

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Síndrome de Kleine Levin: una revisión sistemática de 186 casos en la bibliografía

I. Arnulf,<sup>1,4</sup> J. M. Zeitzer,<sup>1</sup> J. File,<sup>1</sup> N. Farber<sup>3</sup> y E. Mignot<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Stanford University Center for Narcolepsy, <sup>2</sup>Howard Hughes Medical Institute, Palo Alto, CA, <sup>3</sup>Kleine-Levin Syndrome Foundation, Boston, MA, EE.UU. y <sup>4</sup>Fédération des Pathologies du Sommeil, Hôpital Pitié-Salpêtrière, París, Francia

Correspondencia: I. Arnulf, Fédération des Pathologies du Sommeil, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 París, Francia  
Correo electrónico: isabelle.arnulf@psl.ap-hop-paris.fr

El síndrome de Kleine Levin (KLS, por su sigla en inglés) es un trastorno raro con síntomas que incluyen hipersomnias periódicas, alteraciones cognitivas y conductuales. Se carece de una serie extensa de pacientes. Para poder informar acerca de diversos síntomas del KLS, identificar factores de riesgo y analizar la respuesta al tratamiento, realizamos una revisión sistemática de 195 artículos, escritos en idioma inglés y en otros idiomas, disponibles en Medline con fechas desde 1962 a 2004. Se excluyeron los casos duplicados o dudosos, series de casos sin detalles individuales y revisiones (n=56 artículos). Además, se recopilamos los detalles de 186 pacientes de 139 artículos. Se descubrieron los casos de KLS primario (n=168) mayormente en hombres (68%) y aparecieron esporádicamente en todo el mundo. La edad mediana de aparición fue 15 años (rango 4–82 años, 81% durante la segunda década) y el síndrome duró 8 años, con siete episodios de 10 días, con reapariciones cada 3,5 meses (valores medianos) con la presencia de la enfermedad más duradera en mujeres y en pacientes con episodios menos frecuentes durante el primer año. La provocaban con mayor frecuencia las infecciones (38,2%), traumas en la cabeza (9%) o consumo de alcohol (5,4%). Los síntomas comunes eran hipersomnias (100%), cambios cognitivos (96%, incluida una sensación específica de despersonalización), alteraciones en el apetito (80%), hipersexualidad (43%), compulsiones (29%) y estado depresivo (48%). En 75 pacientes tratados (213 ensayos), la somnolencia disminuyó con la administración de estimulantes (principalmente anfetaminas) en el 40% de los casos, mientras que los neurolépticos y antidepresivos brindaron beneficios escasos. Solamente el litio (excepto la carbamazepina u otros antiepilépticos) obtuvo una respuesta informada más alta (41%) para detener las recaídas en comparación con la abstención médica (19%). Los pacientes con KLS secundario (n=18) eran mayores y presentaban episodios más extensos y frecuentes, pero tenían síntomas clínicos y respuestas al tratamiento similares a las de los casos primarios. En conclusión, el KLS es una enfermedad única que puede ser más severa en personas de sexo femenino y en casos secundarios.

**Palabras clave:** hipersexualidad; hipersomnias; síndrome de Kleine Levin; megafagia; periódico; recurrente

**Abreviaturas:** KLS = Síndrome de Kleine Levin; sueño REM = sueño de movimientos rápidos oculares

Recibido el 9 de abril, 2005. Revisado el 14 de julio, 2005. Aceptado el 19 de julio, 2005

## Introducción

El síndrome de Kleine Levin (KLS) es una enfermedad rara caracterizada por episodios recurrentes de hipersomnias y, en diversos grados, alteraciones cognitivas y conductuales, comportamiento alimentario compulsivo e hipersexualidad (American Academy of Sleep Medicine, 2005). Esta enfermedad afecta, predominantemente, a adolescentes de sexo masculino. A pesar de que no hay estudios basados en la población que informen sobre la prevalencia del KLS disponibles, se lo considera como una enfermedad excepcionalmente rara.

