

Síndrome de Kleine Levin: un análisis

El presente artículo fue publicado en la siguiente publicación de Dove Press:
Nature and Science of Sleep
20 de enero de 2014
[Cantidad de veces que se ha visto este artículo.](#)

Mitchell G Miglis
Christian Guilleminault

Stanford University Sleep Medicine
Division, Stanford Outpatient Medical
Center, Redwood City, CA, EE.UU.

Resumen: El síndrome de Kleine Levin es una hipersomnia recurrente asociada con síntomas de hiperfagia, hipersexualidad y disminución cognitiva. El presente artículo analiza la investigación actual disponible y describe los síntomas clínicos comunes, los diagnósticos diferenciales y chequeos aceptables y su tratamiento. A pesar de que comúnmente se piensa que las insuficiencias se resuelven entre episodio y episodio, estudios por imágenes estructurales y análisis neuropsicológicos a largo plazo en pacientes seleccionados han cuestionado este concepto. Esto podría sugerir que el síndrome de Kleine Levin no es tan benigno como se consideraba anteriormente.

Palabras clave: Síndrome de Kleine Levin, hipersomnia, trastorno del sueño en adolescentes, hipersexualidad

Introducción

El síndrome de Klein Levin es una hipersomnia recurrente caracterizada por episodios de hipersomnia separados por períodos intermedios de comportamiento normal. Además de la hipersomnia, debe presentarse al menos uno de los siguientes síntomas: alteraciones cognitivas o del humor, hiperfagia con atracones compulsivos de comida, hipersexualidad o comportamiento anormal tal y como irritabilidad, agresión o cambios de la personalidad (Tabla 1).

El síndrome de Kleine Levin fue descrito por primera vez por Kleine en 1925 y continuó siendo profundizado por Levin en 1936, pero fueron Critchley y Hoffman quienes definieron más el síndrome en 1942 y quienes le dieron su epónimo.¹ En su clásica publicación “The Syndrome of Periodic Somnolence and Morbid Hunger”¹ (El síndrome de somnolencia periódica y hambre mórbido) ellos describen el caso de dos hombres de alrededor de 20 años que desarrollaron hipersomnia e hiperfagia, con síntomas que duraban de días a semanas cada vez y que eran recurrentes cada pocos meses. Uno de estos pacientes desarrolló sus síntomas 6 meses después de una vacunación. No hubo ningún factor desencadenante en el otro. Los autores postularon que un mecanismo potencial podía incluir un tipo de encefalitis leve que afectara el hipotálamo y los lóbulos frontales.

En 1990, el síndrome de Klein Levin fue clasificado por la *International Classification of Sleep Disorders* (ICSD, Clasificación internacional de los trastornos del sueño). Se lo revisó en su estado actual en 2005 con la publicación de la ICSD – revisión 2 (ICSD-2).²

Epidemiología

El síndrome de Kleine Levin es raro, afecta estimativamente de 1 a 5 personas por cada millón de individuos.³ En la actualidad, existen tan solo alrededor de 200 casos informados en la bibliografía. Es una enfermedad que se da predominantemente en adolescentes y los jóvenes de sexo masculino son cuatro veces más propensos a sufrirlo que las de sexo femenino. Es raro que los pacientes de más de 30 años de edad presenten su primer episodio y, a pesar de que se han comunicado casos, algunos autores cuestionan la existencia

Correspondencia: Christian Guilleminault
Stanford University Sleep Medicine
Division, Stanford Outpatient
Medical Center, 450 Broadway,
Redwood City 94063, CA, EE.UU.
Tel. +1 650 723 6601
correo electrónico cguil@stanford.edu

Tabla 1 Criterios diagnósticos para la hipersomnia recurrente y el Síndrome de Kleine Levin (ICSD-2)**Hipersomnia recurrente**

- Episodios recurrentes de somnolencia excesiva durante el día que duran de 2 días a 4 semanas
- Los episodios reaparecen al menos una vez por año
- Estado de alerta, función cognitiva y comportamiento normales entre los episodios
- La hipersomnia no se explica por otro trastorno psiquiátrico, neuropsicológico, médico o de sueño, consumo medicamentoso o abuso de sustancias

Síndrome de Kleine Levin

Además de los criterios de hipersomnia recurrente, el paciente también debe presentar al menos una de las siguientes condiciones

- Anormalidades cognitivas – ex confusión, despersonalización, alucinaciones
- Comportamiento anormal – irritabilidad, agresión
- Hiperfagia
- Hipersexualidad

Abreviatura: ICSD-2, Clasificación internacional de los trastornos del sueño – revisión².

de una aparición de la enfermedad en la adultez. En un grupo de 239 pacientes, la mediana de edad de aparición fue de 15 años tanto en personas de sexo masculino como femenino, con un rango de edad de 4-80 años en hombres y de 4-69 años en mujeres.⁴ La prevalencia es levemente más alta en la población judía ashkenazita.³

En general, se ha informado un 5% de casos entre miembros familiares,⁵ lo cual indica algún grado de mayor susceptibilidad genética; no obstante, no se ha identificado ninguna anomalía genética aún. Se han descrito dos casos de gemelos monocigóticos con el síndrome de Kleine Levin.^{6,7} En estos casos, ambas parejas de gemelos arrojaron resultados positivos para el alelo DQB1*0302/*0601.

