



Agrypnia Excitata: Delirium Tremens Olgusu Bağlamında Bir Literatür Derlemesi

Agrypnia Excitata: A Case of Delirium Tremens and Review of the Literature

Yasin Kavla, Tuğrul Gezer*, Gülçin Benbir Şenel*

Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Öz

Agrypnia excitata klinik olarak benzerlikler gösteren üç alt grup hastalıktan oluşmaktadır; alkol yoksunluğuna bağlı delirium tremens, otozomal dominant bir prion hastalığı olan fatal familial insomni ve otoimmün bir ensefalit olan Morvan sendromu. Agrypnia excitata alt gruplarının oluşturduğu bu üç klinik tabloda da motor, otonom ve hormonal hiperaktivite izlenir. Klinik tabloda periferik, santral ve otonom sinir sistemlerinin birlikte etkilenmesi ile uykusuzluk şikayetlerinin var olması durumunda agrypnia excitata tanısının akla getirilmesi önemlidir, nitekim erken tanı ile tedavisi mortaliteyi azaltmaktadır. Bu yazıda, ani başlangıçlı çift görme, dengesizlik, halüsinasyon görme ve uykusuzluk şikayetleri ile başvuran ve delirium tremens tanısı alan bir hasta bağlamında, agrypnia excitata ana başlığı altında yer alan delirium tremens, fatal familial insomni ve Morvan sendromu hakkında literatürdeki son verilerin derlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Agrypnia excitata, oneirik stupor, delirium tremens

Abstract

Agrypnia excitata represents a triad of three subgroups of disorders having similar clinical characteristics, namely, delirium tremens caused by alcohol withdrawal, fatal familial insomnia (an autosomal dominant prion disease) and Morvan syndrome (autoimmune encephalitis). All three disorders are characterised by motor, autonomic and hormonal hyperactivity. Clinically, the involvement of the peripheral, central and autonomic nervous systems combined with insomnia symptomatology should be considered indicative of agrypnia excitata because early diagnosis and treatment is essential for preventing disease-related mortality. Herein, we present the case of a patient who was admitted with complaints of sudden-onset diplopia, loss of balance, hallucinations and insomnia and diagnosed with delirium tremens. A literature review, including data obtained most recently on agrypnia excitata, delirium tremens, fatal familial insomnia and Morvan syndrome, was conducted with this context.

Keywords: Agrypnia excitata, oneirik stupor, delirium tremens

Giriş

Agrypnia excitata, nadir görülen ve organik bozukluklardan kaynaklanan periferik, santral ve otonom sinir sistemlerindeki etkilenmeler sonucu ortaya çıkan kompleks bir sendromdur. Agrypnia kelimesi, uyku süresinde ciddi bir azalmayı ve uyku yoksunluğunu tanımlar; excitata kelimesi ise tablonun yaygın motor ve otonom hiperaktivasyon bulgularını tanımlar (1). Agrypnia excitata klinik olarak bir takım farklılıklar gösteren üç ana hastalıktan oluşur; alkol yoksunluğuna bağlı delirium tremens (DT), otozomal dominant bir prion hastalığı olan fatal familial insomni (FFI) ve otoimmün bir ensefalit olan Morvan sendromu (1,2). Agrypnia excitata alt gruplarının oluşturduğu bu üç klinik tabloda da motor, otonom ve hormonal

hiperaktivite görülür (3). Motor hiperaktivite, basit günlük yaşam aktivitelerinin stereotipik tekrarları ve oneirik stupor atakları şeklinde izlenir. Otonom ve hormonal hiperaktivite, artmış plazma kortizol ve katekolamin seviyeleri ile ilişkili olarak ateş, terleme, taşikardi, taşipne, hipertansiyon şeklinde kendini gösterir (2).

Agrypnia excitata patofizyolojisinde, uyku-uyanıklık döngüsünü ve homeostazi düzenleyen talamo-limbik devrelerin anatomik (FFI'de olduğu gibi) ya da fonksiyonel olarak (DT, Morvan sendromunda görüldüğü gibi) işlevlerinin bozulması sonucunda artmış sempatik aktivasyon ile birlikte uykusuzluk şikayetleri ortaya çıkar (4,5). Bu üç klinik tabloda da polisomnografi ile uyku yapısı incelendiğinde, uyku süresince yüzeyel NREM (non-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Asst. Yasin Kavla, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 538 893 03 97 E-posta: yasinkavla@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-2491-6270

Geliş Tarihi/Received: 08.02.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 25.03.2021

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

rapid eye movements; hızlı göz hareketlerinin eşlik etmediği) uyku evre sürelerinin artması, REM uyku evresinin bütünlüğünün bozulması ya da kısa süreli ve fragmente bir şekilde ortaya çıktığı ve yavaş delta aktivitesinin kaybı izlenmiştir (6).

