



# Guillain-Barré Sendromunda Hipersomni: Ko-insidental mi Yoksa Etiyolojik Bir Birliktelik mi?

## Hypersomnia in Guillain-Barré Syndrome: A Co-incidental or an Aetiological Association?

● Aylin Bican Demir, ● Yasemin Dinç, ● Mustafa Bakar

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

### Öz

Artmış gün içi uykululuk, hipersomni, genel popülasyonda oldukça yaygın görülen bir semptomdur ve hastaların yaşamlarında ciddi sorunlara yol açabilmektedir. Hipersomni, idiyopatik olabileceği gibi, sekonder nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Enfeksiyonlar veya aşı gibi tetikleyiciler de hipersomniler ile ilişkili olabilir. Yetmiş dört yaşında erkek hasta, şiddetli diyare sonrasında kas güçsüzlüğü şikayetleri ile başvurdu ve Guillain-Barré sendromu (GBS) tanısı aldı. Hastalık şikayetleri ile hemen aynı zamanda başlayan hipersomni şikayetleri olan hastada, gündüz aşırı uykululuğa neden olabilecek metabolik ve endokrin nedenler dışlandı. Tüm gece polisomnografi ve çoklu uyku latans testi yapılan hastada gündüz objektif aşırı uykululuk hali ile birlikte hızlı göz hareketlerinin eşlik ettiği uyku evresi içeren üç adet uyku dönemi izlendi. Zamansal birliktelik açısından post-enfeksiyöz GBS ile ilişkili sekonder narkolepsi tablosu ön planda düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Hipersomni, Guillain-Barré sendromu, polisomnografi, çoklu uyku latans testi

### Abstract

Increased daytime sleepiness, hypersomnia, is a very common symptom in the general population and may cause serious problems in their lives. Hypersomnia may be idiopathic or may occur secondary to other aetiologies. Infections and vaccinations may also be related to hypersomnias. A 74-year-old man complaining of muscle weakness after severe diarrhoea was admitted and diagnosed with Guillain-Barré syndrome (GBS). He also complained of increased daytime sleepiness since the emergence of his weakness, for which all metabolic and endocrine aetiologies were excluded. A full night polysomnography and multiple sleep latency test revealed objective daytime sleepiness and tree episodes of rapid eye movements during sleep periods. Because of the temporal association, the patient was diagnosed with secondary narcolepsy secondary to post-infectious GBS.

**Keywords:** Hypersomnia, Guillain-Barré syndrome, polysomnography, multiple sleep latency test

### Giriş

Gündüz aşırı uykululuk, hipersomni; uzamış uyku süreleri, her yerde ve kolayca uykuya dalma, tekrarlayan uyku atakları ve gündüz aşırı uykulu olma ile karakterize klinik bir durumdur (1). Hipersomninin kapsamında yer alan gündüz aşırı uykululuk, öncelikle bir semptom olarak ele alınmalı ve incelenmelidir. Hastaların yaşamlarında ciddi sorunlara yol açabilen ve genel popülasyonda oldukça yaygın görülen bu semptomun, primer bir uyku bozukluğu ile ilişkili olup olmadığı ya da diğer nörolojik, psikiyatrik veya metabolik hastalıkların sonucu olarak ortaya çıkıp çıkmadığı değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmede, ayrıntılı anamnez bilgisi, fizik ve nörolojik muayene ile birlikte laboratuvarlar testleri, nörogörüntülemeler, nörofizyolojik

etkiler sekonder nedenlerin dışlanması için önemlidir. Tanı amacı ile tüm gece polisomnografi tetkiki yapılması ve ertesi gün çoklu uyku latans testlerinin uygulanması ile objektif aşırı uykululuk halinin varlığı gösterilmelidir.