Lo que aparenta ser el primer caso de KLS fue informado por Briere de Boismont en 1862. Cabe destacar que este caso sucedió varias décadas previas a la epidemia de encefalitis letárgica de 1916–

1927. Willi Kleine fue el primero en recopilar e informar varios casos de hipersomnias recurrentes en Frankfurt en el año 1925 (Kleine, 1925). Max Levin (1929, 1936) resaltó la asociación de la somnolencia periódica con el hambre patológico en 1929 y 1936. Critchley (1962), revisó 15 casos publicados anteriormente, agregó 11 de sus propios casos, infantes de marina notablemente jóvenes en la Marina Real Británica en donde él prestó servicio durante la Segunda Guerra Mundial (Critchley y Hoffman, 1942) y bautizó con el epónimo a la enfermedad, 'síndrome de Kleine Levin'. Señaló la predominancia masculina, la aparición durante la adolescencia, la naturaleza compulsiva más que bulímica del trastorno alimenticio y la tendencia de la enfermedad a desaparecer espontáneamente.

Se han publicado numerosos informes de casos del KLS desde entonces, los cuales especulan con el motivo aún desconocido de esta afección. Los psiquiatras detectaron de forma temprana que el KLS reaparece cuando lo hace la depresión endógena; y que los medicamentos estabilizadores del estado anímico benefician a los pacientes esporádicamente. Además, algunos pacientes aparentan estar deprimidos durante los episodios y temporalmente hipomaniacos tras la recuperación. Las hipótesis psicoanalíticas y psicodinámicas sobre el KLS surgieron en los setenta (Markman, 1967; Miller, 1970; Schlierf, 1975). Las llamativas características clínicas de la enfermedad, informes seleccionados de la neuropatología definida en casos post mortem y la alta frecuencia de las infecciones en la aparición de la enfermedad condujeron a una hipótesis más orgánica, en especial la posibilidad de una encefalitis viral o autoinmune post-infecciosa con un impacto principal en el hipotálamo. A favor de la autoinmunidad, un grupo europeo ha identificado recientemente al subtipo DQB1\*02 del antígeno leucocitario humano (HLA, por su sigla en inglés) como posiblemente asociado con la enfermedad (Dauvilliers et al., 2002).

Solamente una cantidad limitada de revisiones se han publicado sobre el KLS (Smolik y Roth, 1988; Lemire, 1993; Billiard y Carlander, 1998) y estos artículos no han analizado sistemáticamente todos los datos disponibles. Más bien, estas publicaciones solamente incluían una cantidad limitada de pacientes o revisaba un subgrupo de publicaciones disponibles en idiomas seleccionados, en especial en checo, inglés y francés. Hemos emprendido una revisión detallada y sistemática de todos los casos publicados, descritos ampliamente desde 1962 con el objetivo de caracterizar mejor el espectro de la enfermedad, los factores de riesgo y posibles tratamientos.

## Métodos

### Búsquedas bibliográficas

Se realizó una búsqueda en Medline el día 7 de diciembre de 2004 mediante el uso de las frases 'Kleine Levin', 'síndrome de Kleine Levin' e 'hipersomnia periódica'. La búsqueda se limitó al período 1962–2004 y generó un total de 195 artículos. Los artículos que no se encontraban en idioma inglés se tradujeron sistemáticamente. Una selección inicial eliminó 41 artículos que informaban casos publicados dos veces (incluidos revisiones y puntos de vista), casos que no cumplían con los criterios diagnósticos de la ICSD para la hipersomnia recurrente (Lamote de Grignon y Fernandez Alvarez, 1967; Smirne et al., 1970; Plasse et al., 1982; Zeitlhofer et al., 1982; Cuetter, 1985; Menkes, 1992; Muller et al., 1998; Sethi y Bhargava, 2002), o que presentaban a la hipersomnia o hiperfagia en un contexto de episodios depresivos recurrentes (Cante y Marocchino, 1970). También se eliminaron los casos de hipersomnia relacionada con la menstruación (Billiard et al., 1975; Lenz, 1980; Papy et al., 1982; Sachs et al., 1982). No se incluyeron los resúmenes de congresos científicos. Por último, no se incluyó la gran y reciente serie de 30 pacientes de Dauvilliers et al. (2002) y la de 34 pacientes de Gadoth et al. (2001) por una posible superposición con otros casos publicados y datos clínicos individuales insuficientes. Revisamos minuciosamente los 148 artículos remanentes que informan acerca de 186 casos 'verdaderos' y detallados del KLS. Se publica una lista de casos y referencias incluidas como material complementario en <http://brain.oxfordjournals.org>.

