



## Kleine-Levin Sendromunda Klinik ve Polisomnografik Özellikler: Olgu Serisi

### Clinical and Polysomnographic Features of Kleine-Levin Syndrome: Case Series

Murat ERDEM<sup>1</sup>, Abdullah BOLU<sup>1</sup>, Beyazıt GARİP<sup>1</sup>, Dursun KARAMAN<sup>2</sup>, Sinan YETKİN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Psikiyatri Bölümü, Ankara Türkiye

<sup>2</sup>Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Çocuk Psikiyatrisi Bölümü, Ankara Türkiye

#### ÖZET

Kleine-Levin Sendromu (KLS) aralıklı ortaya çıkan hipersomni dönemlerinin yanı sıra hiperfaji, hiperseksüalite, anormal davranışlar ve konfüzyon ile karakterize, ataklar arası dönemde kişinin normal işlevlere sahip olduğu, nadir görülen bir hastalıktır. Bu çalışmada KLS olgularında klinik özelliklerin belirlenmesi, semptomatik ve asemptomatik dönemde polisomnografi (PSG) bulgularının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Uyku Araştırma Merkezinde 1998-2005 yılları arasında KLS tanısı konulan altı hastanın semptomatik ve asemptomatik dönemde yapılan PSG incelemelerinin sonuçları karşılaştırıldı. KLS'nin yaklaşık olarak 18 yaşında başladığı, tanı konulmasının ortalama 2,67 yıl geciktiği, uyku atağının ortalama 11,5 gün sürdüğü, hastaların tanı alıncaya kadar ortalama 5 atak geçirdiği saptandı. KLS olgularının semptomatik dönem toplam uyku süresi ve evre 2 yüzdesinin asemptomatik dönemden yüksek, REM latansının asemptomatik dönemden kısa, evre 3 ve REM yüzdesinin asemptomatik dönemden düşük olduğu saptandı. KLS hastalarında hastalık başlangıç yaşı, atak süresi gibi klinik özelliklerin literatürle uyumlu olduğu, semptomatik dönem uyku yapısının asemptomatik dönemden farklılık gösterdiği dikkat çekmektedir. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2013; 50: 288-290*)

**Anahtar kelimeler:** Kleine-Levin Sendromu, polisomnografi

**Çıkar çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### ABSTRACT

Kleine-Levin Syndrome (KLS) is a rare disorder characterized intermittent hypersomnia, hyperphagia, hypersexuality, abnormal behaviors, and confusion. Patients are asymptomatic between episodes. The aim of this case series study was to determine the clinical features of patients with KLS and to compare the polysomnography (PSG) findings between symptomatic and asymptomatic periods. We compared the results of PSG investigations performed in symptomatic and asymptomatic periods in six patients diagnosed with KLS at Gulhane Military Medical Faculty Sleep Research Center between 1998 and 2005. The age at onset of KLS was approximately 18 years, the diagnosis delayed 2.67 years, hypersomnia episodes lasted approximately 11.5 days, until the correct diagnosis, the patients had experienced on average 5 episodes. Total sleep time in KLS patients during symptomatic period and stage 2 sleep percent was higher than in asymptomatic period. REM latency was shorter and stage 3 and REM percent was lower in asymptomatic period. The clinical features including the age of onset and episode duration are compatible with those from the previous studies. It was observed that the sleep architecture during symptomatic period was different from that in asymptomatic period. (*Archives of Neuropsychiatry 2013; 50: 288-290*)

