



# Gündüz Aşırı Uykululuk Şikayeti ile Başvuran ve Rathke Kesesi Tümörü Saptanan Bir Olgu Sunumu

## A Case Report of Rathke's Pouch Diagnosed in a Patient Presenting with Excessive Daytime Sleepiness

Gülçin Benbir, Derya Karadeniz

*Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Uyku ve Bozuklukları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

### Özet

Narkolepsi santral hipersomni grubunda yer alan ve esas olarak gündüz aşırı uykululuk hali ile şekillenen bir uyku hastalığıdır. Patofizyolojisinde, hipotalamusta üretilen hipokretinin eksikliği gösterilmiştir ve muhtemelen otoimmün bir sürece ikincil olduğu öne sürülmüştür. Narkolepsi çoğunlukla primer bir hastalık olarak karşımıza çıkmakla birlikte, intrakraniyal tümör, multipl skleroz, ensefalit, kafa travması veya enfeksiyon/aşılardan sonrası da nadir olarak görülebilir. Bu olgu sunumunda, gündüz aşırı uykululuk hali ile başvuran ve nadir görülen, iyi huylu bir kafa içi tümörü olan Rathke kesesi tümörü tanısı alan bir hasta sunulmaktadır. (JTSM 2014;3:84-6)

**Anahtar Kelimeler:** Narkolepsi, sekonder, intrakraniyal tümörler, Rathke kesesi tümörü

### Summary

Narcolepsy is a sleep disorder classified among central hypersomnias and, is characterized mainly by excessive daytime sleepiness. In its pathophysiology, the deficiency of hypocretin produced from hypothalamus was demonstrated, and suggested to be secondary to autoimmune process. Narcolepsy usually presents as a primary disorder, but may be observed following intracranial tumors, multiple sclerosis, encephalitis, head trauma or infections/vaccines. In this case report a narcolepsy patient diagnosed with Rathke's pouch tumor, who was complaining of excessive daytime sleepiness was presented. (JTSM 2014;3:84-6)

**Key Words:** Narcolepsy, secondary, intracranial tumors, Rathke's pouch tumor

### Giriş

Narkolepsi santral hipersomni grubunda yer alan ve esas olarak gündüz aşırı uykululuk hali ile şekillenen bir uyku hastalığıdır. Katapleksili (tip 1) veya katapleksisiz (tip 2) olabilir (1). Narkolepsideki uyku ataşının en önemli özelliği bir saatten kısa süreli, karşı konulmaz ve dinlendirici olmasıdır, uygun koşullarda ya da en uygunsuz koşullarda dahi ortaya çıkabilir. Klinik olarak gündüz aşırı uykululuk ile birlikte, REM uykusu kökenli bulgular -katapleksi, uyku paralizisi (karabasan), hipnagojik/hipnopompik halüsinasyonlar- ve bozulmuş gece uykusu görülür. Gündüz aşırı uykululuk sıklıkla ilk olarak ortaya çıkan semptomdur; diğer semptomlar ise daha sonra (aylar-yıllar) klinik tabloya eklenir (2). Narkolepsi %95 oranında sporadik olarak görülür, nadir ailesel formları da bildirilmiştir (3). Prevelansı %0,02-%0,18 arasında olup, geniş coğrafik ve etnik farklılıklar göstermektedir (1). Narkolepsinin patofizyolojisinde, muhtemelen otoimmün bir sürece ikincil olarak gelişen hipokretin düşüklüğü olduğu gösterilmiştir (4,5). Hipokretin 1 ve 2 lateral hipotalamusta birkaç bin nöron tarafından üretilir. Bu nöronlar olfaktör bulbus, serebral korteks, talamus, hipotalamus ve beyin sapı olmak üzere