En una gran cohorte de 108 pacientes diagnosticados con el síndrome de Kleine Levin, el 25% presentó antecedentes de nacimiento complicado y el 15% presentó algún grado de retraso en el desarrollo.⁵ No está claro el significado de esto y, aunque algunos autores han presentado teorías en donde los insultos perinatales podrían predisponer a que ciertos individuos desarrollaran la enfermedad más adelante en el ciclo de sus vidas, no existe evidencia clara alguna que lo respalde.

Presentación clínica

Los síntomas del síndrome de Kleine Levin se caracterizan por su naturaleza intermitente y periódica. Durante los episodios, los pacientes se quejan de somnolencia excesiva durante el día, independientemente de que duermen de 12 a 21 horas por día. Mientras se encuentran despiertos, los pacientes son generalmente apáticos y presentan una disminución en la comunicación, concentración y memoria.

La tríada típica de hipersomnia, hiperfagia e hipersexualidad no siempre se presenta. De hecho, en una gran serie de casos, solamente el 45% de los pacientes presentó los tres síntomas.⁸ Con mayor frecuencia, los pacientes exhiben alguna forma de disminución cognitiva. Muchos pacientes comunican un sentimiento de despersonalización o “*déjà vu*” durante los episodios, como si estuvieran en un estado de sueño o como si sus vidas estuvieran transcurriendo fuera de sus propios cuerpos. En

nuestra experiencia, este es el síntoma más común próximo a la hipersomnia. También se ha informado la presencia de percepción alterada, como sensación de temperatura e insensibilidad al dolor.⁵

Los pacientes tienden a comer compulsivamente y en grandes porciones. Prefieren los dulces y comen casi cualquier cosa que se les presente delante. La hipersexualidad se ve con mayor frecuencia en jóvenes de sexo masculino que en jóvenes de sexo femenino y se presenta mediante un mayor impulso sexual, comentarios sexuales, insinuaciones sexuales indeseadas y masturbación frecuente. También son comunes los comportamientos compulsivos o repetitivos. Los pacientes pueden tornarse agresivos, especialmente si se les impide comer. Los estallidos verbales pueden presentarse en forma de lenguaje ofensivo, grosero y con carga sexual. Muchos pacientes se avergüenzan de sus actos una vez que el episodio concluye y vuelven a su comportamiento normal, y, como resultado de esto, es posible que estén renuentes a analizar sus síntomas. Los pacientes también pueden presentar amnesia parcial ante los episodios.

Generalmente, los pacientes abandonan la interacción social y pueden aparecer cuadros de depresión transitoria y ansiedad. Como resultado, se maldiagnostica a los pacientes con afecciones psiquiátricas, particularmente al inicio del curso de la enfermedad. A pesar de ser raros, se han informado ideaciones suicidas e intentos de suicidio.⁵ No queda claro si estos casos representan el verdadero síndrome de Kleine Levin o si fueron, de hecho, casos de depresión atípica. No obstante, el cuidador debe estar alerta ante esta posibilidad y monitorear al paciente de cerca en busca de cualquier signo de comportamiento suicida. En nuestra experiencia, si esto sucediera, parecería suceder con mayor frecuencia a fines del episodio.

Es posible que sea difícil despertar a los pacientes en estadios tempranos del período sintomático; sin embargo, a fines del episodio, parecen estar simplemente descansando o despiertos con sus ojos cerrados. Algunos estudios del sueño han demostrado que, si se les permite dormir al menos 12 horas, los pacientes con síndrome de Kleine Levin pasarán una buena parte de este tiempo despiertos con sus ojos cerrados en un estado más parecido a la apatía que al sueño.⁹

Los episodios progresan bastante rápido desde el momento de la aparición y alcanzan su período pico sintomático en el plazo de 24 horas. Los mismos episodios duran, generalmente, entre 1 y 3 semanas,³ con una duración del ciclo (tiempo desde la aparición de un episodio hasta la aparición del siguiente) de 60 a 100 días.⁴ A fines de un episodio, el paciente puede quejarse de sufrir insomnio y, una vez finalizados los síntomas por completo, puede sobrevenir un estado de profundo alivio y euforia, que a veces limita con la hipomanía.

Con frecuencia, los pacientes anuncian un evento desencadenante antes de la aparición de los síntomas. De todos los desencadenantes informados, las infecciones y fiebres son, por mucho, los más comunes;¹⁰ también se han informado otros

como ingesta de alcohol, privación del sueño, vacunación, traumas en la cabeza y anestesia dental.¹¹⁻¹³

Los pacientes con síndrome de Kleine Levin exhiben, frecuentemente, dificultad para comunicarse, para el funcionamiento ejecutivo y la memoria de trabajo. Aunque se ha pensado tradicionalmente que las insuficiencias tienen una naturaleza transitoria, indicios recientes indican que algunos pacientes pueden exhibir déficits en la memoria a largo plazo¹⁴ y disfunción visoespacial.¹² Los pacientes también pueden informar migrañas, incluso si no han tenido antecedentes previos de migrañas. Se han informado en varios casos disfunción autonómica transitoria.¹⁶

La frecuencia de las reapariciones varía. Los episodios tienden a reaparecer más seguido al inicio de la aparición del síntoma, a menudo, varias veces en el transcurso de un sólo año. A medida que el trastorno progresa y el paciente envejece, la duración del ciclo aumenta; sin embargo, raras veces se extiende más allá del año. La gravedad de los síntomas tiende a disminuir a medida que el trastorno progresa y, finalmente, se resuelve espontáneamente en pacientes con una aparición durante la adolescencia. En pacientes con una aparición durante la adultez, es menos probable que el trastorno se resuelva. En una serie de gran tamaño, la duración media de los síntomas fue de 13,6 años.¹⁷ Se asoció una duración más extensa con el sexo masculino, la presencia de hipersexualidad y la aparición de los síntomas durante la adultez (más de 20 años de edad). Las Tablas 2 y 3 enumeran algunos de los puntos clínicos clave analizados.