Agrypnia excitata tanısı çoğunlukla geç konulabilmektedir ve yüksek mortalite oranına sahiptir (2). Klinik tabloda periferik, santral ve otonom sinir sistemlerinin birlikte etkilenmesi ile insomni varlığında akla getirilmesi, erken tanı ve tedavisi açısından özellikle önemlidir. Bu yazıda, çift görme, dengesizlik, halüsinasyon ve uykusuzluk şikayetleri ile başvuran ve DT tanısı konulan bir olgu bağlamında agrypnia excitata ile ilgili literatürün derlenmesi amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

Otu dört yaşında erkek hasta, üç gün önce uykudan uyanınca fark ettiği ani başlangıçlı çift görme şikayeti ile başvurdu. Son bir gündür etraftaki eşyaları yıkık dökük ve çamur içinde görme şeklinde halüsinasyonları mevcuttu. Yaklaşık bir buçuk ay önce uykudan uyandıktan sonra fark ettiği, yine ani başlangıçlı, dengesizlik, ayaklarda ağrı, yanma ve batma hissi şeklinde şikayetlerinin var olduğu öğrenildi. Özgeçmiş bilgilerinde, lise mezunu, evli ve yaklaşık bir senedir işsiz olduğu öğrenildi. Yaklaşık 15 yıldır günde en az bir paket sigara kullanımı mevcuttu. Benzer şekilde 15 yıldır kronik alkol kullanımı olan hasta, ayaklarındaki ağrı ve yanma hissi dolayısı ile son üç gündür alkol almadığını belirtti. Soygeçmişinde özellik yoktu.

Nörolojik muayenesinde bilinci açıktı ancak kısmi koopere idi. Zaman ve mekan oryantasyonu bozuktu, kişi oryantasyonu ise tam olarak gözlemlendi. Pupiller izokorik olarak izlendi, direkt ve indirekt ışık refleksi bilateral pozitif olarak alındı. Gözün sakkadik hareketleri her yöne serbestti, nistagmus izlenmedi. Görme keskinliği her iki gözde parmak sayma düzeyinde idi, ancak renk ayırımı yapamadığı saptandı. Fasiyal hipostezi veya asimetri gözlenmedi. Uvula orta hatta idi, deviyasyon gözlenmedi, öğürme refleksi bilateral pozitif. Kas gücü global tam olarak saptandı, ancak her iki alt ekstremitede distalde hafif kas atrofileri dikkati çekti. Derin tendon refleksleri bilateral üst ekstremitede normoaktif, alt ekstremitelerde bilateral hiperaktif olarak saptandı. Duyu muayenesinde, yüzeysel duyu kaybı izlenmedi. Derin duyu muayenesinde ise bilateral alt ekstremitede distalde vibrasyon azalmış olarak saptandı. Hastanın dil, gövde ve bilateral üst ve alt ekstremitede distallerinde istirahatte var olan ancak hareket esnasında da devamlılık gösteren hızlı frekanslı düşük amplitütlü tremor gözlemlendi. Dismetri veya disdiakokinezi saptanmadı. Yürüyüş ataksik olarak izlendi. Romberg testi pozitif. İdrar veya gayta inkontinansı tarif edilmedi.

Akut-subaküt gelişen progresif yürürme güçlüğü, çift görme, oryantasyon bozukluğu ve görsel halüsinasyonları olan hastada ön planda santral ve periferik sinir sistemini etkileyebilecek metabolik, enflamatuvar veya enfeksiyöz etiyolojilerin dışlanması amacıyla yapılan geniş laboratuvar tetkikleri, kraniyal ve spinal manyetik rezonans incelemeleri normal sınırlarda sonuçlandı. Lomber ponksiyonu yapıldı; açılış basıncı 17 cm/su, glukoz 78 mg/dL, protein 45 mg/dL olmak üzere normal olarak sonuçlandı. Hücre izlenmedi, kültürlerde üreme olmadı. Serumdan gönderilen otoimmün ve paraneoplastik antikor paneli negatif

sonuçlandı. Alt ekstremitelerinde nöropatik yakınmalar tarif eden ancak yüzeysel duyu muayenesi normal olarak izlenen hastada yapılan sinir ileti çalışmasında polinöropati varlığına ilişkin bulgu saptanmadı. Sempatik deri yanıtı ise otonom sinir sistemi tutulumu ile uyumlu olarak üst ekstremitelerde alınamadı. Elektroensefalografi (EEG) tetkiki normal olarak izlendi. Koronavirüs pandemisi döneminde yatan hastada kısa süreli uyku EEG'si ve polisomnografi yapılamadı.

