

Kleine-Levin Sendromu: Bir Olgu Sunumu

The Kleine-Levine Syndrome: A Case Report

Hasan Karadağ¹, Berna Alışır², Sibel Örsel³, Hakan Türkçapar³

¹Uz.Dr., ²Dr., ³Doç.Dr., Sağlık Bakanlığı Dışkapi Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

ÖZET

Kleine-Levin sendromu periyodik hipersomnia, mental bozukluklar, hiperfaji ve hiperseksüalite gibi davranış bozuklukları ile karakterize nöropsikiyatrik bir hastalıktır. Sendrom ataklar halinde seyreder, ani olarak başlar ve sonlanır, birkaç gün ile birkaç hafta arası sürer. KLS çok nadir görülmekle birlikte yaygınlığı bilinmemektedir. En sık 16-20 yaşlarında görüldüğü ve daha çok erkek cinsiyeti etkilediği bildirilmektedir. Etiyopatogenezi bilinmemektedir. Hipotalamik, serotonerjik ve dopaminerjik yollardaki disfonksiyonun KLS zemininde yer aldığı ileri sürülmektedir. Epizotlar genellikle bir viral enfeksiyonu, kafa travmasını veya psikojenik stresi takiben aniden başlayabilir. Epizotlar arasında uyku bozukluğu görülmez, hastalar fiziksel ve mental olarak normaldir. Literatürde epizot sıklığı ile ilgili olarak kesin bir bilgi bulunmamakla birlikte, yılda ortalama iki -oniki epizot geçiren olgular bildirilmektedir. KLS için objektif tanı ölçütleri bulunmamaktadır. Literatürdeki hastaların elektroensefalografik ve polisomnografik çalışmaları özgün değişiklikler içermemektedir. Bu tanıyı alan pek çok hasta uluslararası uyku bozuklukları sınıflandırmasının tanı için gerekli olan kriterlerini tam olarak karşılamamaktadır. Son yıllarda hipersomniaya davranış bozukluklarının eşlik etmediği formlarının da olduğu gösterilmiştir. Bu makalede kliniğimizde izlenen, son 5 yılda 8 hipersomnia atağıyla birlikte büyüme hormonu ve kortizol yüksekliği saptanan, davranış bozukluklarının eşlik etmediği 22 yaşındaki kadın hastanın klinik tablosu "monoseptomatik/ atipik Kleine-Levin Sendromu" çerçevesinde tartışılacaktır.

Anahtar Sözcükler: Kleine-Levin sendromu, uyku bozuklukları, polisomnografi.

SUMMARY

Kleine-Levin syndrome is a neuropsychiatric illness, characterised by recurring episodes of hypersomnia, mental disturbances and abnormal behaviour including hyperphagia and hypersexuality. The episodes start suddenly and continue during few days to a few weeks. KLS is a rare syndrome but we don't know its prevalence. The syndrome is seen often between 16-20 ages and effects males more. Etiopathogenesis is not clear. It is hypothesized that dysfunction of the hypothalamic, serotonergic and dopaminergic pathways are related with KLS. The episodes generally start suddenly after a viral infection, head injury or sometimes after a psychological stress. Between the episodes, there is no sleep disturbance and patients are physically and mentally normal. There is not a certain data on frequency of episodes but according to several case reports there are mean 2-12 episodes per year. There is no objective diagnostic criterion. EEG and PSG studies don't include specific features. A lot of KLS patients don't meet the criteria of the international sleep disorder classification. In recent years, shown that the hypersomnia form is not associated with behavioural disorders. In this report we are discussing a 22 years old female outpatient, who has eight hypersomnia episodes without behaviour abnormality in past five years and has elevated growth hormone and elevated cortisol levels, in the context of "monosymptomatic/atypical kleine-Levin syndrome".

Key Words: Kleine-Levin syndrome, sleep disorders, polysomnography.

(*Klinik Psikiyatri 2010;13:92-96*)

GİRİŞ

Uluslararası uyku bozuklukları sınıflandırılmasında (ICSD) Kleine-Levin Sendromunu (KLS) da içeren reküren hipersomninin tanı kriterleri, hastada olan iki günden dört haftaya kadar süren aşırı uyuma epizotları, epizotların yılda en az bir kez olması, ataklar arasında uyarılmışlık, fiziksel fonksiyonlar ve davranışların normal olması, hipersomninin başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik bozukluk, mental bozukluk, ilaç ve madde kullanımı ile açıklanamaması ile tanımlanmıştır. KLS alt tipi tanımlanırken bu belirtilere davranışsal ve bilişsel belirtilerin eşlik etmesi gerektiği belirtilmektedir (AASM 2005). Bununla birlikte literatürde davranışsal belirtilerin eşlik etmediği KLS olguları tanımlanmaktadır (Karadeniz ve ark. 2000, Sheldon ve ark. 2005, Shukla ve ark. 2008).

