

Çocukluk Çağında Narkolepsi: Olgu Sunumu

Narcolepsy in Childhood: Case Report

İbrahim DURUKAN, Murat ERDEM*, OĞUZHAN ÖZ**, Dursun KARAMAN, Fuat ÖZGEN*

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

*Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Narkolepsi, uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde bozuklukla karakterize bir sendromdur. Çoğunlukla 40-60 yaşları arasında tanı konan kronik bir bozukluktur. Ancak ilk belirtiler sıklıkla çocukluk ve/veya ergenlik döneminde ortaya çıkmaktadır. Pediatrik narkolepsi olgularının genellikle farkına varılmadığı ve tanı konmadığı kabul edilir. Özellikle çocukluk çağındaki klinik heterojenite ve belirtilerin zaman içinde gelişiyor olması tanı ve tedavinin gecikmesine katkıda bulunmaktadır. Bu yazıda beş pediatrik narkolepsi olgusunun klinik belirti ve polisomnografik bulguları sunulmuştur. (*Nöropsikiyatri Arşivi* 2011; 48: 158-61)

Anahtar Kelimeler: Narkolepsi, pediatrik, polisomnografi

ABSTRACT

Narcolepsy is a syndrome characterized by abnormality in the regulation of the sleep-wake cycle. It is a chronic disease commonly diagnosed between the ages of 40 and 60. However, the first symptoms often appear in childhood and/or adolescence. It is accepted that pediatric cases of narcolepsy generally remain unrecognized and undiagnosed. Clinical heterogeneity, especially in childhood, and development of symptoms over time contribute to the delay in diagnosis and treatment. The clinical symptoms and polysomnographic findings of five cases of pediatric narcolepsy are presented in this case report. (*Archives of Neuropsychiatry* 2011; 48: 158-61)

Key words: Narcolepsy, pediatric, polysomnography

Giriş

Narkolepsi, beyin uyku-uyanıklık döngüsünü düzenleme işleviyle ilgili bir bozulmanın neden olduğu, uzun süren ve nadir gözüken bir nöropsikiyatrik bozukluktur. Gün içinde dayanılmaz uyku atakları ve ani tonus kaybıyla karakterizedir. İlk kez 1877 yılında Westphal tarafından bildirilmiştir (1). Yoss ve Doly (2) narkolepsi tetradını ilk kez 1957 yılında tanımlamışlardır. Buna göre narkolepsi, gündüz ani ve dayanılmaz uyku atakları, katapleksi, uyku paralizi ve hipnagogik, hipnopompik halüsinasyonlar içermektedir.

Narkoleptik olgular, günün değişik zamanlarında beklenmedik biçimde uyumak için aşırı ve karşı konulması güç bir zorlanma hissederek ve uyurlar. Bu uyku atakları birkaç saniyeden birkaç dakikaya kadar sürebilir. Nadiren bir saat ya da daha uzun sürebilir. Uyku atakları; işte, okulda, yemek yerken, seyahat ederken, konuşurken, araç kullanırken ya da ince motor beceri ve dikkat gerektiren cihazlar kullanırken ortaya çıkabilir.

Katapleksi, duygusal bir uyarana bağlı istemli bir kas ya da kas grubunun tonusunun aniden ortadan kalmasıdır. En sık gülmeyle bağlı kaslarda tonus kaybı gelişmekte, bunun dışında öfke, korku, telefon çalması, ani bir ses duyma gibi uyaranlar da katapleksiye neden olabilmektedir. Hipnagogik halüsinasyonlar, uykuya dalarken, hipnopompik halüsinasyonlar ise uykudan uyanırken ortaya çıkan canlı halüsinasyonlardır. Halüsinasyonlar işitsel, duysal veya görsel olabilir. Hastalar tarafından en sık bildirilen halüsinasyonlar odanın içinde eşyaların şekil değiştirip üstlerine doğru geldikleri, onlara dokundukları şeklindedir (1). Bir diğer belirti ise uykunun başı ya da sonunda ortaya çıkan geçici uyku paralizisidir. Hastalar öznel olarak uyanık ve bilinçlidirler. Uyku paralizileri narkolepsi olmaksızın da görülebilir ve genel popülasyonda %30 veya daha fazla oranda görülmektedir (3).