Genel nüfusun %4 ile %6'sını etkileyen hipersomni, idiyoptik nedenler ile ortaya çıkabileceği gibi, nörodejeneratif, genetik, enflamatuvar, vasküler, endokrin ve neoplastik süreçler ile birlikte de görülebilir (2). Hipersomni, viral enfeksiyonlardan sonraki aylar içinde gelişebilir; Whipple hastalığı, mononükleoz hastalığı, insan immün eksiklik virüsü (HIV) enfeksiyonu ve post-enfeksiyöz Guillain-Barré sendromu (GBS) gibi (3). GBS olan hastalarda ağrı, kas güçsüzlüğü ve his kaybı ya da elektriklenme hissi gibi duyu bozukluklar yaşarlar. Çoğunlukla uzun süre hastane yatışı gerektiren bir durum olması ve hastalığın belirsiz

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Uzm. Dr. Yasemin Dinç, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Tel.: +90 224 295 17 24 E-posta: yaseminden87@hotmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-0342-5939

Geliş Tarihi/Received: 28.01.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 09.03.2021

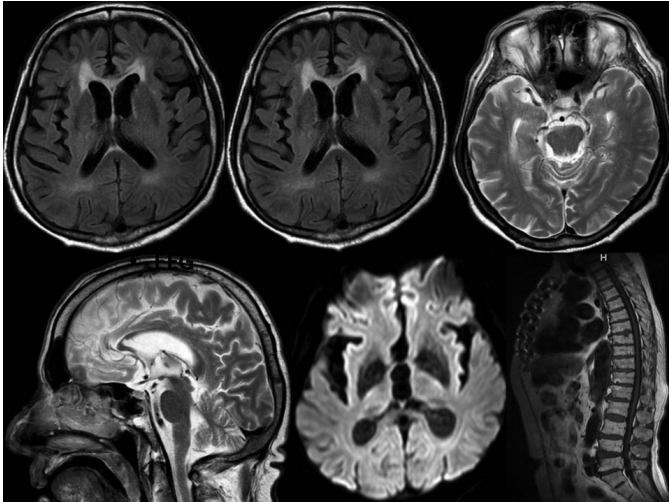
©Telif Hakkı 2021 Türk Uyku Tıbbı Derneği / Türk Uyku Tıbbı Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

seyri ile ilgili kaygı nedeniyle, uyku bozuklukları sıklıkla izlenir. Hastalık seyri süresince yoğun nöropatik ağrılar ve değişken derecelerde motor özürülülük gözlenmesi nedeniyle anksiyete ve kaygı bozuklukları ile ilişkili uykusuzluk gibi tablolar da bildirilmektedir. Gündüz aşırı uykululuk hali ise, GBS ile birlikte nadir olarak bildirilen bir tablodur ve mekanizması kesin olarak bilinmemektedir; uyanıklık ve uyku döngülerinde periferik ve santral mekanizmaların değişken oranda etkilenmesi sonucunda oluşabilir. Bu olgu sunumunda, kliniğimizde postenfeksiyöz GBS tanısı alan ve eş zamanlı hipersomni şikayetleri ortaya çıkan bir hastamızdaki tanısalla yaklaşımları sunmayı planladık.

## Olgu Sunumu

Yetmiş dört yaşındaki erkek hasta, 6 haftadır devam eden, gün içinde çok uyuma ve 3 gündür yürüyememe şikayeti ile acil servise başvurdu. Anamnez bilgilerinde, yaklaşık iki ay önce şiddetli diyare ve ateş yüksekliği şikayetleri ile enfeksiyon hastalıkları kliniğinde sebebi bilinmeyen gastroenterit ön tanısıyla takip edildiği öğrenildi. Bu süreçte ilk önce gündüz aşırı uyuma isteğinin gelişmesi, daha sonra da güçsüzlük şikayetlerinin eklenmesi ile acile başvurduğu belirtildi. Bunun dışında ek bir özellik yoktu; özgeçmişinde ilaç tedavisi altında stabil hipertansiyon olduğu öğrenildi.

