

# Geç Başlangıçlı Bir Wilson Hastasında Polisomnografik Bulgular / Polysomnographic Findings in A Late Onset Wilson's Disease Patient

Bariş Metin, Melih Tütüncü, Derya Kaynak, Hakan Kaynak  
İstanbul Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı, Uyku Bozuklukları Birimi, İSTANBUL

## ABSTRACT

### **Polysomnographic Findings in A Late Onset Wilson's Disease Patient**

**Scientific background:** Wilson's disease (WD) is an autosomal recessive degenerative disorder of copper metabolism. As a degenerative disease affecting many parts of CNS, WD has the potential to disrupt sleep regulatory mechanisms and to cause sleep disturbances like other neurodegenerative diseases. Sleep in WD has not been extensively studied before.

**Objectives:** A late onset WD patient who applied to our out-patient clinic for sleep related problems has been extensively evaluated with clinical and laboratory measures.

**Materials and methods:** We performed three polysomnographic evaluations, one followed by continuous daytime recording.

**Results:** We diagnosed various abnormalities including breathing, circadian rhythm and movement disorders related to sleep.

**Conclusions:** Sleep disorders in WD might be a major contributor to morbidity and mortality.

## ÖZET

**Bilimsel zemin:** Wilson hastalığı (WH) otozomal resesif kalıtılan bir bakır metabolizması hastalığıdır. Etiyolojisinde bakır taşıyıcı genin mutasyonu sonucunda santral sinir sistemi (SSS) de dahil olmak üzere vücutta anormal bakır birikimi saptanmıştır. SSS'nin çeşitli bölgelerini etkileyebilen bir hastalık olarak, WH'nin diğer nörodegeneratif hastalıklar gibi uyku bozukluklarına yol açması beklenebilir. Bu hastalıkta uyku patolojileri daha önceden ayrıntılı olarak araştırılmamıştır.

**Amaçlar:** Polikliniğimize uykuya ilgili çeşitli sorunlarla başvurmuş geç başlangıçlı bir Wilson hastası klinik ve laboratuvar ölçümler ile incelenmiştir.

**Gereç ve yöntemler:** Hastaya polisomnografik incelemeler yapılmış ve sürekli gündüz polisomnografi kayıtları alınmıştır.

**Sonuçlar:** Hastaya obstrüktif uyku apne sendromu, uykuda periyodik hareket bozukluğu ve sirkadiyen ritim bozukluğu tanıları konulmuştur.

**Yorumlar:** WH'de görülebilecek bu uyku bozuklukları hastalıkta morbidite ve mortaliteye katkıda bulunabileceğinden sorgulanmalıdır.

**Keywords:** Wilson's disease, sleep, polysomnography

### **Yazışma Adresi/Address for Correspondence:**

Dr. Barış Metin  
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı/İSTANBUL  
Tel: 0536 882 03 00  
drbarismetin@yahoo.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 12.02.2007

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 16.02.2007

**Anahtar kelimeler:** Wilson hastalığı, uyku, polisomnografi

7. Ulusal Uyku Bozuklukları Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

## GİRİŞ

WH prevalansı 40.000'de 1 olarak tahmin edilen otozomal resesif geçişli bir dejeneratif hastalıktır. Etiyolojisi, bakır taşıyıcı bir gende mutasyon sonucunda santal sinir sistemi (SSS) de dahil birçok organda bakır birikmesidir.<sup>1</sup> SSS'nin çeşitli bölgelerini etkileyen bir nörodejeneratif hastalık olarak WH'nin de uyku sorunlarına yol açması beklenebilir. Bu hastalıkta uyku daha önceden ayrıntılı çalışılmamıştır. Bu yazıda, uyku ile ilgili çeşitli yakınmalarla bize başvuran geç başlangıçlı bir Wilson hastasındaki tetkik tedavi süreci ve elde edilen veriler sunulmaya çalışılmıştır.

