

Nadir Bir Nöropsikiyatrik Bozukluk Olarak Kleine-Levin Sendromu: Bir Vaka Sunumu

İrem YALUĞ *, Meltem TEMİZ **, Şahap ERKOÇ ***, Lütfü HANOĞLU ****, Hayrettin KARA *****

ÖZET

Kleine-Levin sendromu (KLS), 1-2 gün ile 1-2 hafta arasında süren, periyodik, ani başlangıçlı hipersomni, kompulsif hiperfaji ve davranışsal-duygulanımsal bozukluk (tipik olarak denetimsiz hiperseksüalite, irritabilite, impulsif davranışlar) epizodları ile giden ve epizodlar arası dönemde tama yakın düzelme gösteren bir sendromdur. Depresyon, konfüzyon ve düşünce bozuklukları sıklıkla bu sendromun semptomatolojisi ile ilişkilidir ve diğer psikiyatrik tanılar (şizofreni, duygudurum bozuklukları, konversiyon bozukluğu) ya da madde kötüye kullanımını ayırıcı tanı açısından düşündürür. Bu semptomatoloji kolayca basit bir mekanizmaya bağlanamazsa da diensefalik –hipotalamik bir bozukluktan şüphelenilmektedir.

Bu makalenin amacı bir vaka nedeniyle az görülen bir sendrom olan Kleine-Levin sendromunu, ilgili literatürler ışığında gözden geçirerek ayırıcı tanıda yaşanabilecek güçlükleri ortaya koymaktır. Ayrıca KLS' ye, affektif bozukluklarla ilişkisini ve ataklar üzerine olası emosyonel etkileri kapsayacak şekilde psikiyatrik yönden yaklaşıp, psikiyatrik bağıntılar tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Kleine-Levin Sendromu, hiperfaji, hiperseksüalite, hipersomni

Düşünen Adam; 2006, 19(2):110-114

ABSTRACT

A Rare Neuropsychiatric Disorder: Klein-Levin Syndrome: Case Report

Kleine-Levin Syndrome (KLS) is characterized by periodic, sudden onset episodes of hypersomnia, compulsive hyperphagia and behavioral-emotional disorders (like uncontrolled hypersexuality, irritability, impulsive behaviors). Episodes last from 1-2 days to 1-2 weeks and between the episodes remission is nearly complete. Depression, confusion, and thought disorders are often associated with symptomatology and may cause other psychiatric disorders (like schizophrenia, mood disorders, conversion disorder) or substance abuse to be considered in diagnosis. Even if this complex symptomatology cannot be easily explained by a single mechanism, a diencephalic –hypothalamic dysfunction is suspected.

The objective of this article is to review the literature on Kleine-Levin Syndrome, a rare disorder and to point out the problems in differential diagnosis by a case report. KLS is psychiatrically evaluated and psychiatric correlates of KLS including relationship with affective disorders and the possible emotional effects of episodes are discussed.

Key words: Kleine –Levin Syndrome, hypersexuality, hyperphagia, hypersomnia

* Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.

** Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ass. Dr., *** Şef Yrd. Uzm. Dr.,

**** Uzm. Dr., ***** Prof. Dr.

GİRİŞ

KLS, 1-2 gün ile 1-2 hafta arasında süren, periyodik, ani başlangıçlı hipersomni, kompulsif hiperfaji ve davranışsal-duygulanımsal bozukluk epizodları ile giden bir sendromdur (1,2). Üç semptomdan birinin yerine tam tersi (örneğin; insomni, anoreksi) geçmişse hastalık “Atipik Form” olarak tanımlanmaktadır. Üç semptomdan biri yoksa sendrom, “Eksik Sendrom” olarak adlandırılır (2). Sendrom DSM-IV ‘te “Primer Hipersomni- Yineleyici Form” olarak tanımlanmış olup kısaca uyku atakları ve disinhibisyonun (denetimsiz hiperseksualite, iritabilite ve impulsif davranışlar gibi) bileşkesi olarak ele alınmaktadır.