Hastanın görsel halüsinasyonları nedeni ile yapılan psikiyatrik görüşmesinde, kronik alkol kullanımı olduğu, tüketim miktarını son altı aydır artırdığı (8-10 standart içki/gün), şikayetlerinin başlamasından üç gün önce ise ağrılarını sebep göstererek hiç kullanmadığı öğrenildi. Muayene esnasında bilinci açık ve oryantasyonu bozuktu; ancak ajite idi ve aralıklı kooperasyon kurulabilirdi. Psikomotor aktivitenin arttığı, yemek yer gibi davranma (motor oneirik davranışlar), görsel halüsinasyonlar ve taktil ilüzyonlar izlendi. Uyku-uyanıklık döngüsü bozuktu ve toplam uyku süresi (2-3 saat/gün) kısalmıştı. Görüşme esnasında, dil, gövde ve bilateral üst ve alt ekstremitede distallerinde tremor izlendi. Fizik muayenesinde tansiyonu yüksek (140/100 mmHg) ve kalp atım hızı artmış (120/dk) olarak izlendi, terleme artışı da dikkati çekti.

Tüm bu bilgiler ışığında, hastanın şikayetlerinin alkol kesilmesine bağlı olabileceği düşünüldü. CIWA-Ar skalası (clinical institute withdrawal assessment of alcohol scale, revised) yapıldı ve 35 puan olarak hesaplandı (20 puan ve üzeri şiddetli kesilmeyi gösterir). Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-5 tanı kriterlerine göre DT tanısı konulan hastada, diyazepam (4x20 mg), sıvı replasmanı ve tiyamin (300 mg/gün) tedavileri başlandı. Klinik belirtilerinde gerileme izlenmesi üzerine diyazepam dozu tedricen azaltılarak, onuncu günde kesildi. Hastadaki polinöropatik şikayetlerin azalmakla birlikte devam etmesi ve alkol kesilme sonrası içme dürtüsünü azaltıcı etkinliği dolayısıyla karbamazepin (2x200 mg) tedavisi başlandı ve takiplerinin alkol ve madde tedavi merkezi polikliniğinde devam etmesi planlandı.

Tartışma

Sunmuş olduğumuz kronik yoğun alkol kullanım öyküsü olan hastada, kısa süreli de olsa ani kesilme sonrasında ortaya çıkan motor ve otonom hiperaktivite ve uyku-uyanıklık döngüsündeki bozulma, agrypnia excitata grubu içerisinde yer alan DT tanısını koydurmuştur. Bu yazıda, agrypnia excitata olarak gruplanan üç hastalık olan DT, FFİ ve Morvan sendromu hakkında literatürdeki son veriler derlenmiştir. Üç klinik tablonun klinik, nöropsikolojik ve patolojik verilerinin karşılaştırması Tablo 1'de özetlenmiştir.

1. DT: Alkol kullanım bozukluğu olan hastaların yaklaşık yarısında alkol yoksunluğu bulguları gelişir. Alkol yoksunluğu bulguları gelişen hastalarında %3-5'inde gelişen DT, şiddetli alkol yoksunluğu bulguları ile şekillenen, yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip olan acil bir psikiyatrik tablodur. Tüketilen alkol miktarının azaltılması ya da kesilmesinin ardından, çoğunlukla ilk 48-96 saat içinde ortaya çıkar; ortalama iki veya üç gün sürmekle beraber bir haftadan daha uzun süren tablolar da bildirilmiştir (7). Altta yatan patofizyoloji, alkol kesilme sonucunda gama-aminobütirik asit (GABA'erjik)

Tablo 1. Agrypnia excitata alt gruplarının klinik, nöropsikolojik ve patolojik bulgularının karşılaştırması [Montagna ve Lugaresi (5)]			
	Deliryum tremens	Fatal familial insomni	Morvan sendromu
Motor hiperaktivite	Var	Var	Nöromiyotoni şeklinde ana bulgu olarak erken dönemden itibaren vardır
Oneirizm ve halüsinasyonlar	Ana bulgu olarak erken dönemden itibaren vardır	İleri dönemde ortaya çıkar	Var
İnsomni	Var	Ana bulgu olarak erken dönemden itibaren vardır	Var
Uyku içcikleri ve yavaş delta aktivitesi	Azalmış/kaybolmuş		
Otonom hiperaktivite	Ana bulgu olarak erken dönemden itibaren vardır	Erken dönemden itibaren var	Var
Plazma kortizol ve katekolamin düzeyi	Artmış		
Plazma melatonin düzeyi	Azalmış, noktürnal pik kaybolmuş		
Patofizyoloji	Alkol tüketim bozukluğuna sekonder nörodejenerasyon	PRNP gen mutasyonuna bağlı nörodejenerasyon	VGKC karşı gelişen antikorlara bağlı gelişen ensefalomiyelit
Patolojik bulgular	Talamus, mamiller cisimcik, orbitomezital temporal korteks atrofi	Ön-dorsomedian talamus ve singulat korteks atrofi	Talamik ve striatal atrofi

