

PRESENTA



ELSEVIER

Disponible online en www.sciencedirect.com

ScienceDirect

www.elsevier.com/locate/ssci

Informe del caso

Síndrome de Kleine Levin: El informe de un caso[☆]

Taís Figueiredo de Araújo Lima^a, Nilce Sanny Costa da Silva Behrens^{a,b}, Eduardo Lopes^a, Danielle Pereira^a, Hassana de Almeida Fonseca^{a,c}, Paola Oliveira Cavalcanti^a, Marcia Pradella-Hallinan^a, Juliana Castro^{a,*}, Sergio Tufik^a, Fernando Morgadinho Santos Coelho^{a,d}

^a Centro ambulatorio para la somnolencia diurna excesiva, Departamento de psicobiología, Universidad Federal de São Paulo, Brasil

^b Clínica de otorrinolaringología, Marcilio Dias Naval Hospital, Río de Janeiro, Brasil

^c Departamento de medicina general, Universidad Federal de Río de Janeiro, Brasil

^d Departamento de neurología y neurocirugía, Universidad Federal de São Paulo, Brasil

Información del artículo

Historial del artículo:

Recibido el 18 de julio, 2013

Recibido de forma revisada

4 de marzo, 2014

Aceptado el 10 de marzo, 2014

Disponible online el 9 de septiembre, 2014

Palabras clave:

Síndrome de Kleine Levin.

Hipersomnolencia recurrente

Síndrome de apnea obstructiva del sueño

Resumen

El síndrome de Kleine Levin es un diagnóstico diferencial para los pacientes con somnolencia diurna excesiva y sospecha de narcolepsia. Se caracteriza por ataques paroxísticos de somnolencia diurna excesiva, asociados con uno o más síntomas de hiperfagia, hipersexualidad, coprolalia y copropraxia. Durante los intervalos de crisis, no hay síntomas. Esta patología se manifiesta, principalmente, en adolescentes, con mayor frecuencia entre los de sexo masculino. El curso de esta patología es impredecible, con frecuencia y duración variables. La fisiopatología más aceptada es la de una disfunción hipotalámica, a pesar de que recientemente se ha presentado la hipótesis de un trastorno autoinmune posterior a una infección. Estos pacientes muestran un índice de masa corporal elevado, lo cual puede inclinarse a la asociación con comorbilidades tales como el síndrome de apnea obstructiva del sueño. El tratamiento incluye medicamentos con efectos distintos, pero no existe un tratamiento específico y eficaz. Nuestro artículo muestra un caso típico de síndrome de Kleine Levin asociado con el síndrome de apnea obstructiva del sueño, una asociación rara en la bibliografía.

© 2014 Asociación brasilera del sueño. Producción y presentación a cargo de Elsevier B.V. El presente es un artículo de acceso abierto bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>).

1. Introducción

El síndrome de Kleine Levin (KLS, por su sigla en inglés) es una enfermedad caracterizada por periodos recurrentes de hypersomnolencia, con ausencia de incontinencia urinaria y presencia de respuestas verbales a estímulos intensos. Hiperfagia, hipersexualidad y alteraciones cognitivas o conductuales (irritabilidad, agresividad, confusión mental y

desorientación) son los signos y síntomas que se encuentran, aislados o en conjunto entre estos pacientes. Un paciente con KLS puede dormir 18 horas al día y las crisis se manifiestan, generalmente, al menos una vez por año, oscilan entre 3 días y 3 semanas [1,2]. En los intervalos de crisis, el comportamiento, la cognición y el sueño son normales.

El trastorno es más frecuente en adolescentes de sexo masculino [1-5] y tiene un curso impredecible con

[☆] Respaldo: AFIP & FAPESP – CEPID 98/14303-3.

*Autor para correspondencia: End. Rua Marselhesa, 529, Vila Clementino, CEP 04020-060, São Paulo, SP, Brasil. Tel.: +55 11 59087191.

Dirección de correo electrónico: jubilela.castro@gmail.com (J. Castro).

Tabla 1 – Características generales.

	Periodo inicial	Tras 5 años
Edad (años)	19	24
Estatura (m)	1,78	1,78
Peso (kg)	101,8	113,0
IMC (kg/m ²)	32,1	35,7
Circunferencia cervical (cm)	43	44
Circunferencia abdominal (cm)	100	110
Presión arterial (mmHg)	130 80	140 80
Índice de masa corporal (IMC).		

remisiones y recurrencias que pueden durar años. Esta enfermedad puede desaparecer tan sutilmente así como aparece (con una duración promedio de 8 a 13 años) [2,5].