oldukça geniş bir alana yayılım gösterir. Hipokretinerjik nöronlar ayrıca lokus seruleus, tuberomamiller çekirdek, rafe çekirdeği ve bulber retiküler formasyona da yoğun projeksiyon gösterir. Narkolepside, hipotalamusta hipokretin nöronlarının yokluğu, efektör/reseptör interaksiyonunda anormallik veya otoimmün bozukluk olabilmektedir (3,6). Narkolepsi sendromu olan hastalarda insan lökosit antijenleri (HLA) ve T-hücre reseptörleri (TCR) ile ilişkili polimorfizminlerin gösterilmesi de, otoimmün bir sürecin, hipokretin/öreksin üreten hücrelerin HLA-TCR bağlantılarındaki bir peptidi hedef aldığını desteklemektedir. HLA DQB1\*0602 ve DQA1\*0102 alelleri ile arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (5,6). Narkolepsi, spesifik HLA allelleri ile oldukça güçlü bir ilişki gösterir. Bu hastalığın HLA DR15 ve HLA DQ6 ilişkisi ve DQB1\*0602 pozitifliği ile özellikle tip 1 narkolepsi arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (7,8). Hastalığın kesin tanısı için klinik olarak hemen hemen her gün, en az üç aydır olan aşırı gündüz uykululuk hali, öyküde kesin olarak ani ve geçici epizotlar şeklinde duygulanım değişiklikleriyle tetiklenen kas tonus kaybı, polisomnografi (PSG) ve ÇULT (Çoklu Uyku Latans Testi) kriterlerinin karşılanması yer alır. ÇULT'ta ortalama uyku latansı 8 dakika veya daha kısa olmalıdır

ve yeterli gece uykusundan sonra (en az 6 saat) iki veya daha fazla REM uyku evresi ile başlayan uyku atakları (sleep-onset REM, SOREM) izlenmelidir. Alternatif olarak, BOS hipokretin-1 düzeyleri 110 pg/mL veya daha düşük ya da ortalama normal kontrol değerlerinin üçte biri veya daha düşük olmalıdır (1). Narkolepsi, özellikle genç nüfusta, çoğunlukla primer bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. İkincil narkolepsi, intrakraniyal tümör, multipl skleroz, ensefalit, kafa travması veya enfeksiyon/aşılardan sonrası görülebilir ancak nadirdir (9-11). Bu olgu sunumunda, gündüz aşırı uykululuk hali ile başvuran ve nadir görülen, iyi huylu bir kafa içi tümörü olan Rathke kesesi tümörü (Rathke's pouch) tanısı alan bir hasta sunulmaktadır.