PRNP: Prion protein, VGKC: Voltaj kapılı potasyum kanalı

sinapslarda aşağı doğru regülasyon (down-regülasyon) ve N-metil D-aspartat reseptörlerinde yukarı doğru regülasyon (up-regülasyon) ortaya çıkmasına bağlı gelişen homeostatik düzensizlik şeklinde açıklanır (8-10). DT'nin klinik belirti ve bulguları arasında şiddetli uykusuzluk, titreme, bulantı, anksiyete ve motor ajitasyon yer alır. Şiddetli durumlarda ise klinik tabloya konfüzyon, görsel ve işitsel canlı halüsinasyonlar, oneirik davranışlar ve otonomik aktivasyon (taşikardi, taşipne, aşırı terleme) eşlik eder. Oneirizm, ya da oneirik stupor, agrypnia excitata hastalarında görülebilen, tekrarlayıcı, günlük yaşam aktivitelerini taklit eden stereotipik davranışlar ve uyanıklıkta rüya içeriği ile şekillenen farklı bir klinik tablodur (11). Motor oneirik davranışlar ve otonomik hiperaktivite, diğer agrypnia excitata alt gruplarına kıyasla, DT'de daha sık ve belirgindir. Uyku-uyanıklık siklusünde bozulma da klinik tabloyla sıklıkla eşlik eder. Polisomnografi çalışmaları, DT'de uyku içciklerinin ve yavaş dalga aktivitesinin kaybolduğunu gösterir, bunun yerine yüzeysel NREM uyku evresi ile zaman zaman kısa süreli olarak hızlı göz hareketleri ve kas atonisi ile şekillenen REM uyku evresi aktivitesi izlenir (4,6).

DT gelişmesi ile ilişkili risk faktörleri, CIWA-Ar skorunun 15'in üzerinde olması, sistolik kan basıncının 150 mm/Hg'den büyük olması, kalp tepe atımının 100 atım/dakikadan fazla olması, yeni gelişmiş yoksunluk nöbetlerinin varlığı, alkole bağlı geçirilmiş nöbet veya DT öyküsü olması, ileri yaş, diğer merkezi sinir sistemine depresan etkili ilaçların kötüye kullanılması ve komorbid tıbbi durumların varlığı şeklinde tanımlanmıştır (12-15). Özellikle yüksek riskli hastaların erken dönemde belirlenmesi hastalığın mortalite oranlarının düşmesi ile ilişkilidir. Tedavide uzun etkili (diyazepam, klordiyazepoksit) veya kısa etkili (lorazepam) benzodiyazepinler ilk basamak tedaviyi oluşturur. Hızlı etki

başlangıcı ve uzun süreli etkinliği nedeniyle, kontrendikasyon olmadığı durumlarda, diyazepam çoğunlukla ilk tercih edilen ilaçtır (16,17). Ancak alkol kullanımına bağlı olası karaciğer hasarı nedeniyle lorazepam da tercih edilebilir (18). Benzodiyazepin grubu ajanlar, GABA reseptörlerini aktive ederler, GABA'erişik aktivite artışı ile inhibisyonu artırarak yoksunluk belirti ve bulgularını yatıştırırlar. Ek olarak benzodiyazepinler, DT sıklığını ve DT ile ilişkili mortaliteyi de azaltmaktadır (19,20). Bunun yanı sıra, sıvı elektrolit dengesinin sağlanması ve tiyamin desteği önemlidir. Tedavide kullanılacak diğer ilaçlar arasında antikonvülzan bir ilaç olan karbamazepin yer alır. Karbamazepin, limbik yapılarda alkol yoksunluğunun tetiklediği "kindling" aktivitesini baskılar ve böylelikle bir önceki yoksunluk epizodunun kendisinden sonraki epizodu daha şiddetli hale getirmesi de baskılanmış olur. Lorazepam ile karbamazepinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, yoksunluk belirtilerinin yatışması üzerinde eşit etkinlik gösterdikleri bulunmuş, buna karşın "rebound" yoksunluk belirtilerinin önlenmesi ve tedavi sonrası alkol tüketiminin azaltılması üzerinde ise karbamazepinin lorazepamı göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (21). Benzodiyazepinlerin yanı sıra, barbitüratlar ve diğer alternatif ilaçlar, örneğin; valproik asit, gabapentin veya baklofen de alkol kesilmesine bağlı DT tedavisinde kullanılabilir (22).

2. FFI: FFI, yirminci kromozom üzerinde yer alan prion protein geninin 178. kodonundaki bir missense mutasyona bağlı ortaya çıkan otozomal dominant geçişli bir hastalıktır (4,23,24). Ortalama başlangıç yaşı 51 yaş civarındadır; 8-72 ay süren klinik seyir sonrasında yüksek oranda mortalite ile sonuçlanır. Patofizyolojik olarak, mediodorsal ve anteroventral talamik çekirdeklerde ve inferior oliver çekirdekte selektif yoğun bir dejenerasyon görülür (25,26).