Generalmente, al primer episodio de KLS lo precede un evento asociado con el inicio de los síntomas, más comúnmente una infección, consumo de alcohol, privación del sueño, estrés, agotamiento físico, viajes, trauma cerebral, cirugías con anestesia local o general, lactancia, menstruación y el consumo de drogas [2,3,5–7]. Los factores desencadenantes suelen encontrarse con mayor facilidad en el primer episodio del trastorno, siendo mucho menos frecuentes en episodios posteriores [2,4].

Los pacientes también pueden aludir a sueños intensos, alucinaciones, pesadillas de persecución y compulsiones. También pueden presentar dificultad para hablar o leer, desorientación y alteraciones de la percepción [2,5]. No son comunes la parálisis del sueño ni la cataplejía. Durante una crisis, los pacientes pueden caminar espontáneamente para dirigirse al baño y comer, pero pueden tornarse agresivos e irritados si se los despierta o si se les impide dormir [2]. La hipersexualidad es más frecuente entre los hombres y parece ser un factor de predicción para una enfermedad más prolongada [2,4,5]. Pueden identificarse dolencias disautonómicas en hasta un 25% de los pacientes (sudoración intensa, rubefacción, rostro congestionado o edematizado, hipotensión, bradiardia y náuseas) [4]. Después de la crisis, el paciente puede presentar insomnio, a veces asociado con euforia y con una amnesia parcial con una duración de hasta 24 h [2,4,5].

2. Caso clínico

FSM, de 19 años de edad, nacido en el estado de São Paulo, comenzó a presentar síntomas en el mes de marzo del año 2008, a los 14 años de edad, con “períodos excesivos de somnolencia”, mencionados por sus padres.

El paciente nació mediante cesárea, de manera normal y sin ningún problema. El paciente tuvo un desarrollo neuropsicomotor normal, una vacunación de acuerdo con el calendario brasilero y sin antecedentes de enfermedades previas. La madre del paciente mencionó que el mismo comía demasiado, aunque la comida no contaba con un alto contenido nutritivo. Su patrón de sueño incluía una siesta de 30 minutos después del almuerzo y se despertaba bien e insomne. Generalmente, se acostaba entre las 22:00 y las 23:00 hs., le llevaba aproximadamente 30 minutos dormirse y se despertaba a las 5:30 hs. de la madrugada. Dormía aproximadamente 6 horas durante la semana y entre 9 y 10 horas los fines de semana. Además, presentaba somnolencia eventual y ronquidos constantes y fuertes, sin episodios de apnea observados. No existían antecedentes familiares de somnolencia excesiva. Sus padres muestran ronquidos

eventuales y la madre era hipertensa y obesa. Los ataques de somnolencia diurna excesiva (DES, por su sigla en inglés) comenzaron aproximadamente a los 13 años de edad y tenían una duración de entre 8 y 17 días y solamente eran interrumpidos por interferencia familiar. Los ataques estaban acompañados de un comportamiento letárgico con una intensa apatía como factor desencadenante. Concomitantemente, existía una disminución en la comunicación verbal –“solamente respondía cuando se le preguntaba algo”–, mostraba un aumento de sudoración a medida que la crisis se intensificaba.

En el examen físico, el paciente presentaba una estatura de 1,78 m, un peso de 101,8 kg, con circunferencia cervical y abdominal de 43 cm y 100 cm, respectivamente; ritmo cardíaco regular en 2 tiempos, frecuencia cardíaca de 80 lpm y presión arterial de 130/80 mmHg. La Tabla 1 presenta las características principales del paciente. El examen oral presentó úvula alargada, paladar húmedo, amígdalas que ocupaban menos del 50% de la orofaringe e índice Mallampati grado II.

En la primera consulta, el paciente ya contaba con un seguimiento por parte de un psiquiatra y estaba tomando venlafaxina 75 mg/día y oxcarbazepina 300 mg/día. Su desempeño escolar no estaba decayendo y sus notas seguían el patrón previo a la aparición de la enfermedad. El psiquiatra describió que el adolescente había presentado delirio persecutorio al momento de la aparición del trastorno y que la crisis se desencadenaba por estrés. No existieron quejas sobre alucinaciones o cataplejía. El paciente aludió presentar “pereza”, “somnolencia” y “pensamiento lento” al comienzo de la crisis, se aislaba durante la crisis y solamente se despertaba para comer o ir al baño y mencionó que no tenía recuerdo alguno de lo que sucedía durante la crisis. La familia describió hipersexualidad durante la crisis. El intervalo entre las crisis tuvo una duración de entre 3 y 4 meses. El paciente también mencionó que su ansiedad desencadenó su crisis. Cuando estaba despierto durante la crisis, el paciente permanecía silencioso, no se reía ni le hablaba a su familia, mostraba sudoración y un proceso de pensamiento normal.