## OLGU

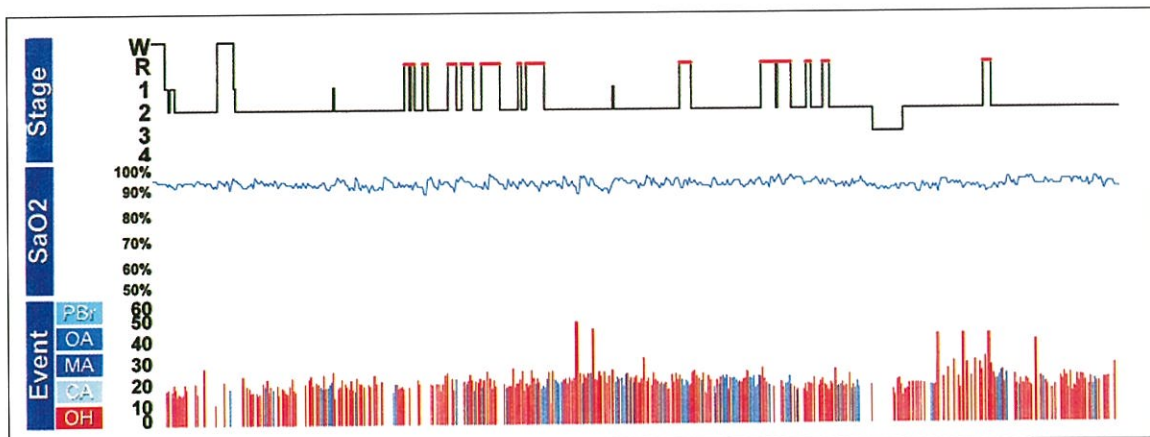
77 yaşında kadın hasta polikliniğimize horlama, gündüz aşırı uykululuk ve uykuda yakınları tarafından tariflenen motor hareketler nedeniyle başvurdu. Hastaya on yıl önce bilateral Keiser-Fleisher halkaları, idrarda artmış bakır ve karaciğer biyopsisi bulgularıyla WH tanısı konulmuştu. Nörolojik muayenede baş titübasyonu, üst ekstremitte tremoru, ciddi ataksi, dismetri, disdiadokinezi ve yaygın rijidite saptandı. Minimal durum değerlendirme testinden 24/30 puan aldı. Hasta WH için penisilamin, eşlik eden demans için de bir kolinesteraz inhibitörü kullanıyordu.

Uyku öyküsünde hastanın on yıldır horlama ve gündüz aşırı uykululuk yakınmalarının olduğu,

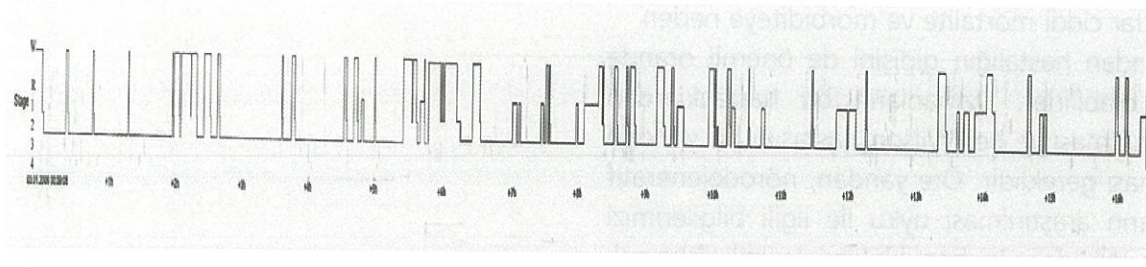
gündüz uygunsuz durumlarda sürekli uyuyakaldığı ve uykuda motor hareketler yaptığı öğrenildi. Hasta uyandırıldığında motor hareketlerle ilişkili rüyalar anlatabiliyordu.