Normal uyku genellikle, yaklaşık 100 dakikalık birbirini takip eden non-REM (NREM) ve REM döngülerinden oluşmaktadır. Uyku NREM ile başlamakta ve yaklaşık 60-90 dakika sonra ilk

REM uykusu oluşmaktadır (4). REM ve NREM döngüsü bebeklikte 50-60 dakika iken, prepubertal dönemde ve erişkinlikte 90 dakikaya kadar uzamaktadır (5).

Narkolepsi, uykunun REM döneminde bir bozulmaya bağlıdır. Narkolepsi, yukarıdaki belirtilerden herhangi biri ile başlayabilir. Uyku atakları ve katapleksi dışındaki belirtiler hastalığın herhangi bir aşamasında görülebilir veya hiç görülmeyebilir. Ancak genellikle hipnagogik halüsinasyonların olguların üçte ikisinde, uyku paralizisinin ise olguların yarısında hastalığın bir evresinde ortaya çıktığı bildirilmektedir (6). Katapleksi, uyku paralizi ve hipnagogik halüsinasyonlar "REM uyku fenomeni" olarak da adlandırılmaktadır (7).

Narkolepsi, oldukça seyrek görülen bir klinik tablodur. ABD'de yapılan iki araştırmada hastalığın sıklığı sırasıyla %0.05 ve %0.067 olarak saptanmıştır (8,9). Hastalık her yaşta ortaya çıkabilmekte ancak en sık genç yaşlarda (10-15 yaş) görülmeye başlanmaktadır (7). Retrospektif çalışmalarda erişkin narkolepsi olgularının yarısında belirtilerin ergenlikte başladığı (4), ancak prospektif bir çalışmada ise olguların sadece %5'inin prepubertal başlangıçlı olduğu saptanmıştır (10). Kural olarak tanının belirtilerin başlangıcından en az 10 yıl sonrasında konduğu (11) ve birçok olguya da tanı konmadığı kabul edilmektedir (7).

Narkolepsi tanısı klinik bir tanıdır. Klinik olarak belirlenmiş ve dinlendirici uyku atakları ve şüpheye yer vermeyecek şekilde tanımlanan katapleksi ataklarının 6 ay süre ile devam ediyor olması tanı için yeterlidir (1). Çocukluk çağında polisomnografik değerlendirmede REM uyku latansının 8 dakikanın altında olması, Çoklu Uyku Latansı Testinde (MSLT) 2 ya da daha fazla çalışmada "uykunun REM ile başlaması (uykunun ilk 10 dakikasında REM görülmesi)" (SOREM) döneminin olması tanı için gerekli görülmektedir (7). Tanıda diğer belirtilerin varlığı belirleyici değildir.

Çocuklarda başlangıç döneminde gündüz aşırı uyku hali narkolepsi tanısı koyduracak tek klinik özellik olabilir. Katapleksi ve diğer REM uyku fenomeni bileşenleri daha sonra ortaya çıkabilir. Bu nedenle çocuklarda tanı ve hastalığın şiddeti açısından uyku çalışmalarının yapılması ve eğer mümkünse HLA haplotipi saptamaya yönelik testler ve BOS hipokretin düzeyinin saptanması önemlidir (7).

Narkolepsinin çocukluk çağındaki sıklık ve yaygınlığı ile bilgiler yetersizdir. Doksan yedi narkoleptik çocuk olgunun değerlendirildiği bir derleme yazısında ortalama tanı konma yaşının 9 olduğu, olguların %8 kadarının 5 yaş ve altında olduğu bildirilmiştir (12).

Bu yazıda çocuk ve ergen psikiyatrisi pratiğinde sık rastlanmayan, GATA Psikiyatri AD Uyku Araştırmaları Merkezi'ne başvuran ve narkolepsi tanısı konan 5 çocuk ve ergen olgu sunulacak ve konu alan yazın bilgileri ışığında tartışılacaktır.