La primera polisomnografía, en mayo de 2009, arrojó un aumento en el porcentaje de ondas lentas, sin otras alteraciones. El electroencefalograma mostró ondas lentas difusas durante la crisis. El diagnóstico fue síndrome de Kleine Levin e iniciamos una reducción de la venlafaxina a 37,5 mg/día hasta llegar a una suspensión posterior. La dosis de oxcarbazepina se aumentó a 450 mg/dos veces al día.

Su humor fue mejorando progresivamente con el correr de los días de tratamiento. Finalizó la educación secundaria y ahora se encuentra trabajando. No obstante, dado que ha estado tomando oxcarbazepina 600 mg/día, su familia describe que solamente mejoró su humor (“está menos

irritado”) y no demostró efecto alguno tras sus crisis. El joven mantiene sus hábitos de sueño en los periodos entre las crisis, lo cual hace referencia a una intensa somnolencia durante la semana y siestas durante la tarde, sin somnolencia durante los fines de semana. Niega presentar parasomnia, parálisis del sueño, alucinaciones y cataplejía.

Tras 5 años del diagnóstico inicial, el paciente aludió presentar ronquidos, sueño agitado y asfixia durante la noche y fue derivado a realizarse una nueva polisomnografía. Su peso era de 113 kg, su estatura 1,78 m (IMC $\frac{1}{4}$ 35,7), con una circunferencia abdominal de 110 cm, circunferencia cervical de 44 cm y presión arterial de 140/80 mmHg. Obtuvo un puntaje de 16 en la escala de somnolencia de Epworth (de un total de 24). La evaluación bioquímica arrojó normalidad. La resonancia magnética (RM) cerebral fue normal (según lo evaluado el 09/04/2012). La prueba en busca de presencia de HLA-DQB1*0602 arrojó un resultado negativo. La prueba múltiple de latencias del sueño durante periodos normales no arrojó DES (el paciente no durmió durante ninguno de los registros).

Las últimas crisis a las que se hace referencia y sus tiempos de duración fueron:

02/2012 (15 días); 04/2012 (8 días) y 21/06/2012 (no se informó la cantidad de días); la última consulta fue el 21/01/13 con el informe de una crisis de 7 días de duración luego del mes de septiembre de 2012.

La polisomnografía del 07/04/12 arrojó latencias para el inicio del sueño y una etapa REM normal, eficiencia del buen sueño y un tiempo total de sueño de 442 minutos. La etapa N3 del sueño, levemente aumentada (27,3%) y la etapa de sueño REM fue normal (20,4%). Se informó un índice de despertares de 11,6/h junto con ausencia de movimientos repetitivos de piernas (RLM, por su sigla en inglés) y un índice de apnea-hipopnea equivalente a 30,8/h, con una saturación basal del 96,5% y un mínimo del 77%. La titulación con presión positiva (31/05/2012) arrojó una presión ideal para el control de la apnea-hipopnea de 8 cmH₂O (Tabla 2). El paciente comenzó a utilizar frecuentemente el equipo de presión positiva continua (CPAP, por su sigla en inglés) en junio de 2012, habiéndose adaptado bien a la máscara y con una disminución en la frecuencia total de la crisis de somnolencia hasta el día de hoy. No se realizaron más exámenes electrofisiológicos a causa de la buena evolución clínica.

3. Discusión

La fisiopatología más estudiada para el KLS es la disfunción hipotalámica, la cual justificaría las alteraciones

del sistema regulatorio del sueño, el comportamiento sexual y el apetito. No obstante, algunos estudios publicados no fueron capaces de identificar anomalías coherentes [1,5]. De hecho, existe una nueva hipótesis acerca de un trastorno autoinmune posterior a una infección, en donde un agente viral o cualquier otro agente etiológico desencadenaría el desarrollo de esta enfermedad en relación con los complejos de histocompatibilidad (HLA-DR y HLA-DQB1*0201) [4,6,8]. Sin embargo, no existe una prueba definitiva para esto, dado que no existen estudios que encuentren esa correlación [3,5]. Si bien el 98% de los casos son esporádicos, también existen informes de casos familiares con múltiples casos de KLS [2]. Los gemelos homocigóticos muestran, de hecho, el síndrome tras un caso de gripe y la investigación de HLA encontró presencia de alelos DQB1*0302/0601 y DRB1*0407/1502, lo cual refuerza la hipótesis de una etiología inmunológica y genéticamente asociada [8,9].

Se ha descrito presencia de respiración periódica durante las fases N1 y N2 y apnea central en pacientes con KLS. No obstante, no estuvieron asociados con la retención de CO₂, lo que sugiere una posible hipoexcitabilidad del centro respiratorio [10,11].

Los pacientes con KLS solían mostrar un alto nivel de índice de masa corporal (IMC) a causa de los niveles elevados de leptina en sangre [5]. Estudios epidemiológicos han demostrado que el peso y el IMC son fuertes factores de riesgo para el síndrome de apnea obstructiva del sueño (OSA por su sigla en inglés), principalmente en hombres. En teoría, el aumento progresivo del IMC en estos pacientes podría conducir a una mayor prevalencia del OSA.

