



SANTRAL ÇEKİRDEK MİYOPATİLİ BİR HASTADA KLEINE-LEVIN SENDROMU: OLGU SUNUMU



Burak Amil¹, Zahid Emre Kösecik², İlker Taşdemir², Mehmet Yücel Ağargün²

¹Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul

²Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ ve AMAÇ

Kleine-Levin Sendromu (KLS), tipik olarak çeşitli bilişsel, davranışsal ve psikiyatrik belirtilerin eşlik ettiği, yineleyici hipersomni epizotları ile karakterize nadir bir nöropsikiyatrik bozuktur (1). Semptomatik dönemler birkaç günden haftalara kadar sürebilmekte ve bu süre boyunca hastalar günde ortalama 18 saate kadar uyuyabilmektedir. Ataklar, sıklıkla konfüzyon, düşünce yavaşlaması, bellek bozuklukları, derealizasyon, apati, hiperfaji ve hiperseksüalite gibi disinhibisyon belirtileri ile birlikte iritabilite dahil duygudurum dalgalanmalarıyla karakterizedir (2). KLS oldukça nadir görülmekte olup, tahmini prevalansı milyonda bir civarındadır (3). Atakları tetikleyen yaygın faktörler arasında enfeksiyonlar, kafa travmaları ve alkol kullanımı yer almaktadır (4). KLS tanısı klinik temele dayanmaktadır ve benzer semptomlarla seyreden diğer durumların dışlanması gerektirir (3). Uyku yapısını değerlendirmede polisomnografi (PSG) kullanılabilir olup genellikle yavaş dalga uykusunda azalma saptanmaktadır. Nörogörüntüleme yöntemleri ise çoğunlukla normal bulunur ve ek bir katkı sağlamaz (5). Günümüzde KLS için kesin ve evrensel olarak kabul edilmiş bir tedavi bulunmamaktadır. Uyarıcılar, antidepresanlar, antiepileptikler ve lityum gibi çeşitli farmakolojik ajanlar kısmi fayda sağlayabilse de bu tedavilerin rutin kullanımını destekleyen güçlü kanıtlar mevcut değildir (6).

Santral Çekirdek Hastalığı (SÇH), hipotonisite, kas güçsüzlüğü ve çeşitli ortopedik komplikasyonlar gibi miyopatiye özgü klinik özelliklerle seyreden konjenital bir nöromusküler bozukluktur. Genel popülasyonda nadir görülmesine karşın, konjenital miyopatiler içerisinde en sık tanı alan alt tiplerden biri olup, yaklaşık her 100.000 canlı doğumda 6 oranında bildirilmektedir (7). Hastalığın etiolojisi Ryanodin Reseptör 1 (RYR1) genindeki mutasyonlara dayanmaktadır. SÇH için günümüzde kür sağlayıcı bir tedavi bulunmamaktadır (8). Bu olgu sunumunda, kliniğimize KLS ile uyumlu semptomlarla başvuran 25 yaşındaki erkek hasta sunulmaktadır. Dikkat çekici olarak, hastada eş zamanlı SÇH tanısı da mevcuttu. Olgunun yayımlanabilmesi için hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