Olgu 1

On iki yaşında erkek hasta, gün içinde istem dışı uyuma yakınması ile başvurmuştu. Psikiyatrik görüşmede yakınmalarının 1 yıl önce başladığı, uykusu geldiğinde engellemeye çalışsa da uykuya daldığı, uyuklamamak için kendini zor tuttuğu, nerede olursa olsun uyuyakaldığı öğrenildi. Genellikle yaklaşık bir saat kadar uyuduğunu ancak yanında kimse olmadığında bunun 2

saati bulabileceği öğrenildi. Uyku halinin ona hayal gibi geldiği ve gözleri açık bir şekilde uyuduğu öğrenildi. Bu yakınmasına bağlı olarak ders çalışmadığı ve okul başarısının düştüğü anlaşılmıştır.

Olgu 2

On dört yaşında kız hasta polikliniğimize sürekli uykusunun gelmesi yakınması ile başvurmuştu. Öyküsünden gündüz sık sık uyuduğu, uykuya dalma güçlüğü, uykuda boğuluyormuş gibi hissetme, uykuda kabus görme, konuşma ve uyku sırasında bacaklarda rahatsızlık hissi ve heyecanlandığında dizlerinin bağı çözülüyormuş hissi yaşadığı anlaşılmıştır. Uykuya ilgili yakınmaların ders başarısı ve arkadaş ilişkilerini olumsuz etkilediği ve hastanın kaygı düzeyini arttırdığı anlaşılmıştır.

Olgu 3

Yedi yaşında kız hasta gece bağıarak uyanma ve gündüz herhangi bir saatte uykusunun gelmesi yakınması ile başvurmuştu. Öyküsünden ilköğretim birinci sınıfa devam ettiği, derste karşı konulmaz düzeyde uykusunun geldiği ve bu nedenle derslerine uyum sağlayamadığı, heyecanlandığında dizlerinin bağına çözülüğünü hissettiği öğrenildi. Gece uykusundan bağıarak uyandığı, olaylara duygusal yanıtlar verdiği, içine kapanık olduğu anlaşılmıştır.

Olgu 4

Sekiz yaşında erkek hasta sürekli uyuma yakınması ile başvurmuştu. Yakınmaları 8 ay önce başlamış. Öyküden özellikle yorgun olduğunda daha sık olmak üzere gündüz sık sık uyukladığı, neredeyse günün 24 saatini uyuyarak geçirdiği ve uykudan zorla uyandırıldığı, uyuyunca bazen sıçramalarının olduğu anlaşılmıştır. Gece uykusu dışında yaklaşık 8 saat uyumaktaymış. Ders esnasında da uyuduğu oluyormuş. Bu nedenle derse dikkatini veremediğinden ders başarısı kötüymüş.

Olgu 5

On üç yaşında erkek hasta hareketsiz kaldığında uyuklama yakınması ile başvurmuştu. Klinik görüşmede yakınmalarının 6 ay kadar önce başladığı, özellikle bir şeylerle ilgilenmediğinde uyukladığı, uyanınca oldukça sinirli olduğu, yakınmalarının unutkanlığa ve ders çalışamamaya yol açtığı, bunların da akademik başarısını olumsuz yönde etkilediği anlaşılmıştır.

Olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de, polisomnografik özellikleri Tablo 2'de, Çoklu Uyku Latansı Testi (MSLT) değerleri ise Tablo 3'de verilmiştir.