El tratamiento del KLS incluye varios medicamentos. No obstante, no existe un tratamiento específico o efectivo para el problema [3]. Entre los estimulantes, la amantadina puede tener un efecto importante tras la finalización de una crisis al comienzo del tratamiento, pero pierde su eficacia con el uso repetido; el modafinilo, el metilfenidato y la Anfetamina aumentan, ocasionalmente, la concientización pero no mejoran las dolencias cognitivas [2,5]. Los antidepresivos, tales como el bupropion y la fluoxetina, tienen un efecto limitado sobre los casos con un comportamiento depresivo, pero carecen de efecto preventivo sobre la enfermedad [2,5]. Los neurolepticos no son eficaces para el tratamiento de los síntomas psicóticos, de los síntomas de despersonalización y conductuales, aunque la risperidona podría actuar en casos que seguidos de delirio. El litio y el valproato podrían ayudar a prevenir la recurrencia de este tipo de síntomas [2,4,5]. En la actualidad, el tratamiento medicamentoso no ayuda a los pacientes con KLS. Se han comunicado muy pocas mejoras con este tipo de tratamiento [5].

Tabla 2 – Parámetros de la polisomnografía antes y después del CPAP.

	Periodo inicial	Tras el CPAP
Tiempo total de sueño (min)	442	422,5
Eficacia del sueño (%)	91,8	94,9
Latencia para el inicio del sueño (min)	10,3	5,8
Latencia para el sueño REM (min)	94	103,5
N1 (%)	7,4	4,4
N2 (%)	45	34,4
N3 (%)	27,3	28,3
REM (%)	20,4	32,9
AHI (eventos/h)	30,8	0,9
Índice de despertares (eventos/h)	11,6	10,8
SaO ₂ promedio (%)	96,5	97,1

Saturación de oxígeno arterial (SaO₂); Índice de apnea-hipopnea (AHI por su sigla en inglés).

Siempre deben investigarse los diagnósticos diferenciales, tales como narcolepsia, estado epiléptico no convulsivo [1,6], migraña hemipléjica familiar, tumores hipotalámicos y trastornos psiquiátricos. En pacientes con KLS, siempre debe incluirse y tratarse el OSA en busca de una alta prevalencia en términos de aumento de peso en esta población [6].

4. Conclusión

Este artículo presenta un caso muy interesante de KLS con un empeoramiento clínico tras la asociación con el OSA. Esto demuestra que, habiendo diagnosticado el OSA, este tratamiento es verdaderamente beneficioso para los pacientes con esta comorbilidad.

Referencias

- [1] American Academy of Sleep Medicine. In: Hauri P, editor. The international classification of sleep disorders—revised. Chicago; 2005. p. 43–6.
- [2] Arnulf I, Zeitzer JM, File J, Farber N, Mignot E. Kleine–Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in the literature. *Brain* 2005;128(12):2763–76.
- [3] Huang Y, Lin Y, Guilleminault C. Polysomnography in Kleine–Levin syndrome. *Neurology* 2008;70:795–801.
- [4] Billiard M, Jausset I, Dauvilliers Y, Besset A. Recurrent hypersomnia: a review of 339 cases. *Sleep Med* 2011;15:247–57.
- [5] Arnulf I, Lin L, Gadoth N, File J, Lecendreau M, Franco P, et al. Kleine–Levin syndrome: a systematic study in 108 patients. *Ann Neurol* 2008;63:482–92.
- [6] Lisk R. Kleine–Levin syndrome. *Pract Neurol* 2009;9:42–5.
- [7] Gadoth N, Kesler A, Vainstein G, Peled R, Lavie P. Clinical and polysomnographic characteristics of 34 patients with Kleine–Levin syndrome. *J Sleep Res* 2000;10:337–41.
- [8] Bahammam AS, GadElRab MO, Owais SM, Alswat K, Hamam KD. Clinical characteristics and HLA typing of a family with Kleine–Levin syndrome. *Sleep Med* 2008;9:575–8.
- [9] Ueno T, Fukuhara A, Ikegami A, Ohishi F, Kume K. Monozygotic twins concordant for Kleine–Levin syndrome. *BMC Neurol* 2012;12:31.
- [10] Vardi J, Flechter S, Tupilsky M, Rabey JM, Carasso R, Streifler M. Kleine–Levin syndrome with periodic apnea during hypersomnic stages—E.E.G. study. *J. Neural Transm* 1978;43:121–32.
- [11] Lavie P, Klein E, Gadoth N, Bental E, Zomer J, Bechar M, et al. Further observations on sleep abnormalities in Kleine–Levin syndrome: abnormal breathing pattern during sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981;52:98–101.