Klinik olarak hastalık başlangıcında dikkat ve farkındalıkta azalma ile şekillenen apati görülür. Nöropsikolojik muayenede dikkat ve uyarılabilirlik düzeyinde hızlı progresif bir biçimde bozulma gözlenirken, entelektüel beceriler hastalığın ileri evrelerine kadar bozulmadan kalabilir (26). Uyku-uyanıklık düzeninde bozulma ve uykusuzluk, hastalığın en erken ve şiddetli belirtileri arasında yer alır. Polisomnografi incelemelerinde, DT'de olduğu üzere yüzeysel NREM uyku evresi ile kısa süreli ve fragmante olarak REM uyku evresine ait elemanlar izlenir, uyku içcikleri ve delta aktivitesi tamamen kaybolur (27). Postmortem patoloji çalışmalarında, frontal loblar, talamik çekirdekler ve korpus kallozumun etkilendiği gösterilmiştir (28).

Uyanıklıkta hastalarda ifadesiz bir yüz görünümü, göz kapaklarında düşme (bilateral ptoz) ve başarısız uykuya dalma atakları esnasında başın öne doğru düşmesi tipiktir. Hastaların çevre ile ilgisini kaybettiği ataklar, giyinme, tarama, yıkama veya var olmayan bir nesneyi manipüle etme gibi günlük yaşam aktivitelerini taklit eden, iyi organize edilmiş otomatik motor hareketler gösterdiği halüsinatuvar davranışlar (oneirik stupor) sıklıkla (3,29,23). Bu davranışlar, detaylı sorgulandığında, bir rüya içeriği ile ilişkili olduğu görülmektedir. Klinik tablonun bir diğer bileşeni olan otonomik hiperaktivite ile ilişkili olarak taşikardi, taşipne, vücut sıcaklığında ve kan basıncında artış gün boyu izlenir. Nöroendokrin parametreler incelendiğinde, 24 saatlik kortizol ve norepinefrin plazma konsantrasyonlarının arttığı ve melatonin sekresyonunda beklenen fizyolojik noktörmal artışın kaybolduğu görülmüştür (30,31). Hastalığın ilerlemesi ile birlikte, ataksi-abazi, dizartri ve disfaji şeklinde somatomotor belirtiler ortaya çıkar. Spontan ve uyarılmış miyoklonik sızramalar, özellikle hastalığın ilerleyen dönemlerinde hemen her zaman mevcuttur (32). Diplopi ve sakkadik göz hareketlerinde FFI'nin oftalmik bulguları arasında yer alır (33). Bunun yanı sıra, sık idrar yapma ve erkeklerde impotans da eşlik edebilir (6). Mortalite nedeni ise genellikle otonom yetmezliğe bağlı ani gelişen kardiyopulmoner yetmezlik veya enfeksiyonlardır.

Diğer prion hastalıklarında olduğu gibi FFI'nin de kesin ve kalıcı bir tedavi bulunmamaktadır. Semptomatik tedavi ile ilgili literatürde az sayıdaki olgu bildirimlerinde, benzodiyazepinler, melatonin reseptör agonisti agomelatın (34) ve elektrokonvülsif terapi (35) ile fayda elde edilebileceği bildirilmiştir. Bir diğer çalışmada, FFI mutasyonu taşıyan asemptomatik olgulara anti-prion etkinliği bulunan doksisisiklin (100 mg/gün) ile kısmi fayda sağlanabileceği öne sürülmüştür (36). Buna karşın, özellikle son yıllarda, immünoterapilerin FFI tedavisinde sıklıkla kullanılmaya başlandığı, steroidler, immünoglobülinler ve immün baskılayıcı ilaçlar ile kısmi fayda bildirildiği görülmektedir (37).

3. Morvan sendromu: Diğer bilinen adı ile Morvan'ın fibriler koresi, nadir görülen bir diğer agrypnia excitata alt başlığını oluşturur. Patofizyolojisi, voltaj kapılı potasyum kanallarına (VGKC) karşı gelişen antikorlara bağlı otoimmün bir ensefalomiyelit durumudur (38-41). Talamik ve striatal nöronlarda biriken VGKC antikorlarının uykusuzluk ve ona eşlik eden motor ve otonom aktivitenin patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmüştür (38). Morvan sendromu, paraneoplastik sendrom ile ilişkili olarak ortaya çıkabilmektedir (42).