**Key words:** Kleine-Levin Syndrome, polysomnography

**Conflict of interest:** The authors report ed no conflict of interest related to this article

#### Giriş

Klein-Levin sendromu (KLS) sıklıkla genç yaşta başlayan, erkeklerin daha sık etkilendiği, nadir görülen ve az tanınan bir sendromdur (1, 2). İlk defa 1925'de Klein'in tanımladığı semptomlar 1929'da Levin tarafından doğrulanmış, 1942'de Crichtley ve Hoffman bilinen ismini vermişlerdir (3). KLS aralıklı olarak ortaya çıkan hipersomni dönemlerinin yanı sıra hiperfaji, hiperseksüalite, anormal davranışlar ve konfüzyon ile karakterizedir. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırma Sistemi (ICSD-2) tanı kriterlerine göre KLS'nin de yer aldığı Rekürren Hipersomni

tanısı konulabilmesi için uyku atağının 2 gün ile 4 hafta arasında sürmesi, yılda en az bir atak olması, ataklar arasında hastanın normal uyanıklık düzeyi, bilişsel işlevler ve davranışlara sahip olması ve bu durumun genel tıbbi, psikiyatrik hastalıklara ya da uyku bozukluklarına bağlı olmaması gerekmektedir. KLS tanısı için ise tekrarlayıcı uyku atağı dönemlerinin yanı sıra bu dönemlerle ilişkili aşırı yemek yeme, hiperseksüalite, iritabilite, agresyon, garip davranışlar, dezoryantasyon, konfüzyon ve halüsinasyon bulgularından en az birinin bulunması gerekmektedir (4). Sendromun tedavisinde duygudurum dengeleyicilerin yanı sıra psikostimülan ilaçlar da kullanılmaktadır. Semptomların şiddetinin

#### Yazışma Adresi/Correspondence Address

Dr. Murat Erdem, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Psikiyatri Bölümü, Ankara Türkiye

Gsm: +90 506 536 13 51 E-posta: drmerdem@yahoo.com **Geliş tarihi/Received:** 27.02.2012 **Kabul tarihi/Accepted:** 01.06.2012

© Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / © Archives of Neuropsychiatry, published by Galenos Publishing.

30'lu yaşlarda azaldığı bildirilmektedir (5). Literatürde KLS ile ilgili olgu sunumları bulunmakla birlikte, sendromun yaygınlığının düşük olması nedeniyle bu hastalarda semptomatik ve asemptomatik dönemlerdeki uyku yapısını araştıran yayınlar sınırlı sayıdadır. Her iki dönemde uyku yapısı yönünden farklılık olmadığı saptandığı çalışmaların (6), yanı sıra semptomatik dönemde uyku etkinliğinde azalma, uyanıklık sayısında artma, evre 3 yüzdesinde azalma saptanan yayınlar da bulunmaktadır (3,5). Bu farklılığın PSG çalışmasının hangi dönemde yapıldığı, çalışmanın semptomatik dönemin tümünü kapsayıp kapsamadığı ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (6). Bu çalışmada KLS tanısı konulan 6 hastanın klinik özellikleri ile semptomatik ve asemptomatik dönem PSG bulgularının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## Yöntem

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Uyku Araştırma Merkezine 1998-2005 yılları arasında başvuran, öykü ve klinik gözleme göre KLS tanısı konulan 6 hastanın semptomatik ve asemptomatik dönemde yapılan PSG incelemelerinin verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Semptomatik dönemdeki kayıtlar atağın ilk günü içerisinde başlamıştı. Tüm hastalar ICSD-2 tanı kriterlerine göre KLS tanısı almaktaydı. PSG incelemesi standart sistemler kullanılarak yapıldı (GRASS Model 78-tip analog sistem ve Somnostar Alpha Sleep Polisomnografi). PSG incelemesinde 4-kanal elektroensefalografi (EEG) (C3-A2, C4-A1, O1-A2 ve O2-A1), 2-kanal elektrookulografi (EOG), mandibular kas elektromiyografi (EMG), elektrokardiyografi (EKG), oral ve nasal airflow, göğüs ve abdominal solunum hareketleri, tibialis anterior kası EMG'si, perkütan O2 saturasyonu ölçüldü. PSG incelemeleri ise Rechtschaffen ve Kales kriterlerine göre skorlandı (7). Olguların hastalık başlangıç yaşı, tanı gecikme süresi, atak sayı ve süresi ile PSG incelemesi değerleri ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Semptomatik ve asemptomatik dönemlerdeki PSG incelemesi sonuçları parametrik koşulların karşılanmamasından dolayı Wilcoxon İşaretili Sıralar Testi ile karşılaştırıldı. 0.05'e eşit ve küçük p değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.