Diagnóstico diferencial

El médico clínico debe descartar cualquier otro trastorno médico, neurológico, del sueño o psiquiátrico coadyuvante, así como también cualquier medicamento o consumo de sustancias coadyuvantes. Deberá realizarse un examen neurológico adecuado en todos los pacientes, incluida una inspección fundoscópica en busca de signos de mayor presión intracraneal.

Una depresión típica es, por mucho, el diagnóstico inicial más común en estos pacientes. No obstante, a menos que la depresión fuera verdadera, los cambios de humor en el síndrome de Kleine Levin tienden a manifestarse de manera aguda en el inicio de los síntomas y a desaparecer abruptamente una vez que el episodio haya concluido. Si los pacientes presentan síntomas psicóticos, tales como delirio o alucinaciones, estos son efímeros y paralelos a la duración del período sintomático.

Tabla 2 Síntomas comunes en pacientes con el síndrome de Kleine Levin

- Hipersomnia
- Despersonalización
- Apatía
- Desinhibición e hipersexualidad
- Hiperfagia compulsiva
- Percepción alterada y sensación de temperatura

Tabla 3 Síndrome de Kleine Levin: puntos clínicos clave

- Los síntomas de despersonalización y trastornos sensoriales son más comunes que la desinhibición
- La hipersexualidad es mucho más común en hombres que en mujeres
- El período pico sintomático sucede en el plazo de 24 horas y dura entre 1 y 3 semanas
- Las recurrencias varían en frecuencia pero, normalmente, suceden cada 2 a 3 meses
- Los desencadenantes incluyen infecciones, fiebre, ingesta de alcohol, privación del sueño, vacunación, menstruación y trauma en la cabeza
- La frecuencia y gravedad de los episodios tienden a disminuir a medida que la enfermedad progresa
- La depresión y la ansiedad son comunes
- La mayoría de los pacientes presentan amnesia ante los episodios
- Los pacientes pueden presentar déficit de memoria persistente

Deberán considerarse otras formas de hipersomnia primaria. Pueden presentarse sueños vívidos en el síndrome de Klein Levin, así como también alucinaciones hipnopómpicas e hipnagógicas. La parálisis del sueño, trastorno conductual del sueño REM y cataplejía no son características del síndrome del Kleine Levin y, de presentarse, deberán incitar a que el médico clínico considere una diagnóstico alternativo de narcolepsia.

Los trastornos respiratorios durante el sueño deben considerarse en cualquier paciente con somnolencia excesiva durante el día, incluso si tuvieran una naturaleza episódica, y el examen debe incluir la evaluación de las vías respiratorias nasales y de la orofaringe para evaluar cualquier lugar que pudiera presentar una obstrucción potencial de las vías respiratorias. De presentarse, debería realizarse una polisomnografía.

La hipersomnia relacionada con la menstruación es una clase rara de hipersomnia recurrente que también podría considerarse en el diagnóstico diferencial.¹⁸ Se piensa que esta afección puede representar una variante del síndrome de Kleine Levin; no obstante, se deben observar las diversas distinciones clave. Y lo más importante, los síntomas de desinhibición y disminución cognitiva observados en los pacientes con Kleine Levin son menos frecuentes en aquellas con hipersomnia relacionada con la menstruación. Además, si bien las pacientes con hipersomnia relacionada con la menstruación pueden presentar episodios múltiples por año paralelamente con su ciclo menstrual, raras veces las pacientes con el síndrome de Kleine Levin presentan más de dos a tres episodios por año.

El diagnóstico diferencial también incluye el consumo de alcohol o drogas, epilepsia en el lóbulo temporal, síndrome de Klüver Bucy secundario a lesiones bilaterales en el lóbulo temporal, lesiones masiformes, encefalopatías metabólicas tales como enfermedad mitocondrial o defectos en el ciclo de la urea, enfermedad de Lyme y porfiria intermitente aguda.

El chequeo debe incluir un examen toxicológico del suero o de la orina, un panel metabólico básico y estudios séricos y de orina en busca de errores congénitos de metabolismo, folato y niveles de

B12, serología para la enfermedad de Lyme y, si se indicara clínicamente, porfobilinogeno en orina. Se prefieren los estudios por imágenes tales como la imagen por resonancia magnética (IRM) para descartar lesiones estructurales o vasculares y puede realizarse una electroencefalografía (EEG) para ayudar a descartar convulsiones parciales complejas. Se puede considerar realizar una punción lumbar para descartar la presencia de meningitis, especialmente si el paciente tiene un estado febril en la presentación. Con excepción de la EEG, que puede demostrar enlentecimiento frontotemporal o generalizado si se realiza durante un episodio, el chequeo antedicho es frecuentemente normal y, a menudo, se les otorga a los pacientes un diagnóstico psiquiátrico hasta que se observen varios episodios y se derive al paciente a un médico familiarizado con el diagnóstico del síndrome de Kleine Levin. La Tabla 4 enumera algunos de los diagnósticos que deberían considerarse.