Klinik olarak yaygın kas kasılmaları, miyokimiler ve kramplar ön plandadır (43). Periferik sinir hipereksitabilitesinin bir göstergesi olan ve motor aksonların ektoptik boşalmaları sonucu ortaya çıkan nöromiyotoni ve miyokimik boşalmalar sıklıkla. Nöromiyotoni boşalmalar direkt olarak periferik sinir hipereksitabilitesi ile ilişkilidir, miyokimik boşalmalar ise pek çok farklı periferik sinir hastalıklarında, fokal veya yaygın olarak ortaya çıkabilmektedir. Morvan sendromunda görülen edinsel periferik sinir hipereksitabilitesi, VGKC antikorları ile ilişkili Isaacs sendromundan ve kramp-fasikülasyon sendromundan ayırt edilmelidir. Ancak eşlik eden santral sinir sistemi bulguları ve otonom bozukluklar ayırıcı tanıda yardımcıdır (43,41). Tüm agrypnia excitata alt gruplarında olduğu gibi, günlük yaşam aktivitelerini taklit eden basit otomatik hareketler şeklinde izlenen oneirik stupor atakları Morvan sendromunda da görülür (44). Şiddetli uykusuzluk ile birlikte polisomnografi tetkikinde DT ve FFI'de görüldüğü gibi içcik ve delta aktivitesinde tam kayıp izlenir (6,38,45). Otonom aktivasyon deride isilik benzeri döküntü, aşırı terleme, taşikardi, hipertansiyon ve artmış vücut sıcaklığı ile şekillenir (46). Nöroendokrin incelemeleri de benzerdir, 24 saatlik plazma kortizol ve norepinefrin seviyeleri yüksek bulunurken, melatonin sekresyonunda beklenen fizyolojik noktörmal yükselme yoktur (38).

Morvan sendromunun erken tanı ve tedavisi ile birkaç hafta veya ay içerisinde geri dönüşümlü bir etki sağlanabilmektedir. Plazmaferez, timektomi, intravenöz immünoglobülin ve kortikosteroidler tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (47,48,41).

Sonuç

Bu yazıda, nadir görülen bir tanı olan "agrypnia excitata" tablosunun son literatür bilgileri gözden geçirilmiştir. Üç alt ana başlıktan oluşan agrypnia excitata, eskiden daha zor tanı konulan ve yüksek mortalite ile seyreden bir hastalık grubunu oluşturmaktaydı. Günümüzde, hastalığın farkındalığının artması ve tedavide etkin seçeneklerin yer alması ile özellikle erken tanı ve tedavi sonrasında yüz güldürücü sonuçlar elde edilebilmektedir. Bir olgu sunumu başlığında tartışılan agrypnia excitatanın üç alt başlığı, DT, FFI ve Morvan sendromudur. Hastamızda, alkol kesilme öyküsünün alınması ve halüsinasyonların ön planda olması ile klinik tablonun ön planda DT ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ancak klinik anamnezin sağlıklı bir şekilde elde edilemediği ve periferik sinir sistemi hipereksitabilitesinin daha ön planda olduğu durumlarda ayırıcı tanı güçlüğü yaşanabilir. Ek olarak, kronik alkol kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan diğer bulgular, klinik tablonun daha karmaşık hale gelmesine neden olabilir. Nitekim sunulan hastamızda da, kısa süreli geçici diplopi, paresteziler, alt ekstremitelerde vibrasyon azalması ve kas atrofisi gibi kronik ve yoğun miktarlarda alkol tüketimi ile ilişki olduğu düşünülen bulgular mevcuttu. Ancak tremor, Romberg pozitifliği gibi nörolojik bulgular, diğer psikiyatrik bulgular ile birlikte DT ile ilişkili olarak yorumlandı. DTR artışı ise, gerek DT olgularında gerekse diğer alt tipler ile ilişkili agrypnia excitata tablolarında bildirilmektedir. Her DT olgusunu agrypnia excitata tablosunun bir alt grubu olarak değerlendirmek de doğru olmayacaktır. Özellikle DT ile ilişkili agrypnia excitata