OLGU

MYD, nöropsikiyatrik semptomlar ve belirgin hipersomni epizodu nedeniyle kliniğimize yönlendirilen 25 yaşında erkek bir hastadır. Aralık 2021'in ilk haftasında giderek artan aşırı uyku eğilimi başlamış ve bu durum yaklaşık iki buçuk hafta sürmüştür. Günlük rutini sürdürmeye çalışmasına rağmen her fırsatta uyuma isteği baskın olmuştur. Bu dönemde, farkında olmadan alışveriş sepetine aşırı miktarda ürün yerleştirmek ve işe giderken kaldırma çıkarak trafik dubalarına çarpmak gibi davranışlar sergilemiştir. Epizod, belirgin davranış değişiklikleriyle de karakterize olmuştur. Hasta, iştahında dikkat çekici artış olduğunu ve kısa sürede büyük miktarlarda yiyecek tükettiğini ifade etmiştir. Örneğin, iki porsiyon ana yemek sonrasında art arda iki öğün ve iki tatlı daha tüketmiştir. Ayrıca cinsel dürtülerinde artış gözlenmiş; bir kasiyerin yanağını okşamaya çalışmak, nişanlısını sık sık öpmeye teşebbüs etmek ve hastanede bir hemşireyi gıdıklamak gibi davranışlar sergilemiştir. Bunun yanı sıra duyuusal algıda değişiklikler tariflemiştir. Örneğin, sıcak çorba içerken ısısını fark etmediğini ve tırnaklarını keserken dokunsal hassasiyetinde azalma olduğunu belirtmiştir. Bu dönemde emosyonel disregülasyon, artmış iritabilite, aşırı konuşkanlık ve çevresindekilerle çatışmalar yaşamıştır. Dikkat çekici olarak, semptomların öncesinde ateşli bir üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmiş; BOS analizinde patojen saptanmamış, COVID-19 PCR testi negatif bulunmuş, idrar tahlili olağan sınırlarda izlenmiştir. C-reaktif protein (CRP: 22,98 mg/L) ve Nötrofil/lenfosit oranı artmış (6,29), EEG ve beyin MRG bulguları ise normal olarak değerlendirilmiştir.

Hasta kendisini depresif hissettiğini ve yaşamını rüya benzeri bir deneyim gibi algıladığını bildirmiştir. Bu süreçte başka bir psikiyatri kliniğine başvurmuş ve lamotrijin (50 mg/gün), trazodon (50 mg/gün) ve venlafaksin (150 mg/gün) reçete edilmiştir. Tedaviye uyum gösteren hasta, Mart 2022'nin ilk haftasında kliniğimize başvurmuştur. Klinik öyküsü ve semptomatolojisi doğrultusunda tablo KLS ile uyumlu değerlendirilmiş, tanıyı desteklemek amacıyla bir sonraki hipersomnolans atağı sırasında PSG planlanmıştır.

Hasta günlük olarak sigara kullanmakta (1 paket/gün) ancak alkol ve madde kullanımı olmadığını bildirmektedir. Hastanın bilinen SÇH tanısı mevcut olup bu durum fiziksel efor sırasında yorgunluk ve nefes darlığına yol açmaktadır. Semptomların hafifletilmesi amacıyla 4 mg/gün salbutamol kullanmaktadır. Babasında da SÇH bulunması, ailesel bir kalıtım paternini düşündürmektedir. Aile öyküsünde ayrıca babasında depresif belirtiler, küçük erkek kardeşinde ise epilepsi tanısı mevcuttur. Gelişimsel öyküsünde hasta, çocukluk döneminde zayıf bir yapıya sahip olup yürüme basamaklarında gecikme yaşamış ve sosyal aktivitelere katılımda güçlük çekmiştir. Sık taşınmalar nedeniyle okulunu tekrarlayan biçimde değiştirmek zorunda kalmış; bu durum, sosyal zorluklara ve üniversite dönemine kadar akran ilişkilerinin sınırlı kalmasına yol açmıştır. Ayrıca 4-5 yaşlarında inatçı turnak yeme davranışı nedeniyle bir psikoloğa götürülmüştür.



TARTIŞMA

KLS'nin SÇH gibi nadir nöromusküler bozukluklarla eşzamanlı görülmesi son derece istisnaidir ve literatürde yaygın olarak bildirilmemiştir. Sunduğumuz bu olgu, iki nadir tablonun örtüşmesinin yol açtığı klinik karmaşıklığı ve tanı zorluklarını ortaya koyması açısından önemlidir. Bu durum, benzer olgularda kapsamlı değerlendirme ve multidisipliner yaklaşımın gerekliliğine işaret etmektedir. Ayrıca bu birliktelik, merkezi sinir sistemi disfonksiyonu ile konjenital nöromusküler bozukluklar arasındaki olası etkileşimlere dair anlayışımızı genişletmektedir.