Tartışma

Sunulan 5 olgunun klinik özellikleri değerlendirildiğinde gündüz uyukluluk halinin tüm olgularda, katapleksinin bir olgu hariç tüm olgularda saptandığı, uyku paralizi ve hipnagogik halüsinasyonların ise olguların hiç birinde saptanmadığı görülmüştür (Tablo 1). Narkolepsi için tanımlanan klasik belirtiler tüm

olgularda bulunmayabilmektedir. Katapleksinin çocuk olguların %30-50 kadarında klinik tabloya eşlik etmediği (13), bazı olgularda ise katapleksinin tanıdan 10 yıl kadar sonra ortaya çıkabileceği bildirilmektedir (14). Bunun yanında katapleksinin çocukluk çağında yaşamın sonraki yılları kadar sık olabildiği, ancak katapleksinin hastalığın ilk yıllarında genellikle tabloya eşlik etmediği, ancak ettiğinde ise sporadik olduğu da ifade edilmektedir (7). Sunulan olguların %80'inde katapleksi olduğu ve belirtilerin başlangıç yaşlarıyla katapleksinin saptandığı yaş arasında en fazla bir yıl olduğu göz önüne alındığında bu olgulardaki katapleksinin sporadik olabileceği düşünülmüştür.

Hipnagogik halüsinasyonlar ve uyku paralizisinin çocuklarda sırasıyla %39 ve %29 oranında görüldüğü bildiren bir araştırmanın (12) yanında uyku paralizisinin %40 olguda, hipnagogik halüsinasyonların ise %50-60 olguda görüldüğünü bildiren çalışmanın (15) olduğu da bilinmektedir. Sunulan 5 olgunun hiçbirinde uyku paralizisi ve hipnagogik halüsinasyonların olmaması, olgu sayımızın kısıtlı olmasıyla ve takip süresinin kısa olmasıyla ilişkili olabilir. Bunun yanında bu belirtilerin varlığının tanıda belirleyici olmadığı da akılda tutulmalıdır.

Çocukluk çağında narkolepsi tanısı koymak güçtür. Gündüz aşırı uyku haline eşlik eden katapleksi, uyku paralizisi ve hipnagogik hallüsinasyonların her olguda bulunmayabileceği ya da bulunduğu bu belirtilerin farkına varmanın güç olacağı bilinmektedir. Kısa süreli katapleksi, normal bir düşme olarak ya da atonik epileptik atak olarak değerlendirilebilir (7). Gün içinde uykululuk çok küçük çocukların ebeveynlerince kreş dönemine kadar fark edilmeyebilir (10). Bu uyku davranışı öğretmenler tarafından apati ve patolojik uykululuk olarak tanımlanırken, ebeveynler bu durumu "normal şekerleme" olarak görürler. Ancak uykululuk, iritabilite, agresiflik ya da sosyal geri çekilme ve utangaçlık gibi anormal davranış sorunlarının gölgesinde kalmaktadır (16).

Narkolepsi 3 yaş altı çocuklarda oldukça nadirdir. Tanı koyma çocuğun bilişsel düzeyinin yetersizliği ve atipik klinik özellik-

lere bağlı olarak güç olmaktadır. Bu yaş grubunda narkolepsi tanısı konan çocuklara en sık eşlik eden ve tanıyı güçleştiren bulgu hipotonidir (7). Okul öncesi ve okul çağı çocuklarındaki uyku atakları genellikle ergen ve erişkinlere göre daha uzundur. Kreşte ders esnasında uyuyan çocuklar öğleden sonra evde de 2-3 saat şekerleme yapabilmektedir. Ancak bu uykuların dinlendirici olmadığı bildirilmektedir (17).

Olguların polisomnografi bulguları değerlendirildiğinde uyku etkinliğinin yüksek, uyku latansının kısa, uykunun REM uykusu ile başladığı (SOREM) anlaşılmaktadır. MSLT çalışmasında ise narkolepsi tanı ölçütlerine uygun olacak şekilde uyku latanslarının 8 dakikadan kısa ve 4 çalışmanın en az üçünde SOREM gözlemlendiği anlaşılmaktadır. Erişkinlerde MSLT çalışmasında ortalama uyku latansının 5 dakikanın altında olması ve polisomnografik değerlendirmede iki ya da daha fazla SOREM varlığının tanısal özgüllüğü %97'dir (4). Çocuklarda ortalama uyku latansının 8 (7) ya da 10 (15) dakikanın altında olması yeterli görülmektedir. Çocuk olguların bir kısmında iki ya da daha fazla SOREM varlığının başlangıç döneminde yapılan uyku çalışmalarında saptanmadığı, bu nedenle tanı için bu çocuklarda seri polisomnografi ve MSLT çalışmalarının yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (18,19).