Hasta kliniğimizde yatırılarak polisomnografi (PSG) uygulandı. Toplam uyku süresi 405 dakika, uyku latansı 4 dakika olarak bulundu. Uyku evrelerinin dağılımı %0,8 Evre 1, %82 Evre 2, %2 Evre 3, %0 Evre 4, %13 REM ve %2,2 uyanıklık şeklindeydi (Şekil 1). Hastanın uyku organizasyonunun ve uyku devamlılığının sürekli tekrar eden solunum olaylarına bağlı ciddi biçimde bozulduğu saptandı. Solunum kayıtlarında obstrüktif apne, hipopne ve solunum olayları izlendi. REM dönemlerinde ise santral apneler ve hipoventilasyon dönemleri eşlik etmekteydi. Anormal solunum olayı indeksi (saat başına düşen apne, hipopne ve solunum eforu sayısı) 85, minimum oksijen satürasyonu %84 olarak hesaplandı. Hastada görülen bütün solunum olaylarına bacak hareketleri eşlik ediyordu, ancak solunum olaylarından bağımsız bacak hareketleri de gözlemlendi ve bu hareketlerin saatte 3,6 kez tekrarlandığı ölçüldü. EMG kayıtlarında ölçülen kas tonusunun kayıtların tamamına yakınında yüksek seyrettiği, bu duruma aralıklı olarak üst ekstremitte hareketleri ve vokalizasyonların eşlik ettiği izlendi.

Bu bulgulara göre, hastaya obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), santral uyku apne sendromu ve REM uykusu davranış bozukluğu (RBD) teşhisi konuldu.



Şekil 1. Hastadaki anormal solunum olayları ve uyku organizasyonunu gösteren ilk gece PSG verileri



Şekil 2. 988 dakikalık sürekli PSG kaydı verileri. Gece ve gündüz boyunca NREM, REM ve uyanıklık dönemleri birbirini izlemektedir.

Hasta tedavi amacıyla ikinci gece yatırıldığında anormal solunum olaylarının 8,5/5 mbar BİPAP basınçlarıyla kontrol altına alındı. Uykuda solunum olaylarında bağımsız olarak saatte 52 kez tekrarlayan bacak hareketleri izlendi ve hastaya uykuda periyodik hareket bozukluğu (PLMD) tanısı konuldu. Hastaya hareket bozukluğu için levodopa, RBD için de klonazepam tedavisi başlandı.

Kontrollerde hastanın cihazı düzenli kullandığı, gece motor hareketlerin kaybolduğu, ancak gündüz aşırı uykululuğun devam ettiği öğrenildi. Bunun üzerine hasta tekrar yatırılarak gece ve ertesi gün sürekli PSG kayıtları alındı. Toplam kayıt zamanı 988 dakika, toplam uyku süresi 813 dakika idi. Uyku büyük oranda (%76) Evre 2 ve REM uykusundan (%9) oluşmaktaydı. Hastada gece ve gündüz farkı olmaksızın non-REM, REM ve uyanıklık dönemlerinin birbirini izlediği gözlemlendi (Şekil 2). Bu bulgulara göre, Sirkadiyen Ritim Bozukluğu (Düzensiz Uyku-Uyanıklık Ritmi) tanısı konuldu.

## TARTIŞMA

Bizim bilgilerimize göre, bu çalışma WH'de tam polisomnografik incelemelerin yapıldığı ilk çalışmadır. WH'de OSAS, uykuda periyodik hareket bozukluğu, santral uyku apne sendromu ve sirkadiyen ritim bozukluklarının bulunabileceği daha önce bildirilmemiştir. Bir anket çalışmasında, Wilson hastalarının geceleri daha çok uyandıkları, dinlendirici olmayan uykudan, gündüz yorgunluk ve uykululuktan daha çok şikâyetçi oldukları bildirilmiştir.<sup>2</sup> Başka bir çalışmada da EEG kayıtları kullanılarak bir Wilson hastasında hipersomninin dokümente edildiği bildirilmiştir.<sup>3</sup>