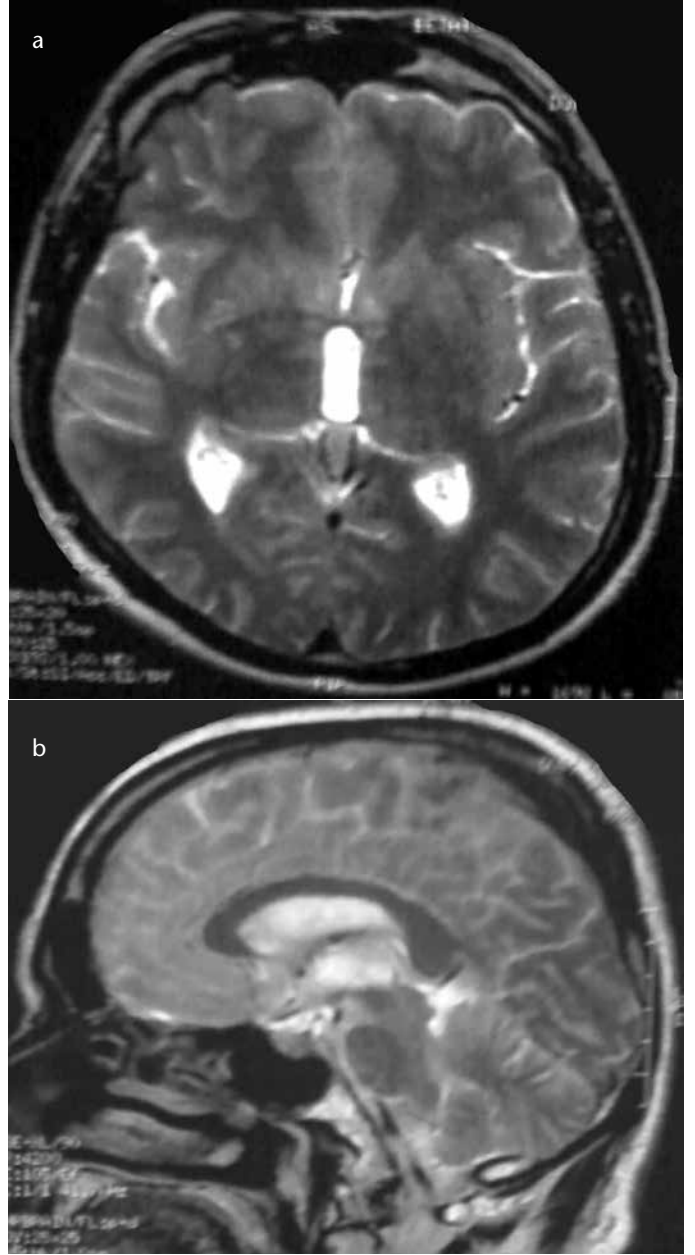
## Olgu

Kırk yedi yaşında erkek hasta, polikliniğimize yaklaşık 6 yıldır olan ve giderek artış gösteren aşırı gündüz uykululuk hali nedeniyle başvurdu. Hasta çocukluk çağından beri "uykuyu seven" biri olduğunu belirtti. Son altı yıldır, ilk başlarda engelleyebildiği uyku ataklarının giderek engellenemez bir hal aldığı ve işyerinde çalışmasını engelleyecek düzeye ulaştığını belirtti. Toplam gece uykusunu tam olarak aldığı dahi, hafta sonları ya da tatiller de dahil olmak üzere, gündüz özellikle öğle saatlerinde ve akşam üzerinde olmak üzere en az iki kez karşı koyamadığı uyku ataklarının olduğunu belirtti. Gündüz uykularının 5 dakika ile yarım saat arasında sürdüğünü, hafta sonları eğer yatağında yatarak uyursa 1-1,5 saat uyuyabildiğini ifade etti. Uyandıığında, çok kısa dahi uyusa dinlendiğini belirtti. Gündüz uykularında nadiren rüya gördüğünü, ancak gece uykularında oldukça sık rüya gördüğünü, rüyalarının bazen kabus şeklini aldığını ilettili.

Hastanın kendisinin farkında olmadığı, ancak yakınları tarafından fark edilen, bazen diğer odalardan da duyulabilen horlaması olduğu belirtildi. Kendisi, nefes tıkanıklığı ile uyanmadığını veya gece tıkanıldığını gören de olmadığını belirtti. Gece bir kez tuvalete kalktığını, içtiği su miktarına göre bazen iki kez olabildiğini belirtti. Sıcak günler dışında terlemediğini söyledi. Gastroözofajiyal reflü tarif etmedi. Gece herhangi bir sebebe bağlayamadığı halde uykusunun sık bölündüğünü ve bu nedenle sabah dinç kalkmadığını ifade etti. Sabah ağız kuruluğu ya da baş ağrısı tarif etmedi. Baş ağrısının ara sıra olabildiğini ancak özellikle akşamüstü saatlerinde ortaya çıktığını belirtti.

Hastada huzursuz bacaklar sendromu, uykuda periyodik hareket bozukluğu ya da parasomni gibi diğer uyku bozuklukları öyküsü yoktu. REM uykusu davranış bozukluğu tarif etmiyordu. Katapleksi tarif etmiyordu. Lise yıllarında birkaç kez karabasan yaşadığını, ama o dönemden beri yaşamadığını ifade etti. Hipnopompik ya da hipnagogik halüsinasyon yoktu. Hastanın özgeçmişinde herhangi bir özellik yoktu; vücut kütle indeksine göre hafif obezdi. Soy geçmişinde babasında horlama olması dışında uyku hastalıkları açısından kayda değer bir özellik bulunmadı.

Hastanın, üç kanal elektroensefalografi, sağ ve sol elektrookülogram, çene yüzeyel elektromiyografisi, sağ ve sol tibialis anterior yüzeyel elektromiyografisi, elektrokardiyografi, nazal basınç sensörü, oronazal termistör, torakal ve abdominal basınç kemerleri, oksimetre, ve senkron video kayıtlamaları yapılarak çekilen tüm gece PSG tetkikinde, uyku başlangıcından sonraki uyanıklık dönemlerinin artması dışında herhangi bir özellik izlenmedi. Apne-hipopne indeksi veya periyodik özellik



Şekil 1. T2-ağırlıklı kraniyal manyetik rezonans incelemesinde aksiyel (a) ve sağıtal (b) kesitlerde, orta hatta beyin-omurilik sıvısı ile aynı intansiteye sahip kistik bir yapı olarak görülen Rathke kesesi tümörü

gösteren bacak hareketleri indeksi normal sınırlarda idi. Hastada ertesi gün yapılan Çoklu Uyku Latans Testi (ÇULT) sonucunda, toplam dört uyku testindeki ortalama uyku latansı 6,5 dakika idi ve ilk iki teste SOREM varlığı tespit edildi.