Sağlıklı çocuklarda gündüz şekerlemesi 18 ay - 5 yaş arasında hızla azalmaktadır (20). İlkokul çağı çocuklarında sınıfta uykuya dalma, gün içinde iki kez şekerleme yapma ve toplam uyku süresinin aşırı olması uykuya ilgili bir patolojiyi akla getirmelidir. Gün içinde uykululuk halinin en sık nedeni kötü uyku hijyeni ya da gecikmiş uyku fazı sendromuna bağlı yetersiz gece uykusudur. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer nedenler obstrüktif uyku apnesi, periyodik bacak hareketleri, depresyon, ilaç yan etkileri ve Prader-Willi sendromudur. Prader-Willi sendromunda gündüz aşırı uykululuk ve REM patolojileri görülmektedir. Narkolepsi belirtileri Prader-Willi sendromundaki obeziyete bağlı değildir. Ancak obezite klinik tabloyu ağırlaştırabilmektedir (4).

Narkolepsi okul başarısında düşmeye, yaşıt ve öğretmen ilişkilerinde sorunlara yol açabilmektedir. Narkoleptik çocuklar

Tablo 1. Olguların demografik ve klinik özellikleri

Olgular	Yaş	Cinsiyet	Başlangıç yaşı	Aile Öyküsü	Gündüz Uykululuk	Katapleksi	Uyku Paralizisi	Hipnagogik halüsinasyon
Olgu 1	12	E	11	-	+	-	-	-
Olgu 2	14	K	13	-	+	+	-	-
Olgu 3	7	K	7	-	+	+	-	-
Olgu 4	8	E	7	-	+	+	-	-
Olgu 5	13	E	12	-	+	+	-	-

Tablo 2. Olguların polisomnografik özellikleri

	Toplam Uyku Süresi (dk)	Uyku Etkinliği (%)	Uyku latansı (dk)	Evre 1 oranı*	Evre 2 oranı *	Evre 3 oranı *	Evre 4 oranı*	REM oranı*	REM latansı (dk)
Olgu 1	463	94	3	3	64	3	10	20	3
Olgu 2	364	84	0	0	50	5	29	16	0
Olgu 3	777	99	0	0	57	7	32	5	3
Olgu 4	577	96	0	0	60	7	15	18	1
Olgu 5	422	89	0	0	65	7	5	23	0

*: Toplam uyku süresine göre yüzde

Tablo 3. Olguların Çoklu Uyku Latansı Testi (MSLT) değerleri

	Ortalama uyku latansı (dk)	SOREM sayısı
Olgu 1	6.25	3
Olgu 2	6.50	4
Olgu 3	1	4
Olgu 4	1.25	4
Olgu 5	2.25	4

tembel olarak damgalanabilmektedir. Ders saatinde uykulu olan narkoleptik olguların dikkatini sürdürmede güçlük çekmesi ve ders başarısızlığı yanlışlıkla Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) tanısı konulmasına yol açabilmektedir. Hem narkolepsi hem de DEHB olgularında iritabilite ve motor aktivitede artış saptanabilir. Ayırıcı tanıda ayrıntılı öykü ve polisomnografik değerlendirme gerekebilmektedir. DEHB olan çocuklarda da uyku sorunlarına sık rastlanmaktadır, ancak bu çocuklarda polisomnografik bulgular tutarlı değildir (4).

Narkolepsi, hastalığın erken dönemlerinde bile hastanın kişilik özelliklerini etkileyebilmektedir. Narkolepsi tanılı çocuk ve ergenler daha içe dönük olmakta ve çoğunluğu depresif özellikler sergilemektedir. Uyku haline bağlı dikkat ve konsantrasyon güçlüğü ve disiplin sorunları bu çocukların yanlışlıkla madde kullanımıyla suçlanmalarına yol açabilir (7).