Nörolojik muayenesinde bilinç açıktı, uykuya meyil vardı, yer, zaman ve kişi oryantasyonu tamdı. Pupiller izokorikti, direkt ve indirekt ışık refleksi pozitif. Üst ekstremitelerde proksimallerinde kas gücü tam iken, distalde 4/5 kas gücü elde edildi. Alt ekstremitelerde proksimallerinde 3/5 kas gücü, distallerinde ise 2/5 kas gücü mevcuttu. Derin tendon refleksi alınamıyordu. İdrar ve gayta inkontinansı tarif edilmiyordu. Seviye veren duyu kusuru saptanmadı. Patolojik refleks (Babinski veya Hoffman) yoktu. Serebellar ve ekstra-piramidal sistem muayenesi doğaldı. Hastanın vital bulguları ve serum biyokimya değerleri normaldi. Kranial ve tüm spinal kord manyetik rezonans görüntülemesi intrakranial iskemik değişiklikler ve kortikal atrofi dışında normaldi (Şekil 1). Lomber ponksiyon yapılan hastada beyin



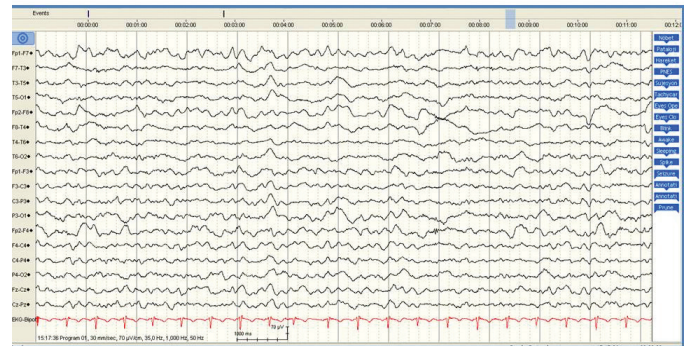
Şekil 1. Kranial MRG'de yaygın kortikal atrofi ve iskemik gliotik değişiklikler

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

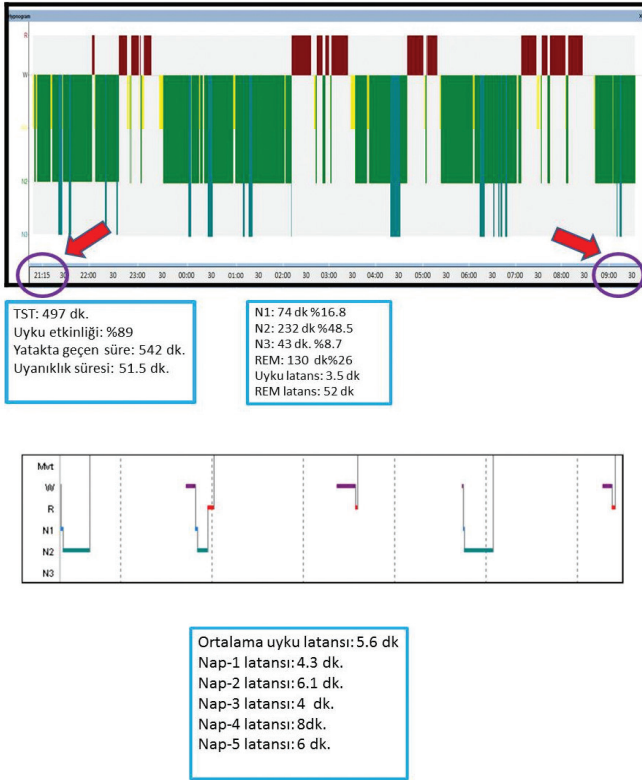
omurilik sıvısı (BOS) basıncı normal olarak gözlemlendi. BOS glukoz değeri 56 mg/dL, eş zamanlı kan şekeri 83 mg/dL ve BOS protein düzeyi 75 mg/dL olarak saptandı. Direkt bakıda hücre gözlenmedi. Akut başlangıçlı polinöropati ön tanısı ile yapılan elektromiyografi incelemesinde, alt ekstremitelerde posterior tibial sinire ait F latansları uzun olarak saptandı, fibuler sinire ait F yanıtları elde edilemedi ve ileti bloğu gözlemlendi. Bu bulgular eşliğinde akut enflamatuvar demiyelinizan poliradikülopati ön tanısıyla nöroloji servisine yatırıldı. Tedavide 400 mg/kg/gün dozunda 5 gün süre ile intravenöz immünoglobulin planlandı. Takipte gelişebilecek solunum yetersizliği ve eşlik edebilecek otonom bozukluklar açısından yakın takibe alındı ve monitorize edildi. Ancak takip süresince hastada solunum yetersizliği eşlik etmedi, kas güçsüzlüğünde ilerleme görülmedi.