**Tablo 1.** Klein-Levin Sendromu olgularının klinik ve sosyodemografik özellikleri

	Ortalama $\pm$ SS	Alt-Üst değer
Başlangıç yaşı	18,00 $\pm$ 2,37	14-21
Tanı gecikme süresi (yıl)	2,67 $\pm$ 1,86	1-6
Atak sayısı	5,00 $\pm$ 0,63	4-6
Atak süresi (gün)	11,50 $\pm$ 3,61	5-15

## Sonuçlar

Tümü erkek olan olguların 6'sında da uyku atağı döneminde anormal davranış, agresyon ve konfüzyon semptomlarının bulunduğu, hiperseksüalite ve hiperfajinin 4 olguda görüldüğü, psikotik semptomların ise hiçbir olguda bulunmadığı saptandı. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de yer almaktadır.

Sendromun yaklaşık olarak 18 yaşında başladığı, tanının ortalama 2.67 yıl kadar geciktiği, uyku atağının ortalama 11,5 gün sürdüğü, hastaların tanı alıncaya kadar ortalama 5 atak geçirdiği saptanmıştır.

Olguların semptomatik ve asemptomatik dönem PSG incelemesinin karşılaştırması Tablo 2'de yer almaktadır.

KLS olgularının semptomatik dönem toplam uyku süresi ve evre 2 yüzdesinin asemptomatik dönemden yüksek, REM latansının asemptomatik dönemden kısa, evre 3 ve REM yüzdesinin asemptomatik dönemden düşük olduğu saptanmıştır.

## Tartışma

Bu çalışmada 6 KLS olgusunun klinik özelliklerinin saptanması ve semptomatik ve asemptomatik dönem PSG sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada, 6 KLS olgusunda hastalığın ortalama 18 yaş civarında başladığı, hastalığa 1-6 yıllık bir gecikme ile (ortalama 2,67 yıl) tanı konulduğu, semptomatik dönemde asemptomatik döneme göre REM latansının kısa, evre 3 ve REM yüzdesinin düşük olduğu saptanmıştır.

Olgularda sendromun başlangıç yaşı literatüre benzer şekilde 14-21 yaş arası dağılım göstermiş ve ortalama başlangıç yaşı 18 olarak saptanmıştır. Arnulf ve ark.nın 186 KLS olgusunu değerlendirdikleri gözden geçirme çalışmasında başlangıç yaşının 16,9  $\pm$  8,5 olduğu, olguların %81'inde sendromun ikinci dekada başladığı saptanmıştır (8). Bununla birlikte literatürde 4 (9) ve 82 (10) yaşlarında başlayan olgular da bildirilmiştir.

Bu çalışmada KLS olgularında uyku atağı süresi literatüre benzer biçimde 11,50  $\pm$  3,61 (5-15) gün olarak saptanmıştır. Huang ve ark. 19 hastada bu süreyi ortalama 13,95  $\pm$  2,90 (7-28) gün (6), Gadoth ve ark. 34 hastada 11,5  $\pm$  6,6 (3-42) gün (3), Billiard ve ark. 169 hastada erkekler ve kadınlar için sırasıyla ortalama 9 ve 8 gün (11), Arnulf ve ark. 108 hastada 12,5  $\pm$  7,5 (2-270) gün (12) olarak saptamışlardır. Hastalığın tanısındaki gecikme süresi 2,67  $\pm$  1,86 (1-6) yıl olarak bulunmuştur. 191 KLS olgusunda bu süre erkekler için 2, kadınlar için 2,5 yıl olarak saptanmıştır (11). 34 olgunun değerlendirildiği