İlk kez 1925 yılında Kleine tarafından tanımlanan, KLS, reküren hipersomnia epizotları, değişen derecelerde davranışsal ve bilişsel bozukluklar, kompulsif yeme davranışı (hiperfaji) ve hiperseksüalite ile karakterize nadir görülen nöropsikiyatrik bir hastalıktır. Ataklar halinde seyreden sendromda, atak ani olarak başlar, birkaç gün ile birkaç hafta arası sürer ve ani olarak sonlanır. Ataklar arası dönemlerde uyku bozukluğu görülmez, kişi fiziksel ve mental olarak sağlıklıdır. Atak sıklığı yılda ortalama iki kez olmakla birlikte, yılda oniki atak geçiren olgular da bildirilmiştir. Hasta semptomatik dönemde günün büyük bir kısmını uykuda geçirir, tuvalet ve yemek ihtiyacı için yataktan kalkar. Hiperfaji ve hiperseksüalite gibi davranış bozuklukları kompulsif tarzdadır (AASM 2005).

KLS'nin yaygınlığı bilinmemekle birlikte çok nadir görülmektedir. En sık 16-20 yaş aralığında görülür. Erkek cinsiyetinin daha fazla etkilendiği sendromda, erkek/kadın oranı 4/1 olarak bildirilmektedir. Etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, genellikle kafa travmasını, psikojenik stresi veya viral enfeksiyonları takiben ortaya çıktığı bildirilmiştir (Arnulf ve ark. 2005). Anormal büyüme hormonu ve prolaktin salınımını içeren hipotalamik disfonksiyon, serotonerjik ve dopaminerjik yollardaki disfonksiyon gibi bozuklukların KLS zemininde yer aldığı ileri sürülmektedir (Billard 2005, BaHamam ve ark. 2008).

Bu yazıda ataklar halinde gelen aşırı uyuma belirtileriyle giden, hiperfaji ve hiperseksüalitenin ön planda gelmediği, kortizol ve büyüme hormonunda yükseklik tespit edilen bir KLS olgusu tartışılacaktır.

Olgu

22 yaşında kadın hasta, polikliniğe ataklar halinde olan fazla uyuma şikayeti ile annesi tarafından getirildi. Hastanın son atağı Kasım 2009'da üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası başlamıştı. Bu dönemin 10-15 gün kadar sürdüğü ve günde ortalama 15-18 saat uyuduğu öğrenildi. Hasta bu dönemde uyanık olduğu anlarda da etrafında olup bitenlerin gerçek olup olmadığından emin olmadığını, kendini rüyada gibi hissettiğini ve kullandığı eşyalarda siyah lekeler gördüğünü belirtiyor. Yine bu dönemde karamsarlık, ilgi ve istek kaybı, intihar düşünceleri olmuş. Yaklaşık 10 günden sonra etrafında olup bitenlerin farkına varmaya başladığını, uyku miktarının giderek azaldığını ve yaklaşık 15 günün sonunda tam olarak düzeldiğini belirtmiştir.

Daha öncesinde de benzer şikayetlerinin olduğu dönemler geçiren hastanın, ilk şikayetleri Şubat 2005 tarihinde Lise 2. sınıfta 17 yaşında iken başlamış. Derslerde başarısızlık yaşadığı bir dönemde geçirdiği bir grip enfeksiyonundan sonra aşırı uyuma şikayeti başlamış. Bu dönemde hastanın psikiyatriye başvurusu olmuş ve 1 ay süreyle antidepressif ilaç kullanmış. 2006 ve 2007 yıllarında, yılda 2 kez 10-15 gün süren uzun süreli uyuma dönemleri olmuş. Hastaya 2008 yılında başvurduğu psikiyatrist tarafında hipersomni tanısıyla modafinil 200 mg/gün tedavisi başlanmış. Modafinil tedavisi alırken şikayetleri olmamış. Hasta 2009 yılında benzer şikayetlerin olduğu 4 dönem geçirmiş. Hastanın bu dönemler arasında herhangi bir şikayeti olmuyormuş. Sondan bir önceki aşırı uykulu olduğu dönemde nöroloji bölümüne başvuran hastanın yapılan nörolojik muayenesinde patolojik bulgu saptanmamış. Yapılan kranial MR ve EEG tetkikleri normal olarak değerlendirilmiş.