Bizim hastamızın uyku yapısı Alzheimer hastalığını (AH) andırmaktaydı.<sup>4</sup> Uykunun büyük oranda NREM 1 ve 2 evrelerinden oluştuğu ve 3 ve 4. evrelerin azaldığı gözlemlendi. Uyku iğlerinde AH de bildirildiği gibi bir azalma vardı ve bu evrelerin birbirinden ayrımını zorlaştırıyordu. Ancak AH'de bildirildiğinin aksine, uyku etkinliği oldukça normal olarak hesaplandı (%97).<sup>4</sup>

Bizim hastamızda uykunun her evresinde obstrüktif apne ve hipopneler tespit edildi. REM evrelerinde ise santral apne ve hipovantilasyon periyodları görülmekteydi. Uykuda solunum problemleri AH, Parkinson hastalığı, multi-sistem atrofi ve progresif supranükleer palsi gibi birçok nörodejeneratif hastalıkta bildirilmiştir.<sup>4,5</sup>

RDB'nin sinükleinopatilerle sıkı birlikteliği bilinmektedir.<sup>6</sup> WH görüldüğüne dair ise veri yoktur. WH'de RDB'nin görülmesi perilokus serüleus, pedinkülopontin çekirdek, ventral mezopontin bileşke gibi RDB ile ilişkisi bilinen bölgelerin etkilendiğini gösterebilir. MR çalışmalarından WH'de mezensefalon ve ponsun yaygın olarak tutulduğunu biliyoruz.<sup>7</sup>

Düzensiz uyku-uyanıklık ritim bozukluğu, uyku uyanıklık organizasyonunun bozulup uyanık ve uykulu dönemlerin 24 saat içine düzensiz olarak dağılması anlamına gelmektedir.<sup>8</sup> PSG sonrasında sürekli gündüz kayıtları hastamızda bu bozukluğun varlığını göstermiştir. Ancak rektal ısı kaydı almadığımız için beden ısı gösterilememiştir.

Bulgularımız WH'ye eşlik edebilecek uyku bozukluklarını göstermesi açısından önemlidir. Bu

---

bozukluklar ciddi mortalite ve morbiditeye neden olduklarından hastalığın gidişini de önemli oranda etkiliyor olabilirler. Uzmanların bu hastalıklardan haberdar olması ve her Wilson hastasını bu yönden sorgulaması gereklidir. Öte yandan, nörodejeneratif hastalıkların araştırılması uyku ile ilgili bilgilerimizi artırabilir. WH'de uyku bozuklukları ile ilgili daha çok bilgi sahibi olmamız için ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Brewer GJ. Wilson Disease. In Kasper ed: Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill 2005, 2313-2315.
2. Portala K, Westermark K, Ekselius L, Broman JE. Sleep in patients with treated Wilson's disease. A questionnaire study. Nord J Psychiatry 2002;56(4):291-7.
3. Firneisz G, Szalay F, Halasz P, Komoly S. Hypersomnia in Wilson's disease: an unusual symptom in an unusual case. Acta Neurol Scand 2000 Apr;101(4):286-8.
4. Cohen-Zion M, Ancoli-Israel S. Sleep in dementia. In: Guilleminault C, ed. Clinical Neurophysiology of Sleep Disorders. Elsevier B.V. 2005;255-262.
5. Aldrich MS. Parkinsonism. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. W.B. Saunders Company 2000;1051-1057.
6. Boeve BF, Silber MH, Parisi JE et al. Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism. Neurology 2003 Jul, 8;61(1):40-5.
7. Saatci I, Topcu M, Baltaoglu FF et al. Cranial MR findings in Wilson's disease. Acta Radiol 1997 Mar; 38(2):250-8.
8. ICSD-2-International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed. American Academy of Sleep Medicine, 2005;124.