

Olgu Sunumu – Case Paper

LİTYUM TEDAVİSİNE BELİRGİN SEMPTOMATİK YANIT: BİR KLEİNE-LEVİN SENDROMU OLGUSU

SIGNIFICANT SYMPTOMATIC RESPONSE TO LITHIUM THERAPY: A CASE OF KLEINE-LEVIN SYNDROME

Elvan ÇİÇEKÇİ¹, Mehmet Hamdi ÖRÜM¹

Geliş Tarihi (Received Date) : 03.08.2019

Kabul Tarihi (Accepted Date) :21.10.2019

Basım Tarihi (Published Date): 29.12.2019

Özet

Kleine-Levin sendromu (KLS), etiyolojisi bilinmeyen ve nadir görülen bir hastalıktır. Patofizyolojik hipotezler arasında hipotalamik disfonksiyon ve santral serotonin ve dopamin metabolizmasındaki anormallikler bulunur. Bazı klinik özellikler ve çalışma bulguları, olası bir otoimmün süreci desteklemektedir. Tanımlanmış kesin bir tedavisi bulunmamakla birlikte, epizodik seyri ve epizotlar sırasındaki bazı davranış özellikleri nedeniyle tedavisinde çeşitli duygudurum düzenleyici ajanlar kullanılmıştır. Lityum bu amaçla kullanılabilen ve etkinliği gösterilmiş bir ajandır. Biz bu olgu sunumunda uzun yıllardır KLS semptomları olan ve geç tanı alan, lityum tedavisinden fayda gören bir kadın hastayı sunduk.

Anahtar kelimeler: Kleine-Levin sendromu, otoimmünite, lityum, tekrarlayan hipersomni

Abstract

Kleine-Levin syndrome (KLS) is a rare disease of unknown etiology. Pathophysiological hypotheses include hypothalamic dysfunction and abnormalities in central serotonin and dopamine metabolism. Some clinical features and study findings support a possible autoimmune process. Although there is no definite treatment defined, various mood stabilizing agents have been used in the treatment because of its episodic course and some behavioral characteristics during the episodes. Lithium can be used for this purpose and has been shown to be effective. In this case report, we present a female patient who had been diagnosed with KLS for many years and was diagnosed late, who had benefited from lithium treatment.

Keywords: Kleine-Levin syndrome, autoimmunity, lithium, recurrent hypersomnia

¹ Kahta Devlet Hastanesi, Psikiyatri Bölümü, Adıyaman, Türkiye, E-mail: mhorum@hotmail.com, ORCID: 0000-0003-1039-3840, 0000-0002-4154-0738.

1. GİRİŞ

Kleine-Levin sendromu (KLS), tekrarlayan uyku bozukluklarından biri olup, prevalansı milyonda 1-2 arasındadır. Saf psikolojik, fiziksel travma, toksinler, enfeksiyon, nörotransmitter anormallikleri ve otoimmünite olası etiyolojik nedenler olarak sayılmaktadır (AlShareef ve diğerleri, 2018, ss. 613-23; Panda, 2017, ss. 873-78). Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi'nin tanımladığı kriterlere göre KLS tanısı koymak için hastanın her biri iki gün-beş hafta boyunca devam eden en az iki tekrarlayan aşırı uykululuk, artmış uyku epizodu geçirmesi ve bu uyku bozukluğunun başka bir tıbbi, nörolojik, psikiyatrik bozukluk ya da ilaç kullanımı ile açıklanamaması gerekmektedir (Dauvilliers ve diğerleri, 2002, ss. 1739-45). Daha çok genç erkeklerde görülen bu hastalığa bilişsel ve davranışsal bozukluklar, hiperfaji ve cinsel disinhibisyon gibi semptomlar da eşlik edebilir. KLS'nin tanısal kriterleri her ne kadar tanımlanmış olsa da, tedavisi konusunda henüz bir fikir birliğine varılmamıştır. Çalışmalar, lityum karbonat (LK)'ın KLS epizotlarının sıklığını ve süresini azalttığını göstermektedir (Arnulf ve diğerleri, 2018, ss. 216-27; Leu-Semenescu ve diğerleri, 2015, ss. 1655-62). Biz bu olgu sunumunda, KLS tanısıyla lityum başlanan bir kadın hastanın şikâyetlerindeki belirgin düzelmeyi ele aldık.