Ayırıcı tanıda akılda tutulması gerekli diğer durumlar erken dönem beyin yaralanması, gelişimsel gerilik, absans tipi nöbet, diyabet ve psikososyal strestir. Narkolepsi tanı ölçütleri karşılanmadığı ve diğer durumlar dışlandığında idyopatik hipersomni tanısı konulmaktadır (4).

Olgu sayısının kısıtlı olması, tedavi süreçlerinin bilinmemesi ve olguların seyirleri hakkında bilginin olmaması, HLA doku tiplemesinin yapılmamış olması bu olgu sunumunun en önemli sınırlılıklarıdır. Daha geniş örneklem sayısına sahip, klinik özellikleri, tanı, tedavi ve seyir sürecini de kapsayacak uzunlamasına yapılacak araştırmalar çocuk ve ergenlik dönemi narkolepsisini daha iyi anlamayı sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Kaynak H, Kaynak D. Narkolepsi-katapleksi sendromu. T Klin J Psychiatry 2001; 2:111-4.
2. Yoss RE, Doly D. Criteria for the diagnosis of the narcoleptic syndrome. Proc Staff Meet Mayo Clin 1957; 32:320-8.
3. Dahlitz M, Parkes JD. Sleep paralysis. Lancet 1993; 341:406-7.
4. McKenna C, McNicholas F. Childhood onset narcolepsy. A case report. Eur Child Adolesc Psychiatry 2003; 12:43-7.
5. Türkbay T, Söhmen T. Çocuklar ve Ergenlerde Uyku Bozuklukları. T Klin Psikiyatri 2001;2: 86-90.
6. Billiard M, Besset A, Cadilhac J. The clinical and polygraphic development of narcolepsy in C. Guilleminault E Lugaresi (eds.) Sleep Wake Disorders: Natural History Epidemiology and Long Term Evaluation içinde. Raven Press New York 1983; 171-85.
7. Nevsimanova S. Narcolepsy in childhood. Sleep Med Rev 2009; 13:169-80.
8. Dement WC, Zarcone V, Varner V. The prevalence of narcolepsy. Sleep Res 1972; 1:148.
9. Dement WC, Carscadon M, Ley R. The prevalence of narcolepsy. Sleep Res 1973; 2:147.
10. Guilleminault C, Pelayo R. Narcolepsy in prepubertal children. Ann Neurol 1998; 43:35-42.
11. Morrish E, King MA, Smith IE et al. Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy. Sleep Med 2004; 5:37-41.
12. Challamel MJ, Mazzola ME, Nevsimanova S et al. Narcolepsy in children. Sleep 1994; 17 (Suppl. 8):17-20.
13. Kotagal S. Narcolepsy in children. Semin Pediatr Neurol 1996; 3:36-43.
14. Nishino S, Ripley B, Overeem S et al. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. Lancet 2000; 355:39-40.
15. Stores G. Recognition and management of narcolepsy. Arch Dis Child 1999; 81:519-24.
16. Guilleminault C, Pelayo R. Narcolepsy in children. A practical guide to its diagnosis, treatment and follow-up. Paediatr Drug 2000; 2:1-9.
17. Nevsimanova S, Pretl M, Vankova J et al. Narcolepsy in children and adolescents. In: Evrard P, Richelme C, Tardieu M (eds.) 3rd EPNS Congress. Bologna:Monduzzi; 1999. p73-77.
18. Kadotani H, Faraco J, Mignot E. Genetic studies in the sleep disorder narcolepsy. Genome Res September 5, 2007; 8:427-34.
19. Hecht M, Lin L, Kushida CA et al. Report of a case of immunosuppression with prednisone in an 8-year-old boy with an acute onset of hypocretin-deficiency narcolepsy. Sleep 2003; 26:809-10.
20. Iglowstein I, Jenni O, Molinari L et al. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. Pediatrics 2003; 111:302-7.