Hastaya atağının onuncu gününde bir gece polisomnografik inceleme (PSG), ertesi günde dört kez çoklu uyku latens testi (MSLT) yapıldı. PSG'de

total kayıt zamanı 555 dakika, total uyku zamanı 543 dakika, uyku latensi 12 dakika, hızlı göz hareketleri (REM) uyku dönemi latensi 121 dakika, uyku etkinliği %79.2, non-REM birinci dönem (N1) 36 dakika (%6.6), non-REM ikinci dönem (N2) 166 dakika (%31), non-REM üçüncü dönem (N3) 138 dakika (%25.4), REM 99 dakika (%18), 53 kez uyandığı ve 116 dakikayı (%19) uyanık olarak geçirdiği tespit edildi. Tetkik süresince hipersomniye neden olabilecek horlama, uyku-apne sendromu ve periyodik bacak hareket bozukluğu gözlenmedi. MSLT'de ise ortalama uyku etkinliği %87.1, ortalama uyku latensi 1.9 dakika, birinci kayıta REM latensi 9.5 dakika iken diğer üç kayıta uykunun REM ile başladığı (SOREM) tespit edildi.

Yapılan endokrinolojik çalışmalarda büyüme hormonu (GH) ve kortizol değerinin yüksek olduğu saptandı. Yapılan dinamik testler ile büyüme hormonundaki bu yüksekliğin fizyolojik olduğuna karar verildi. Hasta endokrinoloji tarafından yıllık takibe alındı. Herhangi bir madde ve ilaç kullanım öyküsü olmayan hastanın atak sonrası dönemde yapılan psikiyatrik muayenesinde psikopatoloji saptanmadı. Hastanın ailesinde benzer yakınmaları olan kimse yoktu.

Hastaya bizdeki izlemi sırasında modafinil başlandı, aile ve bireysel danışma verildi.

TARTIŞMA

Klein-Levin sendromu, genel olarak ataklar halinde görülen hipersomnia, buna eşlik eden bilişsel ve davranışsal değişiklikler şeklinde üçlü belirti kümesi olarak bilinmektedir. Oysa klinik uygulamada hipersomniye birlikte diğer belirtilerin eşlik etmediği ya da tanı ölçütleri dışında yer alan, örneğin hormonal değişiklikler gibi farklı klinik özelliklerin eşlik ettiği olgular yer almaktadır. Bu olguların gözden geçirilmesiyle tanı ölçütleri, farklı klinik görünüm ve etiyolojisi konusunda bilgi birikimi de oluşacaktır. Bu nedenle "monosemptomatik/atipik Kleine-Levin sendromu" olarak düşünülen olguyu literatürde yer alan farklı klinik görünümle birlikte ele aldık.

Bilindiği gibi KLS tanısında uyku ataklarına hiperfaji ve hiperseksüalite semptomlarının eşlik etmesi

zorunlu tutulmamaktadır (Sheldon ve ark. 2005, Shukla ve ark. 2008). Özellikle adolesan dönemde hipersomniye eşlik eden mental bozukluklar varsa diğer tanı kriterleri aranmaksızın KLS'nin mutlaka düşünülmesi önerilmektedir. Arnulf ve ark. (2005) 186 olguyu gözden geçirdiği makalede, hipersomnia tüm vakalarda mevcut olan ve tanı için zorunlu temel semptom olarak saptanmıştır. Hiperfajinin eşlik etmediği durum, periyodik hipersomnia veya atipik KLS (Rosenow ve ark. 2000); ayrıca davranış bozukluklarının da eşlik etmediği hipersomni atakları ile görülen şekli monosemptomatik form olarak adlandırılmıştır (Karadeniz ve ark. 2000, Sheldon ve ark. 2005). Literatüre baktığımızda sadece hipersomnia ve mental bozukluklar ile giden KLS olguları bildirilmiştir. Hipersomniden sonra en sık görülen semptom %96 ile bilişsel bozukluklardır (Arnulf ve ark. 2005). Bizim olgumuzda da hiperseksüalite ve hiperfaji gibi semptomlar eşlik etmiyordu ve hipersomni epizodu sırasında derealizasyon benzeri mental semptomları mevcuttu. Literatürde bizim olgumuza benzer şekilde semptomatik dönemde hastanın kendisini rüyada gibi his ettiği derealizasyon saptanan bir olgu sunumu yer almaktadır (Itokawa ve ark. 2009).

