

Narkolepsi ve Diğer Uyku Hastalıklarında İmmün Sistem ve Enflamasyonun Rolü

Utku Oğan Akyıldız

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Aydın

Narkolepsi, gündüz aşırı uykululuğun en önemli nedenlerinden biridir. Klinikte artmış gündüz uykululuğuna eşlik eden hızlı göz hareketi (REM) uykusu ile ilişkili bulgular (hipnagojik/hipnapompik halisünasyonlar, uyku paralizi) izlenir. Tip 1 formunda klinikte tanımlanan katapleksilerdir. Tip 1 tanısı için artmış gündüz uykululuk yakınması ile birlikte beyin omurilik sıvısı (BOS) hipokretin düzeyinin düşük olması yeterlidir.

Hipokretinin keşfi, narkolepsi patogenezi anlamamıza neden olmuştur. Lateral hipotalamustaki küçük bir nöron grubundan sentezlenir. Bu nöron grubunun dejenerasyonu ile klinik oluşur. Narkolepsinin HLA ve T hücre reseptör polimorfizmi ile olan ilişkisi oldukça güçlü olmasına karşın halen spesifik bir antikor gösterilememiştir. HLA DQB1*06:02 narkolepsi tip 1 hastalarının %92-98'inde pozitif iken kontrollerin sadece %20'sinde pozitifdir. Bu haplotipin risk oranı 251:1'dir. Yine tip 2 narkolepsilerin %48-56'sında da DQB1*06:02 pozitifliği bulunmaktadır.

BOS hipokretin narkolepsi tip 1 hastalarının %90-95'inde, tip 2 hastalarının ise %24-32'sinde <100 qg/mL düzeyindedir. Otopsi çalışmalarından da bu hastaların hipotalamuslarında hipokretinerjik nöronların dejenerasyonu gösterilmiştir. Bununla birlikte hipokretin-1, hipokretin-2, preprohipokretin ya da hipokretin reseptörüne karşı spesifik bir antikor gösterilememiştir. 2009-2010 yıllarındaki H1N1 influenza salgını ile artmış bir narkolepsi frekansı ortaya çıkmıştır. Özellikle AS03 adjuvan Pandemrix aşısı ile ilişki ortaya konmuştur. Aşılama sonrasında narkolepsi kliniğinin ortaya çıkması gün veya ayları bulmasına rağmen yine DQB1*06:02 haplotipine sahip olanlarda daha sık izlenmiştir. Bununla birlikte bu aşının kullanılmadığı Çin'de de artmış sıklık izlenmiştir. Tek bir çalışmada oreksin negatif Pandemrix ilişkili narkolepside oreksin, melanin konsantrasyon hormon nöronlara karşı antikor izlenip diğer çalışmalarda benzer sonuçlar ortaya çıkmamıştır. Benzer bir durum beta hemolitik streptokok enfeksiyonları (*streptococcus pyogenes*) için de geçerlidir. Streptolisin O ve DNase B kan düzeyleri DQB1*06:02 pozitif narkolepsilerde kontrollerden daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmalarda T hücre reseptör alfa diğer bir sellüler immünitenin göstergesi olarak ortaya konmuştur. Narkolepsideki hipokretinerjik nöron kaybının diğer bir nedeni olarak da pürinerjik reseptör alt tipi *P2Y11* geni suçlanmıştır. Bu gen, CD8 T lenfositler ve NK hücreleri aracılığı ile hücre ölümü engellediği bilinmektedir.

Tribbles homolog 2 (TRIB2) hipokretin nöronlarında bulunan bir protein olup buna karşı gelişen antikorlar tip 1 narkolepside gösterilmiştir. Anti-TRIB2 antikorlar ile başta otoimmün üveitte gösterilmiştir. Narkolepsi tip 1'in erken dönemlerinde (2-3 yıl) yüksek oranda saptanabilmektedir. Pasif immünizasyon ile farelerde hastalık oluşturulabilmektedir. İmmünmodülasyon ile

de klinik düzelme sağlanabilmektedir. Bununla birlikte hiçbir çalışmada multipl sklerozda olduğu gibi BOS'de oligoklonal bant saptanamamıştır.

