (metilasyon spesifik)
Miyotonik distrofi için PCR
Klinik ekzom dizileme veya tüm ekzom dizileme
Tüm genom dizileme

SONUÇ VE ÖNERİLER

- Öykü ve fizik muayene hala tanı belirleme aşamasındaki ilk ve en önemli basamaktır. Klinik değerlendirme sonrası öncelikli belli bir tanıdan şüphelenildiğinde etyolojiyi doğrulamak için ilk basamak uygun tetkik istenmelidir.
- Klinik değerlendirme öncelikli olarak bir tanıyı işaret etmediğinde ise tetkikler aşamalı olacak şekilde yapılmalıdır. Araştırmanın kapsamı ise pediatrik deneyim, uzmanların erişilebilirliği ve kaynakların kullanılabilirliği ile ilişkili olarak merkezlere göre değişmektedir.
- Olguları değerlendirmek için kanıta dayalı bir yaklaşımı izlemek, doktorların yaklaşımının koordine edilmesi için esastır.
- GGG/BG bulunan olgularda görme ve işitme testlerinin yapılması kritik bir öneme sahiptir.
- Öykü ve fizik değerlendirme ile etyolojik bir neden bulunamadığında Frajil X, kromozomal mikroarray analizi, metabolik testler ve gerektiğinde beyin görüntüleme yapılmalıdır. Tanının belirlenememesi durumunda olgular genetik ve/veya metabolizma uzmanına yönlendirilmelidir.
- Kromozomal mikroarray ve Frajil X analizi, açıklanamayan GGG/BG bulunan olgularda ilk sırada yapılması önerilen testlerdir.
- Açıklanamayan GGG/BG olan çocuklarda,

klinik olarak kırmızı bayrak göstergesi olmadığında ve normal saptanan yenidoğan taraması bulunması halinde bile tedavi edilebilir doğuştan metabolizma hastalıkları için test yapılması önerilmektedir.

- Birinci basamak araştırma olarak mikrosefali, makrosefali, nöbetler veya anormal nörolojik bulguları bulunan olgularda beyin görüntüleme yapılması önerilmektedir. Diğerleri için görüntüleme, birinci basamak genetik ve metabolik araştırmalar yapılmaya kadar ertelenebilir. Her durumda sedasyonun riskleri göz önünde bulundurulmalıdır. Manyetik rezonans görüntüleme en çok tercih edilen yöntemdir.
- Risk altındaki çocuklar için kurşun seviyesi ve demir düzeyini belirlemeye yönelik tetkikler yapılmalıdır.
- Tüm ekzom veya tüm genom dizi analizi, diğer aşamalı yapılan tetkikler ile sonuca ulaşamadığında sırasıyla yapılması önerilen ileri aşama tetkiklerdir.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Intellectual disabilities. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edn. Washington, D.C: American Psychiatric Publishing, 2013.
2. Moeschler JB, Shevell M; Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics* 2014;134(3):e903-18.
3. Jimenez-Gomez A, Standridge SM. A refined approach to evaluating global developmental delay for the international medical community. *Pediatr Neurol* 2014;51(2):198-206.
4. Shaffer LG; American College of Medical Genetics Professional Practice and Guidelines Committee. American College of Medical Genetics guideline on the cytogenetic evaluation of the individual with developmental delay or mental retardation. *Genet Med* 2005;7(9):650-4.
5. Bélanger SA, Caron J. Evaluation of the child with global developmental delay and intellectual disability. *Paediatr Child Health*. 2018 Sep;23(6):403-419
6. American Academy of Neurology. Evaluation of the Child with Global Developmental Delay. 2011. www.aan.com/guidelines (Accessed March 17, 2017)
7. Flore LA, Milunsky JM. Updates in the genetic eva-

- luation of the child with global developmental delay or intellectual disability. *Semin Pediatr Neurol*. 2012;19(4):173–80.
8. Lugtenberg D, Kleefstra T, Oudakker AR, et al. Structural variation in Xq28: MECP2 duplications in 1% of patients with unexplained XLMR and in 2% of male patients with severe encephalopathy. *Eur J Hum Genet*. 2009 Apr;17(4):444-53
 9. Boycott K, Hartley T, Adam S, et al; Canadian College of Medical Geneticists. The clinical application of genome-wide sequencing for monogenic diseases in Canada:Position statement of the Canadian College of Medical Geneticists. *J Med Genet* 2015;52(7):431–7.
 10. Silove N, Collins F, Ellaway C. Update on the investigation of children with delayed development. *J Paediatr Child Health* 2013;49(7):519–25.
 11. Tirosh E, Jaffe M. Global developmental delay and mental retardation—A pediatric perspective. *Dev Disabil Res Rev* 2011;17(2):85–92.
 12. Bélanger SA, Caron J. Evaluation of the child with global developmental delay and intellectual disability. *Paediatr Child Health*. 2018 Sep;23(6):403-419
 13. Flore LA, Milunsky JM. Updates in the genetic evaluation of the child with global developmental delay or intellectual disability. *Semin Pediatr Neurol*. 2012;19(4):173–80.
 14. American Academy of Neurology. Evaluation of the Child with Global Developmental Delay. 2011. www.aan.com/guidelines (Accessed March 17, 2017)
 15. Flore LA, Milunsky JM. Updates in the genetic evaluation of the child with global developmental delay or intellectual disability. *Semin Pediatr Neurol*. 2012;19(4):173–80.
 16. Lugtenberg D, Kleefstra T, Oudakker AR, et al. Structural variation in Xq28: MECP2 duplications in 1% of patients with unexplained XLMR and in 2% of male patients with severe encephalopathy. *Eur J Hum Genet*. 2009 Apr;17(4):444-53
 17. Tirosh E, Jaffe M. Global developmental delay and mental retardation—A pediatric perspective. *Dev Disabil Res Rev* 2011;17(2):85–92.
 18. Boycott K, Hartley T, Adam S, et al; Canadian College of Medical Geneticists. The clinical application of genome-wide sequencing for monogenic diseases in Canada:Position statement of the Canadian College of Medical Geneticists. *J Med Genet* 2015;52(7):431–7.