2. VAKA

35 yaşında, evli, ev hanımı kadın hasta, epizotlar halinde gelen aşırı uyuma şikâyetiyle polikliniğimize başvurdu. Bu şikâyetleri ilk olarak 12 yıl önce, yılda ortalama 1-2 defa ve her seferinde 3-4 gün süren epizotlar şeklinde başlamıştı. Epizotlar, yıllar içerisinde giderek artmış ve ortalama ayda 1-2 defa ortaya çıkmaya başlamıştı. Aşırı uyuma epizotlarından ortalama 10-20 dakika önce vücudunun çeşitli yerlerinde uyuşma, karıncalanma ve terleme artışı gibi öncü belirtiler tarif ediyordu. Cinsel istek artışı, davranış bozukluğu ve aşırı yemek yeme mevcut değildi. Hasta epizotlarının farklı yerlerde ve zamanlarda ortaya çıkabildiğini belirtiyordu. Epizotlar arasında hasta asemptomatikti. Psikosomatik yakınmalarına bağlı olarak duloksetin 30 mg/gün ve sülprid 50 mg/gün kullanıyordu. Aşırı uyuma şikâyetlerine bağlı olarak geçmişte modafinil kullanmış ancak belirgin fayda görmemişti. Uyku bozukluğu açısından mevcut bir tanısı bulunmamaktaydı. Hastanın kendisi ve eşi Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) taşıyıcısı, kızı AAA ve Henoch Schoenlein Purpurası (HSP) hastasıydı. Hastanın fizik ve nörolojik muayenesinde özellik yoktu. Hemogram ve biyokimya parametreleri normal sınırlardaydı.



LİTYUM TEDAVİSİNE BELİRGİN SEMPTOMATİK YANIT: BİR KLEİNE- LEVİN SENDROMU OLGUSU

Elektroansefalografi ve manyetik rezonans görüntüleme normaldi. Beyin omurilik incelemesinde merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarına yönelik bulguya rastlanmadı. Semptomatik dönemdeki polisomnografide toplam uyku süresi ve evre 2 yüzdesi artmıştı, REM latansı kısalmıştı, gece içinde uyanıklık sayısı artmıştı. Rekürren hipersomni epizotlarına sanrı ve varsanı eşlik etmiyordu. Para harcama miktarında artış, uykusuzluk gibi manik epizot düşündürecek belirtiler bildirilmedi. Hastaya bu belirti ve bulgularla KLS tanısı konuldu ve LK başlanıp dozu 900 mg/güne çıkarıldı. Sülprid aynı dozda, duloksetin 60 mg/gün dozunda devam edildi. Bir ay sonraki kontrolünde, kan lityum düzeyi 0.842 mmol/L olarak saptandı ve epizot bildirilmedi. Asemptomatik dönemdeki polisomnografi epizod dönemine göre toplam uyku süresinin azaldığını, REM latansının uzadığını gösterdi. LK tedavisinin üçüncü ayında bir epizot sonrasında hasta polikliniğimize başvurdu ve elinde yeterli ilaç bulunmadığı için LK'yı 60 mg/gün dozunda kullandığı öğrenildi ve kan lityum düzeyi 0.376 mmol/L olarak saptandı. LK tedavisinin altıncı ayında hasta epizot bildirmedi, ancak LK kullanımı ile ilişkilendirilen ellerde tremoru vardı. Tremora yönelik propranolol 40 mg başlandı ve bir ay sonraki kontrolde kısmi düzelme görüldü. LK tedavisinin altıncı ayına gelindiğinde, hastanın somatik yakınmalarında belirgin düzelme mevcuttu ve sülprid kesilip, duloksetin 30 mg/güne düşürüldü. Hasta ve yakınları KLS tanısına yönelik LK kullanımının önemi konusunda uyarıldı. Hastadan aydınlatılmış onam alındı.