Narkolepside gösterilen bazı hastalığa spesifik olmayan antikorlarda bulunmaktadır. Aquaporin-4 antikorları sıklıkla Nöromiyelitis optika spektrum hastalıklarında saptanmasına rağmen, bu antikora sahip hastalarda tipik narkolepsi kliniği de ortaya çıkmaktadır. Ma1 ve Ma2 antikorlarının da narkolepsi ile ilişkisi saptanmıştır. Hastaların yaklaşık %30'unda katapleksi atakları kliniğe eşlik eder. Buna rağmen hastaların yarısında hipokretin düzeyi düşüktür.

Narkolepside immünmodülatör tedavinin etkisi birkaç çalışma dışında gösterilememiştir. Erken dönemde uygulanan intravenöz immünoglobulin (IVIG) ile bazı olgularda hastalık kontrolü sağlanabilmektedir. Tek bir çalışmada da BOS hipokretin-1 düzeyleri IVIG uygulaması sonrasında normale gelmiştir.

Morvan sendromu, nadir görülen kliniğinde dirençli insomni ve REM uykusu davranış bozukluğunun (atonisiz REM) da bulunduğu kompleks bir hastalıktır. 2001 yılında Morvan sendromunun voltaj bağımlı potasyum kanal antikorları ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte ilerleyen yıllarda CASPR2 ve LGI2 antikorlarının da patofiyolojide yer aldığı gösterilmiştir. Bu klinik durum genellikle immünomodülatör tedavi (IVIG) ile düzeltilebilmektedir.

Uykuda solunum bozukluğu nedeni olabilen antikorlar da tanımlanmıştır. NMDA reseptör antikorları genellikle otoimmün ensefalit ile ilişkilidir. Bununla birlikte Santral Hipoventilasyon sendromu bu hastalarda %66 oranında bildirilmektedir. Tıkayıcı Uyku Apne sendromu ile ilişkili antikor ise IgLON5'dir. IgLON5 antikorları, beyin sapı bulguları ile giden beraberinde disotonominin eşlik ettiği ve klinikte tıkayıcı apnelere ve nokturnal stridorun da bulunduğu klinik bir tablo ile ilişkilidir. ANNA-2 antikorunun ise nokturnal stridor ile ilişkisi ortaya konmuştur.

Huzursuz Bacaklar sendromu/Willis Ekbon hastalığı (HBS/WEH), birçok neden ile alevlenebilir. Bunların büyük bir çoğunluğunu ise enflamatuvar ve/veya immünolojik mekanizmalar oluşturur. Özellikle incebarsak bakteri artışı (small intestinal bacterial overgrowth) bununla ilişkilidir. Yine streptokok, Lyme, mikoplazma, insan bağışıklık yetmezlik virüsü ve hepatit C virüsü gibi enfeksiyöz ajanlar da HBS/WEH artışına neden olabilmektedir.

Kaynaklar

1. Silber MH. Autoimmune sleep disorders. Handbook of Clinical Neurology, vol 133 (3rd series), Elsevier, 2016.
2. Taheri S. The Immune Basis of Narcolepsy: What Is the Evidence? Sleep Med Clin 2017;12(3):279-287.
3. Partinen M, Kornum BR, Plazzi G, Jennum P, Julkunen I, Vaarala O. Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. Lancet Neurol 2014;13(6):600-13.
4. Overeem S1, Black JL 3rd, Lammers GJ. Narcolepsy: immunological aspects. Sleep Med Rev 2008;12(2):95-107.
5. Kornum BR, Knudsen S, Ollila HM, Pizza F, Jennum PJ, Dauvilliers Y, Overeem S. Narcolepsy. Nat Rev Dis Primers 2017;3:16100.
6. Weinstock LB, Walters AS, Pauksakon P. Restless legs syndrome-theoretical roles of inflammatory and immune mechanisms. Sleep Med Rev 2012;16(4):341-54.