Etiología

Se desconoce la etiología del síndrome de Kleine Levin. Muchos pacientes anuncian una enfermedad gripal prodórmica o una infección del tracto respiratorio superior (URI, pos su sigla en inglés). En un estudio reciente en pacientes taiwaneses, se descubrió una correlación importante entre los episodios de Kleine Levin y los síntomas precedentes de URI.¹⁰ Los autores de este estudio informaron que el 96,6% de los primeros episodios del síndrome de Kleine Levin sucedieron tras los síntomas de URI, fiebre o encefalitis. Los eventos recurrentes fueron desencadenados por una infección (65%), fiebre (20%), eventos psicológicos/estrés (5%) y privación del sueño (5%). No existió asociación alguna con vacunas. No se encontró variación estacional.

Tal como sucede con el caso de la narcolepsia y la cataplejía, se ha sugerido la presencia de un mecanismo autoinmune; no obstante, la evidencia es mucho menos sólida en el síndrome de Kleine Levin. Se descubrió que el haplotipo DQB1-0201 era dos veces más frecuente en un estudio controlado de 30 pacientes europeos;¹⁹ no obstante, esto no se ha replicado en poblaciones más grandes de pacientes.⁸

Tabla 4 Diagnóstico diferencial

– Consumo de medicamentos o sustancias
– Enfermedad psiquiátrica primaria (es decir, depresión atípica, trastorno bipolar)
– Trastornos respiratorios durante el sueño
– Narcolepsia
– Hipersomnia relacionada con la menstruación
– Convulsiones parciales complejas
– Síndrome de Klüver-Bucy (lesiones bilaterales en lóbulo temporal)
– Encefalopatías metabólicas
– Encefalitis causada por el virus del herpes simple
– Enfermedad de Lyme
– Porfiria intermitente

Polisomnografía y electroencefalografía

La EEG demuestra enlentecimiento generalizado de somnolencia en hasta un 70% de los casos durante los episodios.²⁰ La polisomnografía (PSG) es, en su mayoría, común y corriente. En un estudio, la PSG realizada en la primera mitad del período sintomático demostró una disminución en la onda lenta del sueño; y la PSG realizada en la segunda mitad del período sintomático demostró una disminución en el sueño REM.²¹ La cantidad cuantificable en la onda lenta del sueño durante la primera mitad fue mayor a la disminución en el REM durante la segunda mitad. La eficiencia general del sueño fue pobre. Luego, se realizó el test de latencia múltiple de sueño en algunos de estos pacientes. No hubo una diferencia importante ni en la latencia media del sueño, ni en la cantidad de períodos REM del comienzo del sueño entre los períodos sintomáticos y asintomáticos.

Análisis del suero y del líquido cefalorraquídeo

Los marcadores serológicos de inflamación son normales durante los episodios. No se identificaron anomalías en el análisis del suero y del líquido cefalorraquídeo (LCR) en una serie de cuatro pacientes con síndrome de Kleine Levin.²² La hipocretina-1 en el LCR, que es baja o deficiente en pacientes con narcolepsia con cataplejía (menos de 110 pg/ml), se encuentra dentro del rango normal en los pacientes con el síndrome de Kleine Levin. No obstante, los niveles fueron levemente más bajos durante los episodios que entre episodio y episodio, aunque aún dentro del rango de lo normal. Esto se corroboró en una muestra más reciente de 42 pacientes.²³ En este estudio, los pacientes con síndrome de Kleine Levin presentaron niveles más bajos de hipocretina durante los episodios que en los controles con las mismas características. Además, estos niveles aumentaron durante el período de recuperación entre los episodios, lo cual lleva a que los autores postulen que la hipocretina puede tener que ver en la patofisiología del síndrome de Kleine y Levin. No obstante, hasta el momento, la hipocretina en el LCR no tiene valor clínico alguno en el diagnóstico del síndrome de Kleine Levin.

Imágenes

Generalmente, la morfología cerebral es normal en una IRM y en una tomografía computada (TC), aunque se haya informado atrofia córticocerebelosa en un paciente adulto.²⁴ La atrofia puede ser más común en pacientes adultos así como también en aquellos con una enfermedad prolongada; sin embargo, esto no se ha estudiado sistemáticamente. Por otro lado, se han estado utilizando más recientemente las imágenes funcionales y son, frecuentemente, anormales en los pacientes con el síndrome de Kleine Levin. Varios estudios que utilizan la exploración mediante tomografía computarizada (TC) de emisión monofotónica durante los períodos sintomáticos de los pacientes han demostrado hipoperfusión en la región del tálamo, del hipotálamo, de los lóbulos temporales, lóbulos frontales parasagitales y orbitofrontales y, con menor frecuencia, de los ganglios basales y occipitales.²⁴⁻²⁷ El hallazgo más coherente ha sido la hipoperfusión talámica en estos estudios cuando se examina a los pacientes durante sus períodos sintomáticos. Una vez que los

pacientes regresan a su comportamiento normal, la hipoperfusión talámica parece resolverse, aunque que la hipoperfusión residual persiste en otras regiones cerebrales.²³

La exploración por tomografía por emisión de positrones-fludesoxiglucosa ha demostrado hipometabolismo asimétrico en el tálamo y en el hipotálamo.²⁸ Los investigadores también han demostrado un menor potencial vinculante de la dopamina en el cuerpo estriado durante el período sintomático.²⁹

En pacientes con episodios recurrentes, existen indicios de que estas anomalías en las imágenes pueden persistir incluso después de que otros síntomas se resuelven. Varios estudios han demostrado hipoperfusión persistente en el lóbulo temporal mesial, en el lóbulo frontal y en los ganglios basales de los pacientes con el síndrome de Kleine Levin durante los períodos asintomáticos.^{30,31} Estos déficits son más comunes en pacientes con enfermedades prolongadas.