Hastanın tetkikleri dış merkezde yapılmış, bizim merkezimizde incelenmiştir. Dış merkezde çekilen kraniyal manyetik rezonans incelemesinde T2-ağırlıklı kesitlerde, orta hatta beyin omurilik sıvısı ile aynı intansiteye sahip kistik bir yapı olarak görülen Rathke kesesi tümörü (Şekil 1a ve 1b) izlendi. Beyin cerrahisi ile görüldü ve herhangi bir girişim planlanmadı; hasta

takibe alındı. Hastanın bize başvurusunda kullanmakta olduğu modafinil 100 mg sabah tek doz şeklindeki tedavisinden tam olarak memnun değildi. Hastanın dozu sabah ve öğlen iki kez olmak üzere 100 mg ve takibinde 200 mg olarak arttırıldı. Hafta içi yapabilirse, ancak haftasonları mutlaka yapması öğütlenerek öğlen saat 12:00-14:00 arasında toplam bir saati geçemeyecek şekilde siesta önerildi. Hastada eşlik eden diğer narkolepsi bulguları olmadığı için anti-kataplektik bir ilaç düşünülmedi. Bu tedavi altında hastanın şikayetlerinde belirgin düzelme izlendi.

## Tartışma

Narkolepsi olgularının çoğu primer olarak izlenir ve herhangi bir intrakraniyal lezyon saptanmaz. Bu nedenle, ek olarak klinik bir şüphe yok ise, nörogörüntüleme ile ileri tetkik rutin olarak önerilmemektedir. Ancak sunulan olguda olduğu üzere, nadir olarak, narkolepsi sekonder olarak beyin lezyonlarına bağlı da görülebilmektedir. Beyin tümörü, multipl skleroz, dejeneratif beyin hastalıkları ve kafa travmaları sonrasında, hipotalamik bölge başta olmak üzere pons ve ortabeyin gibi yapıların etkilenmesi sonucu oluşur; otoimmün ya da enflamatuvar etkilenmesi sonucu da sekonder narkolepsi ortaya çıkabilir (11-13). Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması'nın üçüncü baskısında (1), medikal bir hastalığa bağlı hipersomni veya narkolepsi ayrı bir başlık altında yer almıştır. Yeni sınıflamada, bu konudaki çalışmaların yeterli olmadığı, çok sayıda kompleks nörolojik, metabolik, endokrin ve ilaç ile ilgili etkileşimlerin olduğu vurgulanmıştır. Nitekim, diğer açılardan tanı kriterlerini karşılayan uyku bozuklukları ile eş zamanlı tanı konulan diğer hastalıklar arasındaki resiprokal ilişki henüz araştırılmayı beklemektedir.

Rathke kesesi tümörü, iyi huylu, epitelyum ile örtülü sellar ve suprasellar yerleşimli kistlerdir (14). Bu tümörün embriyonik bir doku olan Rathke kesesinin kraniyofarenjeal kanalının kalıntılarından kaynaklandığı düşünülmesi nedeniyle Rathke kesesi tümörü olarak isimlendirilmektedir. Kraniyofarenjiomlardan ayırıcı tanısının yapılması gereklidir, ancak oldukça benzer radyolojik özellikler nedeniyle oldukça zordur. Rathke kesesi tümörleri çok büyük oranda asemptomatikler ve tesadüfi olarak tespit edilirler. Çoğunlukla 2 cm'den küçüktürler. Ancak nadiren büyük boyutlara ulaşırlar ve bası yolu ile çevre yapıların etkilenmesine ve buna ikincil olarak klinik şikayetlerin ortaya çıkmasına neden olabilirler. Özellikle pitüiter bez ile olan yakın komşulukları nedeniyle görme bozukluğu ya da endokrin bozukluklar görülmektedir (15). Bizim görebildiğimiz kadarı ile literatürde Rathke kesesi tümörü ile narkolepsi birlikteliğini bildiren bir olgu sunumu bulunmamaktadır. Bununla birlikte, benzer yerleşime sahip olan kraniyofarenjiom ile narkolepsi birlikteliği ender de olsa olgu bildirimleri şeklinde mevcuttur (16). Her ne kadar narkolepsi ve Rathke kesesi tümörü gibi iki nadir görülen hastalığın bu olgu bağlamında birlikteliğinden bahsetmek mümkünse de, neden-sonuç ilişkisini kurmak kolay değildir. Nitekim hipotalamik bölgeyi etkileyen tümör varlığında, her hasta hipersomni tablosu göstermemektedir.