3. TARTIŞMA

Bu olgu, aşırı uyku epizotlarının tanı kriterlerini karşılaması nedeniyle KLS olarak değerlendirildi. Genellikle erkeklerde görülmesi ve tedavisinde yaşanan zorluklar nedeniyle, bu raporun önemli olduğu düşünülmektedir. Tanı alamadığı için uzun yıllar bu hastalığa bağlı şikâyetlerle yaşamak zorunda kalan ve yaşam kalitesi ciddi oranda azalan bu hastada, LK tedavisini takiben belirgin iyileşme görüldü. KLS hastaları uzun yıllar boyunca ensefalit, narkolepsi, epilepsi, psikotik bozukluk veya duygudurum bozukluğu gibi yanlış tanımlarla tedavi edilmektedir. Esas tanı kriteri aşırı uyuma olmakla birlikte olguların yarısına yakınına cinsel istek artışının da eşlik ettiği bilinmektedir. KLS hastası kadınların aşırı yemek yeme ve psikotik özellikler açısından erkeklerle benzerlik gösterdiği, ancak cinsel istek artışı ve bilişsel bozulma sıklığının erkeklere göre daha az görüldüğü bildirilmiştir (Ramdurg, 2010, ss. 241-6). Bizim



LİTYUM TEDAVİSİNE BELİRGİN SEMPTOMATİK YANIT: BİR KLEİNE- LEVİN SENDROMU OLGUSU

olgumuzda cinsel istek artışı yoktu. Hasta geçmişte çeşitli somatik yakınmaları nedeniyle psikiyatrik tedavi almıştı. Aşırı uyuma karakteristikleriyle narkolepsiden, aşırı yemek yeme ve cinsel istek artışının aşırı uyumaya eşlik edebilmesi ile Kluver Bucy sendromundan, EEG yardımıyla temporal lob epilepsisinden ayırımı yapılmaktadır (Iqbal ve diğerleri, 2014, ss. 82-4). Sanrı, varsanı, dezorganize konuşma ve davranış, negatif belirtilerin bir aylık dönemin önemli bölümünde olmaması ile şizofreni; herhangi bir stres faktörü ile ilişkilendirilebilecek belirti olmaması ile konversiyon bozukluğu; çökkün duygudurum, psikomotor retardasyon, değersizlik gibi belirtilerin olmaması ile major depresif bozukluk; uykusuzluk, büyüklük düşünceleri, fikir uçuşmaları gibi belirtilerin olmaması ile bipolar bozukluk ile ayırıcı tanısı yapıldı.

KLS vakalarının yaklaşık %50'sinde, semptomlar viral bir üst solunum yolu enfeksiyonunu, ensefalitleri veya kafa travmasını takiben ortaya çıkmaktadır. Bazı olgu sunumları, postmortem doku incelemelerinde talamus ve diensefalonda viral enfeksiyonları ve otoimmüniteyi destekleyen inflamatuvar lezyonlar bildirmiştir (Iqbal ve diğerleri, 2014, ss. 82-4). Dauvilliers ve ark. (2002, ss. 1739-45) DQB1-0201 haplotipiyle ilişkili bir insan lökosit antijeninin KLS hastalarında artmış olduğunu tespit etmiştir. Dauvilliers ve ark. (2002, ss. 1739-1745), DQB1-0201 haplotipiyle ilişkili bulguları, hastalığın erken başlangıç yaşı, tekrarlayan semptomlar, epizotlar halindeki seyir ve epizotların sıklıkla bir enfeksiyonu takiben ortaya çıkması gibi özellikler nedeniyle KLS'nin otoimmün bir hastalık olabileceğini belirtmiştir. Bizim olgumuzda her ne kadar epizotlarla ilişkili olası bir enfeksiyon bildirilmemiş olsa da hasta ve çocuğundaki FMF ve HSP olası bir otoimmün etiyolojiyi göz ardı etmemek gerektiğini göstermektedir.