KLS tipik olarak ergenlikte başlar. Kadın / erkek oranı 1/4' tür. Önemsiz görülen enfeksiyonlar (ÜSYE) (4), kafa travması (5), akut viral ensefalit (6), çok sayıda serebral infarkt (7) ve dental anestezi (8) ile psikososyal stresörlerin varlığına ilk epizoddan önce sıklıkla rastlanmaktadır.

KLS’ de merkezi sinir sisteminin uyku-uyanıklık ritmi, iştah düzenlenmesi ve affekt-davranış kontrolü ile ilgili diğer bölgeleri (frontal lob ve limbik sistem gibi) etkilense de öncelikli olarak diensefalik ya da hipotalamik bir bozukluğun varlığı hipotezi ileri sürülmüştür (9). Ayrıca hipotalamusun uyku, yemek, seksüel davranışlarda önemli rol oynaması nedeniyle dikkatler bu bölge üzerine yoğunlaşmıştır. KLS’de görülen davranış değişikliklerinin hipofiz yada hipotalamik tümörlü hastalarınkine benzemesi nedeniyle hipotalamustaki bir bozukluğun hiperfaji ve hipersomniye neden olabileceği düşünülmüştür. Epizodların tekrarlayıcı özelliği affektif epizodların (depresif ve/veya manik) döngüsellğine benzemektedir. KLS ve duygudurum bozukluklarında ortak yolakların paylaşılması muhtemel-

dir.

Hipokreatinerjik nörotransmisyonun beslenme ve uyku uyanıklık siklusunda rol oynaması nedeniyle KLS’ de hipokreatinik sistem bozukluğu da akla gelmektedir (5,10), bunun için atak sırasında ve asemptomatik dönemde hipokreatin (orexin-A) seviyeleri karşılaştırılmış ve ataklar sırasında 2 kata kadar düşüş saptanmıştır. KLS’deki ataklar sırasında hipotalamik hipokreatin sistemi etkileyen, hipokreatin seviyesinde değişikliğe yol açan geçici, lokalize immunolojik bir reaksiyon olduğu ileri sürülmüştür (10).

Hipotalamus ve hipofiz bölgelerini de içeren manyetik rezonans görüntüleme tetkiki de dahil olmak üzere, görüntüleme sonuçları tipik olarak normaldir. Hastalığın atipik formuna sahip hastalarda yapılan postmortem çalışmalarda hipotalamus ve 3.ventrikül tabanında perivasküler infiltrasyon, 3.ventrikülde genişleme ve intralammeller nükleuslarda, medial ve dorsal internal nükleuslarda inflamatuvar değişiklikler saptanmıştır (11).

Literatürde, az sayıda vakada endokrinolojik ve polisomnografik (uyku EEG’si) bulgular hakkında tutarlı olmayan çeşitli görüşler mevcuttur. Uyanma sayılarında artış, evre kaymalarının sayısında artış, uyku latansında azalma ile ilişkili REM latansında hem artış hem de azalma ve nonREM 3. ve 4. evrelerinde azalma tanımlanmıştır. KLS’li hastalardaki bazı polisomnografi bulguları, duygudurum bozukluğu olanlarda tanımlananlara benzerlik göstermektedir (3,11,12).

Epizodlar sırasında bazı hastalarda sıklığı artmış melatonin pikleri ve artmış melatonin seviyeleri bulunmuş, asemptomatik periyotta ise bulunmamıştır. Bu bulgu hipersomniyi açıklayabilir ancak, melatoninin dopaminerjik işlev üzerine epizodlar sırasında etkileri GH ve TSH düzeyle-

rince desteklenmemiştir (11).