Es imaginable que las anomalías en los lóbulos temporales pueden estar correlacionadas con los déficits de memoria, las anomalías talámicas con la hipersomnia y con la disfunción del ritmo circadiano, las anomalías en las áreas parasagittales anteriores y orbitofrontales con los síntomas conductuales observados (apatía, desinhibición, agresión, hiperfagia, hipersexualidad) y las anomalías temporales mesiales con la sensación prominente de despersonalización; no obstante, estas correlaciones no se han evaluado sistemáticamente.

Los estudios IRM funcionales y los estudios espectroscópicos por resonancia magnética han demostrado una correlación negativa importante entre la actividad por IRM funcional talámica y la concentración de ácido N-acetilaspártico talámico en los pacientes con síndrome de Kleine Levin mientras realizaban tareas que involucraban la memoria de trabajo,³² lo que sugiere un mayor esfuerzo en los pacientes con el síndrome de Kleine Levin en la realización de la tarea. La memoria de trabajo es importante en el almacenamiento temporal y en la manipulación de la información y es fundamental para muchos procesos de orden superior tales como la comprensión, comunicación, el procesamiento visoespacial y la resolución de problemas. Todas estas funciones se encuentran significativamente disminuidas en los pacientes con el síndrome de Kleine Levin durante los episodios.³³ Se ha señalado que el tálamo está estrechamente involucrado en la regulación de los circuitos de la memoria de trabajo.³⁴

Todos estos estudios se suman a la creciente colección de publicaciones que respaldan el concepto de la presencia de un trastorno que afecta a varias áreas del cerebro, tanto en las regiones corticales como las subcorticales. El concepto inicial de que el síndrome de Kleine Levin es meramente un trastorno del hipotálamo ya no se encuentra más respaldado a la luz de esta evidencia actual. Además, varios estudios han demostrado que el déficit puede persistir mucho después de concluido el período sintomático, lo cual conduce a una disminución neuropsicológica a largo plazo.

Análisis neuropsicológico

Los déficits en la memoria de trabajo que los pacientes reciben frecuentemente durante episodios pueden manifestarse como una disminución en el recuerdo verbal y visual, inmediato y diferido.¹⁵ Estos déficits se han cuantificado en estudios que utilizan la Escala de memoria de Wechsler en la cual, normalmente, los pacientes con síndrome de Kleine Levin obtienen malos resultados.³⁵ Estos deterioros en la memoria pueden persistir mucho después de la resolución de un episodio, incluso después de percibida la resolución del trastorno mismo. En un paciente con hipoperfusión frontotemporal asimétrica, como se demostró en la exploración mediante tomografía computarizada de emisión monofotónica realizada durante un episodio, los déficits en la memoria verbal y visual a corto plazo se presentaron 6 años después de su período sintomático final.³⁵ En esta serie particular de pacientes, la duración de la enfermedad osciló en los 2,5 a 9 años. La Tabla 5 repasa las pruebas complementarias en el síndrome de Kleine Levin.

Autopsia

Existen pocos casos de autopsias comunicadas en la bibliografía. Se observaron infiltrados inflamatorios en el hipotálamo en dos pacientes^{36,37} y en el tálamo en dos pacientes.^{36,38} Un paciente demostró solamente una hipopigmentación leve de la sustancia negra.³⁹

Tabla 5 Pruebas complementarias en el síndrome de Kleine Levin

- Electroencefalografía (EEG): enlentecimiento generalizado en hasta el 70% de los casos durante los episodios.
- Polisomnografía (PSG): generalmente normal; si se realiza al comienzo de un episodio, se puede observar una disminución en la onda lenta del sueño; si se realiza a fines de un episodio, se puede observar una disminución en la fase del sueño de movimientos rápidos oculares (REM).
- Tests de latencia múltiple de sueño (MLST): generalmente normal.
- Análisis de sangre de rutina, incluidos marcadores inflamatorios: normal.
- Punción lumbar: recuento celular, proteínas y glucosa normal. La hipocretina en el líquido cefalorraquídeo puede ser más baja durante los episodios, sin embargo aún dentro del rango normal.
- Imagen por resonancia magnética (IRM): normal.
- Tomografía computarizada de emisión monofotónica: hipoperfusión en el tálamo, hipotálamo, lóbulos temporales, lóbulos frontales parasagittales y orbitofrontales y, con menos frecuencia, los ganglios basales y las regiones occipitales. La hipoperfusión puede persistir en el lóbulo temporal mesial, en el lóbulo frontal y en los ganglios basales durante los períodos asintomáticos.
- Pruebas neuropsicológicas: disminución de la memoria de trabajo durante los episodios. Los déficits persisten en el recuerdo verbal y visual, inmediato y diferido en algunos individuos.

Tratamiento

No se ha demostrado de manera convincente que ningún medicamento sea eficaz para el tratamiento del síndrome de Kleine Levin. A menos que los episodios sean particularmente

severos, el mejor tratamiento es de apoyo. Educar a los padres y abstenerse de un tratamiento agresivo es, generalmente, la recomendación elegida. Se le debe permitir al paciente descansar en el domicilio, en un entorno seguro y cómodo. Las actividades laborales y estudiantiles deben posponerse o adaptarse hasta que los síntomas se hayan resuelto. No se le debe permitir al paciente deambular sin supervisión, manejar un vehículo o manipular maquinaria pesada. Los síntomas de depresión o ansiedad deben monitorearse de cerca y, de estar presentes, tratarse.