KLS'nin etiyopatogenezinine ilişkin çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Klinik özellikleri doğrultusunda sendromun hem eksitator hem de inhibitör özellikler gösterdiği düşünülmektedir. Eksitator faz; insomnia, hiperfaji, anksiyete, cinsel disinhibisyon ve kompulsif davranışlarla karakterizedir. Buna karşılık inhibitör faz; hipersomni, apati, bradipsişi, anoreksiya, depresyon ve rüya benzeri bilinç durumuyla tanımlanmaktadır (9). Bu çift yönlü klinik görünüm, KLS patogenezinde GABAerjik ve glutamaterjik nörotransmisyon arasındaki dengesizliğin rol oynayabileceğini düşündürmektedir (10). Literatürde, mikrobiyal enfeksiyonların GABAerjik sistemi aktive ederek GABA-glutamat dengesini bozabileceği ve böylece KLS ataklarını tetikleyebileceği bildirilmiştir (11). Nitekim olgumuzda da hipersomnolans epizodundan önce geçirilen enfeksiyon bu ilişkiyi destekler niteliktedir.

GABA ve glutamat dengesi yalnızca bu nörotransmitterlerin düzeylerine değil, aynı zamanda reseptörlerinin işlevselliğine de bağlıdır. Reseptörlerdeki işlev bozukluklarının epilepsi, Parkinson hastalığı, majör depresyon ve çeşitli uyku bozukluklarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (12–14). Ayrıca uyku mimarisindeki değişikliklerin de GABA ve glutamat reseptör fonksiyonlarını etkileyebileceği bilinmektedir (15). Reseptör modülasyonunun birçok bileşeninden biri olan kalsiyum, nöronal uyanılabilirliğin düzenlenmesi ve glutamat salınımı açısından kritik rol oynamaktadır (16,17). Bu nedenle kalsiyum metabolizmasındaki bozulmalar, GABA-glutamat dengesinin sekteye uğramasına yol açabilir.

RyR1 genindeki mutasyonlarla ilişkili miyopatiler, en sık rastlanan konjenital miyopati grubunu oluşturmaktadır ve SÇH bu mutasyonlara bağlı olarak gelişen iyi tanımlanmış bir fenotiptir (18). RyR1 mutasyonları, iskelet kaslarında kalsiyum kanallarının işlev bozukluğuna yol açarak kalsiyum salınımı ve homeostazında bozulmaya, buna bağlı olarak da kas kontraksiyonunda anormalliklere neden olmaktadır (19,20). Ryanodin reseptörleri yalnızca iskelet kasında değil; bağışıklık hücreleri, böbrek, adrenal bezler, üreme organları, karaciğer, mide, kalp ve pankreas gibi çeşitli dokularda da eksprese edilmektedir (21). Ayrıca nöronlarda da bulunmakta ve bu reseptörlerin stabilitesindeki bozulmalar hücre içi kalsiyum homeostazını etkileyerek çeşitli nörolojik hastalıkların patogenezeine katkıda bulunmaktadır (22). Örneğin, RyR2'deki yapısal anormalliklerin kalsiyum dengesizliği ile ilişkili olduğu ve Alzheimer hastalığının gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (23).

Bu veriler ışığında, sunulan olguda SÇH ile KLS arasında olası bir ilişki olduğu hipotezini öne sürmek mümkündür. Özellikle RyR1 disfonksiyonuna bağlı olarak nöronal kalsiyum homeostazının bozulması, GABAerjik ve glutamaterjik reseptörlerin modülasyonunu olumsuz etkileyebilir ve KLS'de gözlenen nörotransmitter dengesizliğine katkıda bulunabilir. Bu varsayımsal bağlantı literatürde henüz araştırılmamış olup, olgumuz bu açıdan özgün bir gözlem niteliği taşımaktadır. Potansiyel ilişkinin patofizyoloji ve tedaviye yönelik yansımalarının aydınlatılması için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- [illegible]