tablosunda bildirilen ve hastamızda gözlenen motor oneirik davranışlar tanıda oldukça yardımcıdır. Bunun yanı sıra, akut konfüzyon tablosu, garip halüsinatuvar davranışların varlığı, şiddetli uykusuzluk ve motor-otonom ajitasyon varlığı da agrypnia excitata tanısını düşündürmelidir. Pandemi sebebiyle hastamızda polisomnografi tetkiki yapılamadı; ancak her ne kadar tanı için gerekli olmasa da, oldukça destekleyici bulgular vermesi açısından polisomnografi tetkikinin yapılması önemlidir. Özetle, nadir görülen bir tablo olmakla birlikte, periferik, santral ve otonom sinir sistemlerinin farklı derecelerde birlikte etkilendiği durumlarda agrypnia excitata akla gelmelidir. Nitekim erken tanı ve tedavi hastalığın morbidite ve mortalitesi üzerinde büyük etkiye sahiptir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunda olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Y.K., T.G., G.B.Ş., Dizayn: Y.K., T.G., G.B.Ş., Veri Toplama veya İşleme: Y.K., T.G., G.B.Ş., Analiz veya Yorumlama: Y.K., T.G., G.B.Ş., Literatür Arama: Y.K., T.G., G.B.Ş., Yazan: Y.K., T.G., G.B.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Lugaresi E, Provini F, Cortelli P. Agrypnia excitata. *Sleep Med* 2011;12(Suppl 2):S3-10.
2. Hazin R, Abuzetun JY, Giglio P, Khan F. Agrypnia excitata: current concepts and future prospects in management. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009;21:126-31.
3. Provini F, Cortelli P, Montagna P, Gambetti P, Lugaresi E. Fatal insomnia and agrypnia excitata: Sleep and the limbic system. *Revue Neurologique* 2008;164:692-700.
4. Lugaresi E, Provini F. Agrypnia excitata: Clinical features and pathophysiological implications. *Sleep Med Rev* 2001;5:313-22.
5. Montagna P, Lugaresi E. Agrypnia excitata: a generalized overactivity syndrome and a useful concept in the neurophysiopathology of sleep. *Clin Neurophysiol* 2002;113:552-60.
6. Provini F. Agrypnia excitata. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13:1-6.
7. Rahman A, Paul M. Delirium Tremens. 2020 Aug 29. In: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2020.
8. Porcel FJ, Schutta HS. From antiquity to the n-methyl-d-aspartate receptor: a history of delirium tremens. *J Hist Neurosci* 2015;24:378-95.
9. Hughes JR. Alcohol withdrawal seizures. *Epilepsy Behav* 2009; 2:92-7.
10. Sarff M, Gold JA. Alcohol withdrawal syndromes in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010;38:494-501.
11. Baldelli L, Provini F. Differentiating oneiric stupor in agrypnia excitata from dreaming disorders. *Front Neurol* 2020;11:565694.
12. Wright T, Myrick H, Henderson S, Peters H, Malcolm R. Risk factors for delirium tremens: a retrospective chart review. *Am J Addict* 2006;15:213-9.
13. Berggren U, Fahlke C, Berglund KJ, Blennow K, Zetterberg H, Balldin J. Thrombocytopenia in early alcohol withdrawal is associated with development of delirium tremens or seizures. *Alcohol Alcohol* 2009;44:382-6.
14. Eyer F, Schuster T, Felgenhauer N, Pfab R, Strubel T, Saugel B, Zilker T. Risk assessment of moderate to severe alcohol withdrawal predictors for seizures and delirium tremens in the course of withdrawal. *Alcohol Alcohol* 2011;46:427-33.
15. Mainerova B, Prasko J, Latalova K, Axmann K, Cerna M, Horacek R, Bradacova R. Alcohol withdrawal delirium diagnosis, course and treatment. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015;159:44-52.
16. Lee JA, DUBY JJ, Cocanour CS. Effect of early and focused benzodiazepine therapy on length of stay in severe alcohol withdrawal syndrome. *Clin Toxicol (Phila)* 2019;57:624-7.
17. Grover S, Ghosh A. Delirium tremens: assessment and management. *J Clin Exp Hepatol* 2018;8:460-70.
18. Levine AR, Thanikonda V, Mueller J, Naut ER. Front-loaded diazepam versus lorazepam for treatment of alcohol withdrawal agitated delirium. *Am J Emerg Med* 2021;44:415-8.
19. Kosten TR, O'Connor PG. Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med* 2003;348:1786-95.
20. Schuckit MA. Recognition and management of withdrawal delirium (delirium tremens). *N Engl J Med* 2014;371:2109-13.
21. Malcolm R, Myrick H, Roberts J, Wang W, Anton RF, Ballenger JC. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial. *J Gen Intern Med* 2002;17:349-55.
22. Farrokh S, Roels C, Owusu KA, Nelson SE, Cook AM. Alcohol withdrawal syndrome in neurocritical care unit: assessment and treatment challenges. *Neurocrit Care* 2021;34:593-607.
23. Montagna P. Fatal familial insomnia and the role of the thalamus in sleep regulation. *Handb Clin Neurol* 2011;99:981-96.
24. Baldelli L, Provini F, Cortelli P. Fatal familial insomnia: a rare disease with unique clinico-neurophysiological features. *Mov Disord Clin Pract* 2020;8:162-3.
25. Watts JC, Balachandran A, Westaway D. The expanding universe of prion diseases. *PLoS Pathog* 2006;2:e26. doi: 10.1371/journal.ppat.0020026
26. Baldelli L, Provini F. Fatal familial insomnia and Agrypnia Excitata: autonomic dysfunctions and pathophysiological implications. *Auton Neurosci* 2019;218:68-86.
27. Cracco L, Appleby BS, Gambetti P. Fatal familial insomnia and sporadic fatal insomnia. *Handb Clin Neurol* 2018;153:271-99.
28. Xiao K, Shi Q, Zhou W, Dong XP. Different post-mortem brain regions from three Chinese FFI patients induce different reactive profiles both in the first and second generation RT-QuIC assays. *Prion* 2020;14:163-9.
29. Guaraldi P, Calandra-Buonaura G, Terlizzi R, Montagna P, Lugaresi E, Tinuper P, Cortelli P, Provini F. Oneiric stupor: the peculiar behaviour of agrypnia excitata. *Sleep Med* 2011;12(Suppl 2):S64-7.
30. Roguski A, Gill AC. The role of the mammalian prion protein in the control of sleep. *Pathogens* 2017;6:58.
31. Dauvilliers Y, Cervena K, Carlander B, Espa F, Bassetti C, Claustrat B, Laplanche JL, Billiard M, Touchon J. Dissociation in circadian rhythms in a pseudohypersomnia form of fatal familial insomnia. *Neurology* 2004;63:2416-8.
32. Montagna P, Gambetti P, Cortelli P, Lugaresi E. Familial and sporadic fatal insomnia. *Lancet Neurol* 2003;2:167-76.