Los estimulantes pueden ser beneficiosos para el tratamiento sintomático si se utilizan temprano en el ciclo sintomático. Se ha informado que el modafinilo (Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Fraser, PA, EE.UU.) mejora los síntomas en algunos informes.^{19,40,41} Cabe destacar que, si bien los estimulantes pueden reducir la duración del período sintomático, no reducen el índice de recurrencia. Además, existen algunos informes de agitación paradójica inducida por los estimulantes.⁴² Si esto sucede, es más probable que suceda si el medicamento se toma hacia fines de un episodio, cuando los pacientes están menos apáticos y se agitan con mayor facilidad. Los antipsicóticos, tales como la risperidona, se han administrado para síntomas psicóticos prolongados.^{8,17} Pueden administrarse benzodiazepinas para tratar la ansiedad. En una serie, se ha informado la amantadina con un efecto como de agente profiláctico, con interrupción de los episodios en el 42% de los pacientes cuando se la administraba el primer día de los síntomas.⁸

También se ha propuesto al litio como agente preventivo;⁴³ no obstante, se carece de evidencia de calidad. A menudo, es difícil excluir la depresión en las poblaciones de pacientes examinadas y los resultados de estos estudios deberían interpretarse con prudencia. Cabe destacar que solamente el litio tuvo un índice de respuesta informado significativamente más alto que la abstención médica (cociente de posibilidades =3,8; P=0,02).¹⁷ Por otro lado, el grupo de Taiwan ha probado con el litio a largo plazo en su población de adolescentes y no pudieron obtener un índice de recurrencia reducido o controlado en un seguimiento a 2 años (YS Huang, comunicación personal, agosto de 2013).

Otros estabilizadores del estado de ánimo y antiepilépticos estudiados han incluido ácido valpróico,⁴⁴ carbamazepina,⁴⁵ fenitoína, gabapentina,⁴⁶ y lamotrigina. Ninguno de ellos ha demostrado un beneficio importante coherente. Los antidepresivos, incluidos los tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores de la recaptación de la norepinefrina no han demostrado tener ningún efecto preventivo tampoco. Se informó que un paciente con síntomas resistentes al tratamiento mostró una respuesta favorable al oxibato de sodio.⁴⁷

Cabe manifestar que ninguno de los ensayos farmacológicos han estado controlados por placebo o han sido doble ciego. De hecho, esto ha llevado a que los autores de una revisión Cochrane reciente se abstuvieran de recomendar cualquier medicamento utilizado en el tratamiento del síndrome de Kleine Levin.⁴⁸ De 257

estudios identificados inicialmente, 31 contaban con el potencial para ser incluidos. A fin de cuentas, ninguno de estos estudios cumplió con los criterios de elegibilidad para su inclusión. La Tabla 6 enumera algunas de las opciones de tratamiento analizadas.

Resumen y orientaciones futuras

El síndrome de Kleine Levin es una hipersomnia periódica fascinante cuya etiología queda por esclarecerse. Los síntomas clave incluyen hipersomnia y disminución cognitiva. La triada típica de hipersomnia, hiperfagia e hipersexualidad no siempre se presenta. La despersonalización es un componente destacado.

A pesar de que se ha indicado la presencia de un mecanismo autoinmune, existen factores heterogéneos posibles en juego en ciertos individuos susceptibles. Cuando se combina con un evento desencadenante, tal como una infección menor, surge una encefalopatía multifocal transitoria. Se ha propuesto que tal evento desencadenante puede conducir a una permeabilidad transitoria de la barrera hematoencefálica, predisponiendo así a que estos individuos presenten eventos recurrentes. Un modelo en animales aportaría mucho al entendimiento de la patofisiología subyacente. Esto debe desarrollarse aún y debe considerarse en investigaciones futuras.

Aunque se han identificado varios casos familiares, hasta la fecha los estudios genéticos no han sido reveladores. La asociación con un genotipo de antígenos leucocitarios humanos no se ha demostrado de manera coherente. Deberían considerarse los estudios de mapeo de modelos genómicos y los análisis de ligamiento con casos familiares conocidos con miras de investigar una posible base genética para esta enfermedad.

Tabla 6 Tratamiento del síndrome de Kleine Levin

A. Apoyo

1. Permita que el paciente descanse en el domicilio bajo supervisión en un entorno cómodo y seguro.
2. Posponga o ajuste las actividades escolares o laborales para satisfacer los largos períodos de sueño.
3. No permita que el paciente deambule sin supervisión, que conduzca un auto o que manipule maquinaria pesada.
4. Monitoree en busca de síntomas de depresión o ansiedad.
5. Entre episodio y episodio, mantenga cronogramas coherentes de sueño-vigilia.

B. Medicamentos

1. Considere la administración de amantadina si el paciente se presenta en estadios tempranos de un episodio.
2. Considere la administración de modafinilo para la somnolencia excesiva durante el día en el período sintomático temprano.
3. Considere un antidepresivo con cursos a corto plazo, un estabilizador del estado de ánimo, ansiolíticos o antipsicóticos para los síntomas psiquiátricos.

Nota: Modafinil, Teva Pharmaceuticals Industries Ltd., Fraser, PA, EE.UU.