Hastalığın daha çok nörolojik ve endokrinolojik yönüne odaklanılmışsa da sendromun klinik tablosu sıklıkla şiddetli psikiyatrik semptomlardan oluşmaktadır. İritabilite, hiperaktivite, disinhibisyon ve anksiyete en sık bildirilen semptomlardır. Hastaların 1/3'ünde, artmış cinsel dürtü ve/veya açık saçık konuşma ya da eylem tipik özellikler görülebilir. Şiddetli derealizasyon ve intihar fikirlerinin eşlik ettiği depresif duygudurum, iritabilite ve impuls kontrolünde zorluk gibi psikiyatrik tablolar klinik görünümün belirgin öğeleridir (10,13). Zaman ve yere karşı yönelim bozukluğuna (konfüzyon) sık tanımlanmıştır. Düşünce bozuklukları ve anormal algılama (algı yanılsamaları, varsanılar) daha nadirdir. Hipersomni bittiğinde bu bozukluklar genelde kaybolur.

Yaşamın üçüncü 10 yılında sendromun yok olduğu ya da epizodların seyrekleştiği ve şiddetinin azaldığı bildirilmiştir Olguların % 40'da episoda yönelik amnezi vardır.

KLS'nin tanısı klinik özelliklere dayalı olup yineleyici hipersomni atakları, semptomatik ataklar sırasında bilişsel ve duygudurum bozukluklarının varlığı tanı için gereklidir. Hiperfaji ve hiperseksüalitenin semptom olarak varlığı zorunlu değildir.

KLS'nin tedavisinde sıklıkla karbamazepin ve lityum kullanılmaktadır (14). Lityum (400-900 mg/gün) melatonin döngüsünü aktive ederek hipersomnolansı düzenler. Karbamazepin'in (400 mg/gün) nokturnal uykuyu düzenlemede çok etkili olmadığı ama hiperfaji, gündüz uykululuğu ve hiperseksüalitenin tekrarlamasını önemli ölçüde önlediği saptanmıştır (15). KLS' de lityum, karbamazepin ve melatonin kombinasyonları denenmiş ve sirkadian ritmin düzeldiği görül-

müştür. Ascending retiküler formasyonun aktivesini arttırdığı düşünülen metilfenidat semptomatik hastalarda KLS epizodlarının süresini sınırlandırmak amacıyla intravenöz olarak uygulanmıştır. Ayrıca literatürde Valproik asit (1500 mg/gün) ve Lityum (900 mg/gün) kombinasyonu, idame dönemde de Valproik asidin yalnız kullanımının hastalarda olumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir (15).

OLGU SUNUMU

E.Ö., 18 yaşında erkek hasta. İstanbul'da ailesi ile yaşıyor, liseyi dışardan okuyor, bekar, bir yıldır babasına ait bir büfede çalışıyor.

Hasta sıkıntı hissi, sabahları uyanmada zorluk çekme, çevresini gerçek değilmiş gibi algılama, bulanık görme, konuşulanları anlamama, giderek artan uyuma isteği yakınmaları ile kliniğimize başvurdu.

E.Ö'nün 15 yaşında iken yaklaşık 1 hafta kadar süren ateşli bir hastalığı olmuş. 1 ay sonra sabah yataktan çıkmada isteksizlik başlamış. 1 hafta içinde günde ancak 3-4 saat uyanık kalmaya başlamış ve iştahı çok artmış. Hasta uykudan uyandırıldığı dönemlerde "saldırır gibi" yediğini ifade etmektedir. Daha sonra tabloya sonra sinirlilik ve eklenmiş. O dönemde kulağına annesinin öleceğini söyleyen sesler geliyormuş. Bu dönemde hastanın cinsel isteğinde artış olmuş ve mastürbasyon sıklığı artmış. Ailesi o dönemde hastanın kendilerini dudaklarından öpmek gibi davranışları olduğunu belirtmekteydi.

Bu şikâyetlerle doktora götürülen hastaya yapılan muayenede "sekel ensefalit" olabileceği söylenmiş, fakat herhangi bir tedavi önerilmemiş. Bu dönemde çekilen EEG'si normal olarak saptanmış. 1 ay sonra da hastanın şikâyetleri tamamen geçmiş.