Eş zamanlı gündüz aşırı uykululuk şikayeti olan ve muayenede uykuya meyilli olduğu gözlenen hastanın elektroensefalografisinde yaygın teta aktivitesi gözlemlendi (Şekil 2). Gündüz aşırı uykululuk ayırıcı tanısı açısından geniş enfeksiyon paneli, paraneoplastik ve ensefalit göstergelerine bakıldı ve hepsinin sonucu negatif olarak sonuçlandı. Bakılan tetkikler arasında, brusella, Lyme hastalığı, HIV, ANA, ANCA, anti-DNA, CEA, AFP, PSA, CA-19.9, periferik yayma, atipik hücre, anti-NMDA-R antikoru, AMPA-R1 antikoru, AMPA-R2 antikoru, CASPR2 antikoru (VGKC), LGI1 antikoru (VGKC), GABA-R antikoru, anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-amfifisin, anti-Tr, anti-PCA-2, anti-Ma, anti-CV2-1, anti-ANNA-3 yer aldı. Batın bilgisayarlı tomografisi (BT) normaldi. Toraks BT'de bilateral akciğer bazallerinde atelektazi saptandı, ek bulgu gözlenmedi.

Diğer nedenlerin dışlanan hastada gündüz aşırı uykululuk şikayetleri açısından tüm gece polisomnografi ve çoklu uyku latans testi (ÇULT) yapıldı. Gece 21:15'de uyku kaydı ile birlikte uyuyan hasta ertesi gün saat 09:00'da uyandı. Bunu takiben gün içerisinde 5 kez tekrarlanan ÇULT'de hastanın ortalama 5.6 dakikada uykuya daldığı görüldü ve 3 kez hızlı göz hareketleri (REM) ile başlayan uyku dönemleri (SOREM) gözlemlendi. (Şekil 3a, b). Bu bulgular ile, hastanın şikayetlerinin zamansal olarak GBS ile birliktelik göstermesi nedeniyle, postenfeksiyöz GBS ve buna sekonder (tıbbi nedenlere bağlı) narkolepsi olarak değerlendirildi. Sekonder narkolepsi açısından modafinil tedavisi planlanan hastada klinik olarak belirgin fayda izlendi. GBS tedavisi sonrasında klinik olarak son muayenesinde de kas gücü muayenesinde hastada belirgin düzelme izlendi.



Şekil 2. Elektroensefalografide yaygın teta aktivitesi



Şekil 3. Hipnogram (a), çoklu uyku latans testi bulguları (b)

## Tartışma

Uyku bozukluklarının uluslararası sınıflamasına göre tıbbi nedenlere bağlı hipersomni tanısı, en az 3 ay süre ile karşı koyulamayan uyku ataklarının varlığı, gündüz uykululuk hali ile ilişkili altta yatan medikal veya nörolojik hastalık varlığı, ÇULT'de ortalama uyku latansının 8 dakika ve altında olması ile 2'den az SOREM olması ve diğer bir uyku bozukluğu ile daha iyi açıklanamaması olması sonucunda konulmaktadır (1). Bizim hastamızda olduğu gibi, narkolepsi tanısı için geçerli olan en az 2 veya daha fazla SOREM varlığında ise sekonder narkolepsiden bahsedilebilir. Hastamızda, özellikle zamansal ilişkili olması nedeniyle, diyareye bağlı postenfeksiyöz GBS ve buna sekonder ikincil narkolepsi tablosu ön planda düşünülmüştür.