El síndrome de Kleine Levin, aunque raro, a menudo es mal diagnosticado o no se lo reconoce, y debería considerarse en cualquier adolescente que presente episodios recurrentes de hipersomnia concurrente con cambios cognitivos, despersonalización o desinhibición. Deberá descartarse una

depresión atípica y el consumo de sustancias antes de considerar un diagnóstico del síndrome de Kleine Levin. Generalmente, el tratamiento es de apoyo, aunque ciertos medicamentos estimulantes, tal como el modafinilo, pueden ayudar a aliviar los síntomas si se utilizan tempranamente en el período sintomático. A pesar de que tradicionalmente se piensa que las insuficiencias se resuelven entre episodio y episodio, estudios por imágenes estructurales y análisis neuropsicológicos a largo plazo en pacientes seleccionados han cuestionado más este concepto. Esto sugiere que el síndrome de Kleine Levin no es tan benigno como se consideraba anteriormente. Se necesitan más estudios de seguimiento a largo plazo, con un énfasis especial en la disminución neuropsicológica residual y en los factores de riesgo involucrados en estos pacientes.

Descargo de responsabilidad

Los autores no informaron conflicto de interés alguno en el presente trabajo.

Referencias

- Critchley M, Hoffman H. The syndrome of periodic somnolence and morbid hunger (Kleine-Levin syndrome). *Br Med J*. 1942;1: 137–139.
- American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual*. 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
- Frenette E, Kushida CA. Primary hypersomnias of central origin. *Semin Neurol*. 2009;29(4):354–367.
- Billiard M, Jaussent I, Dauvilliers Y, Besset A. Recurrent hypersomnias: a review of 339 cases. *Sleep Med Rev*. 2011;15:247–257.
- Arnulf I, Rico TJ, Mignot E. Diagnosis, disease course, and management of patients with Kleine-Levin syndrome. *Lancet Neurol*. 2012;11(10):918-928.
- Ueno T, Fukuhara A, Ikegami A, Ohishi F, Kume K. Monozygotic twins concordant for Kleine-Levin syndrome. *BMC Neurol*. 2012;12:31.
- Peraita-Adrados R, Vicario JL, Tafti M, García de León M, Billiard M. Monozygotic twins affected with Kleine-Levin syndrome. *Sleep*. 2012;35(5):595-596.
- Arnulf I, Lin L, Gadath N, et al. Kleine-Levin syndrome: a systematic study of 108 patients. *Ann Neurol*. 2008;63:482–493.
- Ugoljew A, Kurella B, Nickel B. [Sleep polygraphic studies as an objective method for assessing the therapeutic result in a case of periodic hypersomnia (Kleine-Levin syndrome)]. *Nervenarzt*. 1991;62(5):292-297. German.
- Huang YS, Guilleminault C, Lin KL, Hwang FM, Liu FY, Kung YP. Relationship between Kleine-Levin syndrome and upper respiratory infection in Taiwan. *Sleep*. 2012;35(1):123-129.
- Billiard M, Podesta C. Recurrent hypersomnia following traumatic brain injury. *Sleep Med*. 2013;14(5):462-465.
- Pike M, Stores G. Klein-Levin syndrome: A cause of diagnostic confusion. *Arch Dis Child*. 1994;71:355-357.
- Ferguson BG. Kleine-Levin syndrome: a case report. *J Child Psychol Psychiatry*. 1986;27(2):275-278.
- Landtblom AM, Dige N, Schwerdt K, Säfström P, Granérus G. Short-term memory dysfunction in Kleine-Levin syndrome. *Acta Neurol Scand*. 2003;108:363-367.
- Körtner K, Hansen ML, Danker-Hopfe H, Neuhaus AH, Jockers-Scherübl MC. Persistent deficits of visual recall in Kleine-Levin syndrome. *J Clin Neurosci*. 2011;18:439-440.
- Hegarty A, Merriam AE. Autonomic events in Kleine-Levin syndrome. *Am J Psychiatry*. 1990;147:951-952.
- Arnulf I, Zeitzer JM, File J, Farber N, Mignot E. Kleine-Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in the literature. *Brain*. 2005;128:2763-2776.
- Billard M, Guilleminault C, Dement WC. A menstruation-linked periodic hypersomnia: Kleine-Levin syndrome or new clinical entity. *Neurology*. 1975;25:436-443.
- Dauvilliers Y, Mayer G, Lecendreux M, et al. Kleine-Levin syndrome: an autoimmune hypothesis based on clinical and genetic analyses. *Neurology*. 2002;59:1739-1745.
- Papacostas SS, Hadjivasilis V. The Kleine-Levin syndrome. Report of a case and review of the literature. *Eur Psychiatry*. 2000;15(4): 231-235.
- Huang YS, Lin YH, Guilleminault C. Polysomnography in Kleine-Levin syndrome. *Neurology*. 2008;70:795-801.
- Dauvilliers Y, Baumann CR, Carlander B, et al. CSF hypocretin-1 levels in narcolepsy, Kleine-Levin syndrome, and other hypersomnias and neurological conditions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(12): 1667-1673.
- Qinghua L. CSF hypocretin levels in patients with Kleine-Levin syndrome: Proceedings of the 5th World Congress on Sleep Medicine, Valencia, Spain, September 28–October 2, 2013. In Press 2013.
- Shi YT, Tang BS, Jiang H. Kleine-Levin syndrome with brain atrophy. *J Clin Neurosci*. 2013;20(7):1027-1028.
- Huang YS, Guilleminault C, Kao PF, Liu FY. SPECT findings in the Kleine-Levin syndrome. *Sleep*. 2005; 28(8):955-960.
- Haba-Rubio J, Prior JO, Guedj E, Tafti M, Heinzer R, Rossetti AO. Kleine-Levin syndrome: functional imaging correlates of hypersomnia and behavioral symptoms. *Neurology*. 2012;79(18):1927-1929.
- Hong SB, Joo EY, Tae WS, Lee J, Han SJ, Lee HW. Episodic diencephalic hypoperfusion in Kleine-Levin syndrome. *Sleep*. 2006;29(8): 1091-1093.
- Lo YC, Chou YH, Yu HY. PET finding in Kleine-Levin syndrome. *Sleep Med*. 2012;13(6):771-772.
- Hoexter MQ, Shih MC, Felício AC, Tufik S, Bressan RA. Greater reduction of striatal dopamine transporter availability during the symptomatic than asymptomatic phase of Kleine-Levin syndrome. *Sleep Med*. 2010;11(9):959.
- Landtblom AM, Dige N, Schwerdt K, Säfström P, Granérus G. A case of Kleine-Levin syndrome examined with SPECT and neuropsychological testing. *Acta Neurol Scand*. 2002;105(4):318-321.
- Landtblom AM, Dige N, Schwerdt K, Säfström P, Granérus G. Short-term memory dysfunction in Kleine-Levin syndrome. *Acta Neurol Scand*. 2003;108(5):363–367.
- Vigren P, Tisell A, Engström M, et al. Low Thalamic NAA-Concentration Corresponds to Strong Neural Activation in Working Memory in Kleine-Levin Syndrome. *PLoS One*. 2013;8(2):e56279.
- Engström M, Landtblom AM, Karlsson T. Brain and effort: brain activation and effort-related working memory in healthy participants and patients with working memory deficits. *Front Hum Neurosci*. 2013;7: 140.