**Tablo 2.** Klein-Levin Sendromu olgularının semptomatik ve asemptomatik dönem polisomnografi bulgularının karşılaştırılması

	Semptomatik	Asemptomatik	Z, p
Toplam Uyku Süresi (dk)	1805,67 $\pm$ 746,49	534,00 $\pm$ 105,29	2,20, 0,03
Uyku Etkinliği (%)	85,35 $\pm$ 5,27	85,67 $\pm$ 8,02	0,11, 0,92
Uyku Latansı (dk)	14,92 $\pm$ 25,47	31,83 $\pm$ 25,67	1,10, 0,27
REM latansı (dk)	65,83 $\pm$ 15,05	121,33 $\pm$ 40,01	2,20, 0,03
Evre 1 (%)	2,18 $\pm$ 1,68	2,00 $\pm$ 2,53	0,63, 0,53
Evre 2 (%)	72,70 $\pm$ 5,93	67,00 $\pm$ 6,23	2,20, 0,03
Evre 3 (%)	12,70 $\pm$ 4,93	15,67 $\pm$ 4,80	2,20, 0,03
REM (%)	12,42 $\pm$ 2,76	15,00 $\pm$ 3,10	1,99, 0,05

Z: Wilcoxon İşaretili Sıralar Testi değeri,

çalışmada ise tanı konulmasında  $3,8 \pm 4,2$  (0,5-14) yıl gecikme olduğu saptanmıştır. Olgu sayımızın az olması bu bulgunun olumluluğu biçimindeki değerlendirmeyi sınırlamaktadır. Ayrıca ülkemizdeki bazı olgu sunumlarında bu sürenin 3-8 yıl arasında değiştiği saptanmıştır (13,14,15,16).

Olguların semptomatik ve asemptomatik dönem PSG bulgularının karşılaştırılmasında semptomatik dönem REM latansının kısa, evre 3 ve REM yüzdesinin düşük olduğu saptanmıştır. Huang ve ark. 10 hastada semptomatik ve asemptomatik dönem PSG bulguları arasında fark saptamamışlardır (6). Fakat bu çalışmada Toplam Uyku Süresi (TUS) değerlerinin de birbirine yakın olması ( $289,2 \pm 74,8$  ve  $298,4 \pm 67,5$  dk.) semptomatik dönemde sadece nokturnal PSG kaydının yapıldığını, yani PSG incelemesinin uyku atağı süresine göre kısa süreli yapıldığını göstermektedir. Gadoth ve ark.nın 14 KLS hastasının her iki dönem PSG bulgularını karşılaştırdıkları çalışmada ise semptomatik dönemde evre 3-4 yüzdesi asemptomatik dönemden düşük bulunmuştur. Bu çalışmada TUS, semptomatik dönemde  $567,7 \pm 204,5$  dk. dir (3). Mayer ve ark.nın semptomatik dönemde 13 saat süreyle PSG incelemesi yaptıkları 5 hastadan elde edilen bulgular da benzer şekildedir (5). Bu bulgular KLS hastalarında uyku atağı sırasında yavaş dalga uykusu oranının asemptomatik dönemden düşük olduğunu göstermektedir. Bu durum semptomatik dönem bir bütün olarak değerlendirildiğinde uykunun derinleşmediğini, yüzeysel seyrettiğini göstermektedir. Huang ve ark. ise semptomatik dönemin erken evresinde REM uykusu oranını, geç evrede ise yavaş dalga uykusu oranını yüksek saptamışlardır (6).

Bu çalışmada semptomatik dönem REM latansı asemptomatik dönemden kısa bulunmuştur. Literatürde KLS hastalarında REM latansının sağlıklı kontrollere göre kısaldığı ya da normal sınırlarda olduğu belirtilmekle birlikte (16), Mayer ve ark. 5 hastada semptomatik dönemde REM latansının asemptomatik dönemden uzun olduğunu (5), Gadoth ve ark. ise 14 hastada REM latansının iki dönem arasında farklılık göstermediğini saptamışlardır (3). Örneklerin küçük olması bulguların yorumlanmasını güçleştirmektedir. Bizim çalışmamız da dahil olmak üzere bu çalışmalarda major depresyon gibi psikiyatrik hastalık öyküsünün değerlendirilmemiş olması REM latansının çalışmalar arasında değişkenlik göstermesi ile ilişkili olabilir.