Bu dönemi izleyen 3 yıl içinde benzer 12 atağı olmuş. Ataklar arasındaki süre değişmekle birlikte yaklaşık 2-8 ay arasındaymış. Bu süre içinde değişik hastanelerde yatarak tedavi gören hasta "Psikotik Bozukluk" olarak değerlendirilmiş ve antipsikotik tedaviler düzenlenmiş. Hasta ilaç tedavisini düzenli olarak sürdürmesine rağmen semptomları ataklar şeklinde arada tam düzelme dönemleriyle tekrarlamış.

8 ay önce servisimize, günün büyük kısmını uyuyarak geçirme, sadece yemek yeme ve tuvalete gitme gibi gereksinimleri için yataktan çıkma, bu ihtiyaçlarını aceleyle giderme ve engellendiğinde öfkelenme şikâyetleri ile getirilen hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldı.

Yapılan psikiyatrik muayenede hasta görüşmeye isteksizdi ve uyumak istediğini belirterek görüşmeyi hemen sonlandırıyor. "Git uyu, yat" diyen bir his duyduğunu, yatmazsa kendisinin ya da ailesinin başına kötü şeyler geleceğinden endişelendiğini belirtiyordu.

Hastanın özgeçmişinde ve soygeçmişinde herhangi bir özellik saptanmadı.

Servisteki izleminin ilk günlerinde odasından dışarı çıkmayan hasta günün büyük kısmını uyuyarak geçiriyordu. Hastanın yatışından önce almakta olduğu olanzapin 10 mg/gün, diazepam 5 mg/gün tedavisine devam edildi. Serviste ani öfkelenmelerinin olduğu gözlemlendi. Bu dönemde çekilen EEG'si normaldi.

İzlemde uyku miktarında azalma olan hastanın almakta olduğu tedavi yatışının 10. gününde sona erdirildi, hasta ilaçsız gözlemlendi. Uyku paterni normale dönen hastanın düşünce içeriğinde patoloji saptanmadı. Hastanın uyku atağı başladığı sırada çekilecek EEG, polisomnografik EEG, bu tetkiklerle birlikte nöroloji tarafından rekonsül-

tasyonu ve kontrol muayenesi önerilerek tanıda "İdiopatik Rekürren Stupor", "Rekürren Hiper-somni" olasılıkları düşünülerek tedavisisiz izlem önerilerek taburcu edildi.

Taburculuktan sonra 6 ay kadar hiç şikayeti olmayan hastanın uyku isteği başlayınca yeniden yatışı yapıldı. Psikiyatrik değerlendirmede bilinç açık, koopere ancak uykuya eğilimi artmıştı. Psikomotor aktivitesi hafif azalmıştı, konuşma hızı ve miktarı olağandı. Algı bozuklukları (derealizasyon) saptandı. Hastanın çevreye söze cinsel tacizleri olmaktaydı. Polisomnografik EEG'sinde uyku etkinliğinin biraz arttığı ve REM döneminin uzamış olduğu saptanmasına karşın normal sınırlarda olduğu rapor edildi. Yapılan tetkiklerin (GH, MRI) normal sınırlarda olduğu saptandı. Hastaneye yatışının yapıldığı gün nöroloji bölümünce değerlendirilen hastada "Kleine-Levine Sendromu" düşünülerek lithium 900 mg/gün ve metilfenidat 15 mg/gün tedavisine başlandı. Hastaneye yatışının 4. gününde hastanın uyuma isteğinin azaldığı saptandı.

Serviste 11 gün izlenen hasta, geliş şikâyetlerinde düzelme sağlanması nedeniyle haftalık kontrollere çağrılarak taburcu edildi. Yapılan kontrol muayenelerinde hastanın son sekiz ay içinde uyku probleminin olmadığı ve iyilik halinin sürdüğü saptandı.