Henüz KLS için objektif tanı koydurucu testler yoktur (AASM 2005, Arnulf ve ark. 2005, BaHamam ve ark. 2008). KLS de yapılan testler esas olarak epilepsiyi (EEG), lokal beyin lezyonlarını (MRI) ve menenjit ya da ensefaliti (BOS) dışlamak için yapılmaktadır (Arnulf ve ark. 2005). Ayırıcı tanıda şizofreni, depresyon, bipolar affektif bozukluk manik epizod, konversiyon bozukluğu, somatoform bozukluk ve madde kullanımının yanı sıra narkolepsi, obstrüktif uyku apnesi, hipersomniye neden olabilen santral sinir sistemi hastalıkları, üçüncü ventrikül tümörleri, ensefalit, serebrovasküler hastalıklar ve kafa travmaları dışlanmalıdır (AASM 2005, Arnulf ve ark. 2005, Hirst ve ark. 2007, Huang ve ark. 2005) .

Olgumuzda hipersomniye mental bozuklukların eşlik etmesi nedeni ile bu tabloya neden olabilecek merkezi sinir sistemi (MSS) hastalıkları ayırıcı tanıda gözden geçirildi. Yapılan biyokimyasal ve radyolojik tetkikler, EEG ve nörolojik değerlendirme sonunda MSS patolojisi bulunamamıştır. Ayrıca bu semptomatolojiye neden olabilecek psikiyatrik

hastalıklar, hastanın anamnezi ve psikiyatrik muayenesi ile dışlanmıştır.

KLS'de tetikleyici (ortaya çıkarıcı) faktör olarak genellikle viral enfeksiyonlar bildirilmektedir (AASM 2005, Arnulf ve ark. 2005, Huang ve ark. 2005, Rosenow ve ark. 2000). Bu olguda da ilk ve son atağı öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu olması bu bilgiyi destekler niteliktedir. Anormal büyüme hormonu ve prolaktin salınımını içeren hipotalamik disfonksiyon, serotonerjik ve dopaminerjik yollardaki disfonksiyonun KLS'nin zemininde yer aldığı düşünülmektedir (Billiard 2005, BaHammam ve ark. 2008). KLS'de kortizol yüksekliği bildiren çalışma yayınlanmazken, büyüme hormonu yüksekliği bildiren bir kaç çalışma yayınlanmıştır (Arnulf ve ark. 2005, Rosenow ve ark. 2000). Bizim olgumuzda hem büyüme hormonu hem de kortizol yüksekliği mevcuttu.

KLS'de atak sırasında rutin EEG incelemesinde, temel aktivitede yavaşlama ve paroksizmal 4-6 Hz'lik teta aktivitesi görülür (Wilkus ve Chiles 1975, Adlakha ve Chokroverty 2009). Arnulf ve ark. (2005) yılında yayınladıkları çalışmalarında olguların %70'inde zemin aktivitesinde nonspesifik yavaşlama izlenirken, geri kalan olgularda ise normal sınırlarda EEG izlendiğini bildirmişlerdir (Arnulf ve ark. 2005). Bizim olgumuzda EEG normal olarak tespit edilmiştir.

Arnulf ve ark. (2005) 186 vakayı gözden geçirdikleri makalede PSG çalışması yapılan 40 hastanın ortalama gece uykuları 445 ± 122 dakika, dönem I uykusu $\%6 \pm 4$, dönem II uykusu $\%56 \pm 9$, dönem III uykusu $\%19 \pm 11$, REM uykusu $\%19 \pm 6$ olarak saptanmıştır. Adlakha ve Chokroverty (2009) olgularında ise PSG'de dönem III uykusunda artma (toplam uyku süresinin $\%28$ 'i), Huang ve ark. (2008) 17 KLS hastanın PSG çalışmasında uyku etkinliğinde azalma, sık uyanmalar ve dönem III

uykusunda azalma tespit etmişlerdir. Genellikle REM latensinin kısaldığı veya normal bulunduğu bildirilmektedir (Adlakha ve Chokroverty 2009, Rosenow ve ark. 2000). Bizim olgumuzdaki sık uyanmalar, uyku etkinliğindeki azalma ve uyku dönemlerinin süreleri literatürü destekler nitelikteydi. Fakat bizim olgumuzdaki REM latensinin uzaması literatür ile uyumlu değildi.