Örneklemin küçüklüğü, sadece erkek olgulardan oluşması, olgulara Çoklu Uyku Latans Testi yapılmamış olması bu çalışmanın başlıca kısıtlılıklarıdır. KLS etiolojisini aydınlatmaya yönelik olarak

semptomatik ve asemptomatik dönemde yapılan hormonal, görüntüleme ve elektrofizyolojik çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir.

## Kaynaklar

1. Chesson AL Jr, Levine SN, Kong LS, Lee SC. Neuroendocrine evaluation in Kleine-Levin syndrome: evidence of reduced dopaminergic tone during periods of hypersomnolence. *Sleep* 1991; 14: 226-232.
2. Pike M, Stores G. Kleine-Levin syndrome: a cause of diagnostic confusion. *Arch Dis Child* 1994; 71:355-357.
3. Gadoth N, Kesler A, Vainstein G, Peled R, Lavie P. Clinical and polysomnographic characteristics of 34 patients with Kleine-Levin syndrome. *J Sleep Res* 2001; 10:337-341.
4. American Academy of Sleep Medicine (AASM). The International Classification of Sleep Disorders, 2nd Ed, Diagnostic and Coding Manual. Westchester, Illinois, 95-97.
5. 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* 1998; 21:278-284.
6. Huang YS, Lin YH, Guilleminault C. Polysomnography in Kleine-Levin syndrome. *Neurology* 2008; 70:795-801.
7. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages in human subjects. Washington, DC: US Government Printing Office; 1968.
8. Arnulf I, Zeitzer JM, File J, Farber N, Mignot E. Kleine-Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in the literature. *Brain* 2005; 128:2763-2776.
9. Zhou Q. Kleine-Levin syndrome. *Chinese Clin Neurol* 2004; 12:423-424.
10. Badino R, Caja A, Del Conte I, Guida C, Ivaldi M. Kleine-Levin syndrome in an 82 year old man. *Ital J Neurol Sci* 1992; 13:355-356.
11. Billiard M, Jausse L, Dauvilliers Y, Besset A. Recurrent hypersomnia: a review of 339 cases. *Sleep Med Rev* 2011; 15:247-257.
12. Arnulf I, Lin L, Gadoth N, File J, Lecendreux M, Franco P, Zeitzer J, Lo B, Faraco JH, Mignot E. Kleine-Levin Syndrome: a systematic study of 108 patients. *Ann Neurol* 2008; 63:482-492.
13. Yalug İ, Temiz M, Erkoç Ş, Hanoğlu L, Kara H. Nadir bir nöropsikiyatrik bozukluk olarak Kleine-Levin Sendromu: bir vaka sunumu. *Düşünen Adam* 2006; 19:110-114.
14. Yoldaş TK, Keklikoğlu HD, Çoruh Y, Solak EB. Kleine-Levin Sendromu: olgu sunumu. *Fırat Tıp Dergisi* 2009; 14:69-71.
15. Karadağ H, Alışır B, Örsel S, Türkçapar H. Kleine-Levin Sendromu: bir olgu sunumu. *Klinik Psikiyatri* 2010; 13:92-96.
16. Yılmaz O, Abalı O. Karbamazepin ile tedavi edilen Kleine-Levin Sendromu: bir olgu sunumu. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2012; 49:71-73.
17. Rosenow F, Kotagal P, Cohen BH, Green C, Wyllie E. Multiple sleep latency test and polysomnography in diagnosing Kleine-Levin syndrome and periodic hypersomnia. *J Clin Neurophysiol* 2000; 17:519-522.