34. Lim J, Choo WC, Chee MW. Reproducibility of changes in behaviour and fMRI activation associated with sleep deprivation in a working memory task. *Sleep*. 2007;30(1):61-70.
35. Sagar RS, Khandelwal SK, Gupta S. Interepisodic morbidity in Kleine-Levin syndrome. *Br J Psychiatry*. 1990;157:139-141.
36. Fenzi F, Simonati A, Crosato F, Ghersini L, Rizzuto N. Clinical features of Kleine-Levin syndrome with localized encephalitis. *Neuropediatrics*. 1993;24(5):292-295.
37. Takrani LB, Cronin D. Kleine-Levin syndrome in a female patient. *Can Psychiatr Assoc J*. 1976;21(5):315-318.
38. Carpenter S, Yassa R, Ochs R. A pathologic basis for Kleine-Levin syndrome. *Arch Neurol*. 1982;39(1):25-28.
39. Koerber RK, Torkelson R, Haven G, Donaldson J, Cohen SM, Case M. Increased cerebrospinal fluid 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid in Kleine-Levin syndrome. *Neurology*. 1984;34(12):1597-1600.
40. Aggarwal A, Garg A, Jiloha RC. Kleine-Levin syndrome in an adolescent female and response to modafinil. *Ann Indian Acad Neurol*. 2011;14(1):50-52.
41. Huang YS, Lakkis C, Guilleminault C. Kleine-Levin syndrome: current status. *Med Clin North Am*. 2010;94(3):557-562.
42. Mignot, EJ. A Practical Guide to the Therapy of Narcolepsy and Hyper-somnia Syndromes. *Neurotherapeutics*. 2012;9:739-752.
43. Muratori F, Bertini N, Masi G. Efficacy of lithium treatment in Kleine-Levin syndrome. *Eur Psychiatry*. 2002;17(4):232-233.
44. Crumley FE. Valproic acid for Kleine-Levin syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(7):868-869.
45. Mukaddes NM, Kora ME, Bilge S. Carbamazepine for Kleine-Levin syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(7):791-792.
46. Itokawa K, Fukui M, Ninomiya M, et al. Gabapentin for Kleine-Levin Syndrome. *Intern Med*. 2009;48(13):1183-1185.
47. Ortega-Albás JJ, Díaz JR, López-Bernabé R, Vera JF, Alós M, Serrano AL. Treatment of Kleine-Levin syndrome with sodium oxybate. *Sleep Med*. 2011;12(7):730.
48. Oliveira MM, Conti C, Saconato H, Fernandes do Prado G. Pharmacological treatment for Kleine-Levin syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD006685.

Nature and Science of Sleep

Dovepress

Divulgue su trabajo en esta publicación

Nature and Science of Sleep es una publicación internacional, de acceso abierto y revisada por colegas que cubre todos los aspectos de la ciencia del sueño y la medicina del sueño, incluidas la neurofisiología y las funciones del sueño, la genética del sueño, el sueño y la sociedad, los ritmos biológicos, el sueño, los trastornos del sueño y las terapias y las estrategias para optimizar el sueño saludable.

Presente su manuscrito aquí: <http://www.dovepress.com/nature-and-science-of-sleep-journal>

La publicación le da la bienvenida a investigaciones originales, estudios epidemiológicos y clínicos, revisiones y evaluaciones, informes de casos e informes extendidos. El sistema de administración de manuscritos es completamente en línea e incluye un sistema muy rápido y claro revisado por colegas, el cual es muy fácil de usar. Visite <http://www.dovepress.com/testimonials.phpt> o lea citas reales de autores publicados.