MSLT çalışmalarına baktığımızda genel olarak uyku latensinde kısalma, 19 hastanın 6'sında narkolepsi benzeri patern bildiren yayınların (Arnulf ve ark. 2005) yanı sıra, SOREM tespit eden (Huang ve ark. 2008) ve etmeyen (Adlakha ve Chokroverty 2009) çalışmalar da mevcuttur. Bizim olgumuzda da uyku latensi kısa ve SOREM'ler mevcuttu.

Sonuç olarak bu yazıda 5 yıl içerisinde 8 kez ortaya çıkan, ortalama 15 gün kadar süren, günde ortalama 15-20 saat süren uyku ile birlikte derealizasyon şeklinde mental semptomları olan ve kortizol ile büyüme hormonu yüksekliği tespit edilen 22 yaşında bir kadın hasta sunulmuştur. Yapılan tüm kan, EEG, radyolojik tetkikleri ve ilgili bölümlere yapılan konsültasyonları sonunda MSS patolojisi tespit edilememiştir. Atak sonrası psikiyatrik muayenesi normal olarak değerlendirilmiştir. Atakların özellikleri göz önüne alınarak "monosemptomatik/atipik Kleine-Levin sendromu" tanısı, konulan hastanın tanısı yapılan polisomnografik inceleme ile desteklenmiştir. KLS nadir görülen bir sendrom olmakla birlikte, adolesan dönemde görülen hipersomni ataklarının ayırıcı tanısında mutlaka düşünülmelidir.

Yazışma adresi: Dr.Hasan Karadağ, SB Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, karadagh@yahoo.com

KAYNAKLAR

Adlakha A, Chokroverty S (2009) An adult onset patient with Kleine-Levin syndrome responding to valproate. *Sleep Med*, 10: 391-393.

American Academy of Sleep Medicine (AASM) (2005) The International Classification of Sleep Disorders, 2nd Ed, Diagnostik and Coding Manuel. Westchester, Illionis, s.95-97.

Arnulf I, Zeitzer JM, File J ve ark. (2005) Kleine-Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in the literature. *Brain*, 128:2763-2776.

BaHammam AS, GadElRab MO, Owais MS ve ark. (2008) Clinical characteristics and HLA typing of a family with Kleine-Levin syndrome. *Sleep Med*, 9:575-578.

Billiard M (2005) The Kleine-Levin syndrome: a paramedian thalamic dysfunction? *Sleep*, 28:955-960.

Carpenter S, Yassa R, Ochs RA (1982) Pathologic basis for Kleine-Levin syndrome. *Arch Neurol*, 39:25-28.

Hirst J, Mignot E, Stein MT (2007) Episodik hipersonmia and

Unusual Behaviors in a 14-Year Old Adolescent. *J Dev Behav Pediatr*, 28: 475-477.

Huang YS, Guilleminault C, Kao PF ve ark. (2005) SPECT Findings in the Kleine-Levine syndrome. *Sleep*, 28:955-960.

Huang YS, Lin YH, Guilleminault C (2008) Polysomnography in Kleine-Levine syndrome. *Neurology*, 70:795- 801.

Itokawa K, Fukui M, Ninomiya M ve ark. (2009) Gabapentin for Kleine-Levin syndrome. *Inter Med*, 48:1183-1185.

Karadeniz D, Erdem E, Gürdal A ve ark. (2000) Monosymptomatic Kleine-Levin syndrome: a case report. *Cerrahpaşa J Med*, 31:243-248.

Rosenow F, Kotagal P, Cohen BH ve ark. (2000) Multiple sleep latency test and polysomnography in diagnosing Kleine-Levin

syndrome and periodic hypersomnia. *J Clin Neurophysiol*, 17: 519-522.

Sheldon SH, Ferber R, Kryger MH (2005) Kleine-Levin syndrome and recurrent hypersomnias, in *Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine*, 1st Ed, bölüm 16, Philadelphia, Elsevier Health Sciences, s.190-196.

Shukla G, Bhativa M, Singh S ve ark. (2008) Atypical Kleine-Levin syndrome: Can insomnia and anorexia be features too? *Sleep Med*, 9:172-176.

Wilkus RJ ve Chiles JA (1975) Electrophysiological changes during episodes of the Kleine- Levine syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 38:1225-123.