Bu olgu sunumunda, gündüz aşırı uykululuk şikayeti ile başvuran, PSG ve ÇULT incelemelerinde narkolepsi tanısı

konulan hastamızda tesadüfi olarak Rathke kesesi tümörü saptanmış, ancak bu iki hastalık arasında kesin bir neden-sonuç ilişkisi kurulmamıştır. Bu bağlamda, nadir görülmekle birlikte, kafa içi tümörlere bağlı sekonder narkolepsi varlığına dikkat çekilmek istenmiştir.

## Kaynaklar

- 1 American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- 2 Öztura İ. Narkolepsi. Kaynak H, Ardiç S, editörler. Uyku fizyolojisi ve hastalıkları içinde. Nobel Tıp Kitabevi 2011;309-15.
- 3 Mignot E, Wang C, Rattazzi C, Gaiser C, Lovett M, Guilleminault C, Dement WC, Grumet FC. Genetic linkage of autosomal recessive canine narcolepsy with a mu immunoglobulin heavy-chain switch-like segment. Proc Natl Acad Sci USA 1991;88:3475-8.
- 4 Bassetti CL. Narcolepsy: selective hypocretin (orexin) neuronal loss and multiple signaling deficiencies. Neurology 2005;65:1152-3.
- 5 Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, Cornford M, Siegel JM. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. Neuron 2000;27:469-44.
- 6 Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, Kilduff TS. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. J Neurosci 1998;18:9996-10015.
- 7 Pelin Z, Guilleminault C, Risch N, Grumet FC, Mignot E, for the US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. HLA-DQB1\* 0602 homozygosity increases relative risk for narcolepsy but not disease severity in two ethnic groups. Tissue Antigens 1998;51:96-100.
- 8 Mignot E, Lin L, Rogers W, Honda Y, Qiu X, Lin X, Okun M, Hohjoh H, Miki T, Hsu S, Leffell M, Grumet F, Fernandez-Vina M, Honda M, Risch N. Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. Am J Hum Genet 2001;68:686-99.
- 9 Nishino S, Kanbayashi T. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. Sleep Med Rev 2005;9:269-310.
- 10 Nalbantoğlu M, Benbir G, Karadeniz D, Altıntaş A, Oğuz FS. H1N1 (domuz gribi) aşısını takiben ortaya çıkan narkolepsi-katapleksi sendromu olguları. Nöropsikiyatri Arşivi 2014;51(3):[baskıda]. Doi: 10.4274/npa.y7051.
- 11 Yerdelen D, Benbir G, Uygunoğlu U, Siva A, Karadeniz D. Multipl Skleroz Hastasında Gelişen Narkolepsi Sendromu. J Turk Sleep Med 2014;1:58-9.
- 12 Nishino S, Kanbayashi T. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. Sleep Med Rev 2005;9:269-310.
- 13 Mathis J, Hess CW, Bassetti C. Isolated mediotegmental lesion causing narcolepsy and rapid eye movement sleep behaviour disorder: a case evidencing a common pathway in narcolepsy and rapid eye movement sleep behaviour disorder. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:427-9.
- 14 Voelker JL, Campbell RL, Muller J. Clinical, radiographic, and pathological features of symptomatic Rathke's cleft cysts. J Neurosurg 1991;74:535-44.
- 15 Bizzarri C, Marini R, Ubertaini G, Cappa M. Partially reversible hypopituitarism in an adolescent with a rathke cleft cyst. Clin Pediatr Endocrinol 2012;21:75-80.
- 16 Muller HL. Increased daytime sleepiness in patients with childhood craniopharyngioma and hypothalamic tumor involvement: review of the literature and perspectives. Int J Endocrinol 2010;2010:519-607.