KLS'nin kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Modafinil, pirasetam, metamfetamin, amfetamin gibi tedaviler aşırı uykuyu azaltmada faydalı olmakla birlikte bilişsel bozukluklara ve hastalığın diğer semptomlarına fayda vermemektedir. Flumazenil, klorpromazin, trifluoperazin, haloperidol, klozapin, risperidon ve elektrokonvülsif tedavinin faydası gösterilememiştir. Karbamazepin davranışsal semptomları iyileştirmede kısmen faydalı bulunmuştur (Ramdurg, 2010, ss. 241-6). KLS'nin epizodik seyri ve epizotlar sırasındaki bazı davranış özellikleri bipolar bozukluk ile benzerlikler kurulmasına ve tedavisinde duygudurum

düzenleyici ajanların kullanılmasına neden olmuştur. LK, bu duygudurum düzenleyici ajanlar içerisinde, epizotlar sırasında ve arasında kullanılabilen ve anormal davranışları azalttığı gösterilen tek tedavi ajanıdır (Leu-Semenescu ve diğerleri, 2015, ss. 1655-62; Mayer, 2015, ss. 1642-3). Leu-Semenescu ve ark. (2015, ss. 1655-62)'nın 130 KLS hastası üzerinde yaptığı çalışmada lityumun KLS epizotlarının sıklığını ve süresini azalttığı bulunmuş, lityumun antiinflamatuvar ve nöroprotektif etkilerine atıfta bulunulmuştur. Bunun dışında çeşitli olgu sunumları da benzer bulgulara işaret etmiştir. Bununla birlikte LK tedavisinin etkinliğinin daha uzun süreli takipler sonrasında değerlendirilmesi önerilmektedir (Leu-Semenescu ve diğerleri, 2015, ss. 1655-62).

4. SONUÇ

Sonuç olarak KLS, tanımlanmış klinik özellikleri olan, ancak net bir etiyoloji veya tedavisi olmayan bir hastalıktır. Nadir görülmesi nedeniyle hastalık hakkındaki bilgilerimiz daha çok olgu sunumlarına dayanmakta, sistemik çalışmalar sınırlı sayıda bulunmaktadır. Bununla birlikte az sayıda çalışma bulgusu, olası ailesel yatkınlığa, genetik ve çevresel faktörlere ve otoimmün etiyolojiyi işaret etmektedir. KLS klinik bir tanıdır ve aşırı uyuma epizotları olan hastalarda düşünülmelidir. Erken tanının ve özellikle LK olmak üzere eldeki mevcut tedavi seçenekleriyle uygun müdahalelerin hastalık yükünü önemli oranda azaltacağı düşünülmektedir.

5. KAYNAKLAR

AlShareef SM., Smith RM., Bahammam AS. (2018). Kleine-Levin syndrome: clues to aetiology. *Sleep Breath*, 22(3), 613-623.

Panda S. (2017). Kleine-Levin syndrome: A neurological rarity. *Neurol India*, 65(4), 873-878.

Dauvilliers Y., Mayer G., Lecendreux M., Neidhart E., Peraita-Adrados R., Sonka K., Billiard M., Tafti M. (2002). Kleine-Levin syndrome: an autoimmune hypothesis based on clinical and genetic analyses. *Neurology*, 59(11), 1739-1745.

Arnulf I., Groos E., Dodet P. (2018). Kleine-Levin syndrome: A neuropsychiatric disorder. *Rev Neurol (Paris)*, 174(4), 216-227.



LİTYUM TEDAVİSİNE BELİRGİN SEMPTOMATİK YANIT: BİR KLEİNE- LEVİN SENDROMU OLGUSU

Leu-Semenescu S., Le Corvec T., Groos E., Lavault S., Golmard JL., Arnulf I. (2015).

Lithium therapy in Kleine-Levin syndrome: an open-label, controlled study in 130 patients. *Neurology*, 85(19), 1655-1662.

Mayer G. (2015). Lithium treatment of Kleine-Levin syndrome: An advance for a disorder of hypersomnolence. *Neurology*, 85(19), 1642-1643.

Ramdurg S. (2010). Kleine-Levin syndrome: Etiology, diagnosis, and treatment. *Ann Indian Acad Neurol*, 13(1), 241-246.

Iqbal M., Prasad M., Ritey C. (2014). Recurrent encephalopathy? No I'm a sleeping beauty! *J Pediatr Neurosci*, 9(1), 82-84.