Enfeksiyon hastalıklarının uyku bozukluklarına neden olabileceği bilinmektedir. Virüsler, bakteriler ve parazitler gibi enfeksiyöz ajanlar, enfeksiyona karşı oluşan bağışıklık tepkisi veya patojenin doğrudan etkileriyle santral sinir sistemini enfekte ederek uyku bozukluklarına neden olabilir. Ancak daha sıklıkla, bakteriyel ve viral hastalıklarda ortaya çıkan immün yanıtlar ve çapraz reaksiyonlara bağlı uyanıklık ve uyku merkezlerinin etkilenmesi ve buna bağlı insomni veya hipersomni gibi uyku bozukluklarının ortaya çıktığı düşünülmektedir (4,5). Nitekim birçok araştırmada enfeksiyon esnasında ya da sonrasında enflamatuvar sitokinlerin etkisiyle uyku yapısının etkilendiği gösterilmiştir (4). Başta

virüsler olmak üzere bakteriler ve parazitler endotoksinler üzerinden çoğunlukla NREM uyku evresinde önce artış, sonrasında da azalma ile birlikte REM uyku evresi süresinde azalmaya neden oldukları bildirilmiştir (5). 2000'li yıllarda özellikle Çin'de mevsimsel özelliği dikkate alarak sonbahar ve ilkbahar dönemlerinde üst solunum yolu enfeksiyonları ardından ve 2010 yıllarında Asya'da H1N1 endemisiyle birlikte çok sayıda sekonder narkolepsi olguları bildirilmiştir (6). Yine Fillandiya'da H1N1 aşılması sonrası özellikle pediatrik yaş grubunda artan narkolepsi olguları bildirilmiştir. Enfeksiyon esnasında ya da aşılamaya ile ilgili immün sistem etkilenmesi ve çapraz reaksiyon oluşturarak hipokretinerjik nöronları hedef alması ve bunun neticesinde de nöron kaybına neden olarak narkolepsi kliniğine benzer tabloların ortaya çıkmasına neden olduğu savunulmuştur (7). Hepatit C enfeksiyonu sonrası interferon kullanımına bağlı hipersomni gelişen bir olguda ise, nörogörüntüleme bulgularında hipotalamik bölgede hücre kaybı gösterilebilmiş ve postenfeksiyöz ve/veya ilaç kullanımı sonucu gelişen uyku bozukluklarını patofizyolojileri için aydınlatıcı bir bilgi olarak dikkati çekmişlerdir (8).