33. Mastrangelo V, Merli E, Rucker JC, Eggenberger ER, Zee DS, Cortelli P. Neuro-Ophthalmological Findings in Early Fatal Familial Insomnia. *Ann Neurol* 2021;89:823-7.
34. Froböse T, Slawik H, Schreiner R, Veselý Z, Wiegand M, Bäuml J, Förstl H. Agomelatine improves sleep in a patient with fatal familial insomnia. *Pharmacopsychiatry* 2012;45:34-6.
35. Schenkein J, Montagna P. Self-management of fatal familial insomnia, part 2: case report. *Med Gen Med* 2006;8:66.
36. Forloni G, Tettamanti M, Lucca U, Albanese Y, Quaglio E, Chiesa R, Erbetta A, Villani F, Redaelli V, Tagliavini F, Artuso V, Roiter I. Preventive study in subjects at risk of fatal familial insomnia: innovative approach to rare diseases. *Prion* 2015;9:75-9.
37. Toribio-Díaz E, Quintas S, Peláez-Hidalgo A, Villaceros-Álvarez J, GarcíaCobos E, GarcíaDi-Ruggiero E. Fatal familial insomnia: a new case description with early response to immunotherapy. *J Neuroimmunol* 2020;346:577321.
38. Liguori R, Vincent A, Clover L, Avoni P, Plazzi G, Cortelli P, Baruzzi A, Carey T, Gambetti P, Lugaresi E, Montagna P. Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain* 2001;124:2417-26.
39. Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N, Clover L, Parkinson A, Bien CG, Omer S, Lang B, Rossor MN, Palace J. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004;127:701-12.
40. Cornelius JR, Pittock SJ, McKeon A, Lennon VA, Aston PA, Josephs KA, Tippmann-Peikert M, Silber MH. Sleep manifestations of voltage-gated potassium channel complex autoimmunity. *Arch Neurol* 2011;68:733-8.
41. Masood W, Sitammagari KK. Morvan Syndrome. 2020 Aug 16. In: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2020.
42. Masrori P, Vaesen Bentein H, Raskin J, Montagna M, De Picker L, De Volder I, Van Schil PE, Janssens A, Mercelis R. Caspr2 autoantibody-associated Morvan syndrome predating thymoma relapse by 30 months. *Lung Cancer* 2021;153:117-9.
43. Katirji B. Peripheral nerve hyperexcitability. *Handb Clin Neurol* 2019;161:281-90.
44. Provini F, Marconi S, Amadori M, Guaraldi P, Pierangeli G, Cortelli P, Lugaresi E, Montagna P, Tinuper P. Morvan chorea and agrypnia excitata: when video-polysomnographic recording guides the diagnosis. *Sleep Med* 2011;12:1041-3.
45. Lanuzza B, Aricò D, Cosentino F, Provini F, Ferri R. Video-polysomnographic study of a patient with Morvan's Fibrillary Chorea. *Sleep Med* 2012;13:550-3.
46. Morvan A. De la chorée fibrillaire. *Gaz Hebd Med Chir* 1890;27:173-200.
47. Hudson LA, Rollins YD, Anderson CA, Johnston-Brooks C, Tyler KL, Filley CM. Reduplicative paramnesia in Morvan's syndrome. *J Neurol Sci* 2008;267:154-7.
48. Aytaç E, Acar T. A case report of Morvan syndrome. *Idegyogy Sz* 2019;72:285-8.