TARTIŞMA

Klein-Levin Sendromunun klinik tablosu tanınal bir karmaşaya yol açmaktadır. Tablonun ataklar halinde seyretmesi, algı/ düşünce bozukluklarının olması, denetimsiz ve uygunsuz davranışların sergilenmesi ve tabloya sıklıkla depresyonun eşlik etmesi diğer psikiyatrik tanıları (şizofreni, duygudurum bozuklukları, konversiyon bozukluğu) ya da madde kötüye kullanımını düşün-

dürmekteydi. Epizodların tekrarlayıcı özelliği afektif epizodların (depresif ve/veya manik) döngüselliğine benzerlik göstermekteydi. İrritabilite ve impuls kontrolünde zorluk yaşanması nedeniyle kişilik bozuklukları ile ilgili tanıları da akla getirmekteydi. Zaman ve yere karşı yönelim bozukluğuna (konfüzyon) sık tanımlanmıştır. Bu hastaların Klein-Levin sendromu tanısı almadan önce sıklıkla birden fazla sayıda hastane yatışı olmaktadır. Tanı karmaşası ile beraber bu hastalar çeşitli tedaviler görmektedir.

Bu hastalarda atakları bastırmak amacıyla, özellikle antipsikotik ilaçların kullanımı yaygındır. Hastaların aldıkları ilaçlar hem ilaç alınan dönem için hem de sonrası için istenmeyen yan etkiler açısından risk taşımaktadır. Uygun olmayan tedavi nedeniyle, bireylerin hastalıkları ile ilgili yakınmaları sürmekte, ekonomik, sosyal ve tıbbi anlamda bireyler ve kurumlar ciddi kayıplara uğramaktadırlar. Doğru tanı koyabilmek açısından belirtilerin ayrıntılı taranması ve hastalığın gidişinin göz önünde bulundurulması ve hastanın uzun dönem takibi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Roth B, Nesimalova S: The clinical picture of periodic hypersomnia: A study of 38 personal observed cases. *Sleep* 18: 120-124, 1980.
2. Smolik P, Roth, B: The Kleine-Levin syndrome. *Acta Univ Carol Med Monogr* 94: 128-135, 1988.
3. Billiard M: Cadhilac Les hypersomnies recurrentes. *Review of Neurology* 144: 249-258, 1988.
4. Gillberg C: Kleine-Levin syndrome: Uncorrelated diagnosis in adolescent psychiatry. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 26: 793-794, 1987.
5. Will RG, Young JPR: Kleine-Levin syndrome: Report of two cases with onset of symptoms precipitated by head trauma. *British Journal of Psychiatry* 152: 410-412, 1998.
6. Merriam AE: Kleine-Levin syndrome following acute viral encephalitis. *Biological Psychiatry* 21:1301-1304, 1986.
7. Drake ME: Kleine-Levin syndrome after multiple cerebral infarctions. *Psychosomatics* 128: 329-330, 1987.
8. Ferguson BG: Kleine-Levin syndrome: A case report. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 127:275-278, 1986.
9. Gadoth N, Dickerman Z, Bechar M, et al: Episodic hormone secretion during sleep in Kleine-Levin syndrome: Evidence for hypothalamic dysfunction. *Brain Development* 9:309-315, 1987.
10. Davvillers CR, Baumann B, Carlander M, Bischof A: CSF hypocretin-1 levels in narcolepsy, Kleine-Levine syndrome and other hypersomnias and neurological conditions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 74: 199-212, 2003.
11. Mayer G, Leonhard E, Krieg J, Meier-Ewert K: Endocrinological and polysomnographic findings in Kleine-Levin syndrome: No evidence for hypothalamic and circadian dysfunction. *Sleep* 21: 278-284, 1998.
12. Thorpy MJ: Diagnostic classification steering committee: International Classification of Sleep disorders. American Sleep Disorders Association, 1990.
13. Mukaddes NM, Alyanak B, Kora ME, Poluan O: The psychiatric symptomatology in Kleine-Levine syndrome. *Child Psychiatry and Human Development* 29: 253-258, 1999.
14. Goldberg MA: The treatment of Kleine-Levine syndrome with lithium. *Canadian Journal of Psychiatry* 28: 491-493, 1983.
15. Junicki S, Franco K, Zarko R: A case report of Kleine-Levine syndrome in an adolescent girl. *Psychosomatics* 42: 154-155, 2001.