GBS, kas gücü kaybı, derin tendon reflekslerinde azalma veya kayıp, duysal şikayetler ve eşlik eden kranial sinir etkilenmesi ile kendini gösteren akut monofazik bir poli-radikülo-nörittir. GBS hastalarında REM uyku evresi ile ilişkili bozukluklar, hipokretin düzeyinde geçici azalma ya da uykuda solunum bozukluğu gibi pek çok uyku bozukluğu eşlik edebilir (9). Uykuya meyilli olan ve halüsinasyonları olan GBS hastalarında BOS hipokretin seviyelerinin ölçüldüğü bir çalışmada, kontrol gruplarına göre daha düşük olduğu bildirilmiş; buna bağlı olarak, periferik sistemden kan beyin bariyerini aşan antikörlerin, lateral hipotalamusu etkilediği ve gün içi uykululuğa neden olduğu sonucuna varılmıştır (10,11). Burada sunulan hastada, postenfeksiyöz GBS ile birlikte görülen uyku bozukluğuna dikkat çekilmesi hedeflenmiştir. Nitekim, gündüz aşırı uykululuk halinin GBS ile eş zamanlı ortaya çıkması, GBS tablosuna neden olan enfeksiyöz tablonun ve muhtemel antikörlerin, hipokretinerjik sistemi etkileyerek sekonder bir narkolepsi tablosuna yol açtığı öne sürülebilir. Nitekim, hastanın takiplerindeki seyri de etiyolojik bakış açısından yardımcı olacaktır. Her ne kadar ülkemizde BOS hipokretin düzeylerini ölçemesek de, polisomnografi ve ÇULT bulguları ile tanısız yaklaşımlarda bulunmak mümkündür. Bu bağlamda, GBS hastalarında sık olarak izlenen uyku bozukluklarının, direkt olarak hastanın klinik tablosundaki kötüleşme ya da eşlik eden anksiyete ve depresyon ile ilişkilendirilmemesi, olası ikincil nedenlerin detaylı incelemeler ile dışlanması ve uyku laboratuvarlarında gerekli incelemelerin yapılması gerekmektedir. Nitekim, uyku bozukluklarının sistematik olarak sorgulanması, erken tanı konulması ve tedavisi ile altta yatan hastalıkların seyrini pozitif olarak etkileyecek ve yaşam kalitesini artıracaktır.

## Etik

**Hasta Onayı:** Hasta onayı alındı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Y.D., A.B.D., M.B., Konsept: Y.D., A.B.D., Dizayn: Y.D., A.B.D., M.B., Veri Toplama veya İşleme: Y.D., A.B.D., Analiz veya Yorumlama: Y.D., A.B.D., M.B., Literatür Arama: Y.D., A.B.D., Yazan: Y.D., A.B.D.

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

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual. 3rd ed. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL, 2014.
2. Bollu PC, Manjamalai S, Thakkar M, Sahota P. Hypersomnia. *Mo Med* 2018;115:85-91.
3. Dauvilliers Y, Buguet A. Hypersomnia. *Dialogues Clin Neurosci* 2005;7:347-56.
4. Clark IA, Vissel B. Inflammation-sleep interface in brain disease: TNF, insulin, orexin. *J Neuroinflammation* 2014;11:51.
5. Krueger JM, Majde JA, M.Rector. Cytokines in immune function and sleep regulation. *Handb Clin Neurol* 2011;98:229-40.
6. Han F, Lin L, Warby SC, Faraco J, Li J, Dong SX, An P, Zhao L, Wang LH, Li QY, Yan H, Gao ZC, Yuan Y, Strohl KP, Mignot E. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann Neurol* 2011;70:410-7.
7. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, Himanen SL, Hublin C, Julkunen I, Olsen P, Heikkila SO, Kilpi T. AS03 adjuvanted AH1N1vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS One* 2012;7:1-9
8. Savrun Y, Demir AB, Sivacı AÖ, Bora I, Zarifoğlu M. Our cases of secondary narcolepsy with three different etiology: review of the literature. *J Turk Sleep Med* 2015;2:72-6.
9. Peralta A, Bentes C, Santos R. Clinical and polysomnographic status dissociatus in Guillain Barre syndrome. *Clin Neurophysiol* 2006;117:106-7
10. Kanbayashi T, Ishiguro H, Aizawa R, Saito Y, Ogawa Y, Abe M, Hirota K, Nishino S, Shimizu T. Hypocretin-1 (orexin-A) concentrations in cerebrospinal fluid are low in patients with Guillain-Barré syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002;56:273-4.
11. Maier H, Schmidbauer M, Pfausler B, Schmutzhard E, Budka H. Central nervous system pathology in patients with the Guillain-Barré syndrome. *Brain* 1997;120:451-64.