### Datos recopilados

Se informó una media de cuatro casos/año nuevos a lo largo del período de revisión de 40 años, con una tendencia al aumento de los valores en los últimos años: en los 1970 (2,7/año), 1980 (3,5/año) y 1990 (5,8/año). Se informaron casos únicos en el 84% de los

artículos, mientras que el 16% remanente informó sobre 2–16 pacientes. Se obtuvieron las siguientes variables cualitativas y cuantitativas (porcentaje de datos encontrados indicados en paréntesis) para cada caso: país de residencia (100), sexo (100), edad de aparición (99), antecedentes familiares (63) y médicos (62), indicación de desarrollo psicomotor normal o retrasado (67), duración de la enfermedad (64), duración media de los episodios de KLS en los pacientes (87), duración media del/los intervalo(s) entre episodios (92), cantidad de episodios (72), presencia y naturaleza de los eventos desencadenantes durante la aparición del KLS (61), presencia de hipersomnia (100, en al menos dos episodios), trastorno en la conducta alimentaria (93, en al menos un episodio), trastorno de la conducta sexual (93, en al menos un episodio), otros trastornos conductuales (35), disminución cognitiva (59), alucinaciones, delirios y despersonalización (55), trastornos en el estado anímico (51), irritabilidad (47). Además, recopilamos información sobre cada caso concerniente a la disfunción autonómica, mediciones de títulos virales en sangre, niveles hormonales en sangre y orina (27), mediciones en el LCR (42), características del EEG durante y después de un episodio (64), monitoreo del sueño durante (28) y después (15) de un episodio, imágenes cerebrales (45) y la indicación de los primeros (52), segundos y terceros tratamientos utilizados con los resultados. Dado el curso impredecible de la enfermedad, se consideraba como 'efectivo' a un tratamiento cuando su administración estaba seguida de un cese informado de recaídas, incluso si los autores no sabían si el cese fue espontáneo o si estaba relacionado con los fármacos.

### Estratificación y estadísticas

Clasificamos a los pacientes como casos de KLS primario o secundario, lo cual dependía de la ausencia o presencia de síntomas neurológicos previos a la aparición del KLS que persistían entre episodio y episodio. El curso medio de la enfermedad se calculó mediante el uso del análisis de la curva de supervivencia de Kaplan Meier en todos los sujetos, con 'datos censurados' en pacientes sin información concerniente a la finalización del KLS incluidos como aún afectados en el último momento de evaluación y con 'datos no censurados' en pacientes con el KLS culminado. En este análisis, se consideró como 'culminada' a la enfermedad si: (i) se volvió a evaluar al paciente y se encontró que estaba exento de episodios por al menos el doble de duración media del/los intervalo(s) entre episodio y episodio, o (ii) los últimos episodios observados se habían acortado, eran menos frecuentes y con menos hipersomnia, lo que sugiere el final de la enfermedad. La definición no descarta la posibilidad de recaídas ocasionales, aunque improbables, más adelante para algunos de estos pacientes. Se realizaron comparaciones entre los grupos mediante el uso de la prueba *t* de Student para mediciones cuantitativas y pruebas de chi cuadrado para mediciones cualitativas. Se comparó la duración de la enfermedad entre los grupos mediante el uso de la prueba de rango logarítmico. Los datos se presentan como la mediana o la media de  $\pm$  SD.

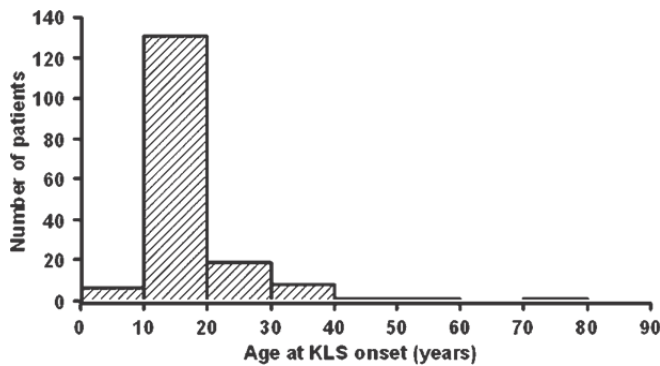
## Resultados

### Datos demográficos

De los 186 casos informados, 168 fueron primarios y 18 secundarios. Se describió a los pacientes con KLS primario en todo el mundo, en todos los continentes: 34 de América (27 en los Estados Unidos de América, 2 en Canadá, 3 en Brasil, 1 en Argentina), 75 de Europa (22 en Alemania, 12 en Gran Bretaña, 10 en Francia, 7 en Checoslovaquia, 7 en Italia, 6 en Suecia, 3 en los Países Bajos, 1 en Irlanda, 2 en España, 2 en Dinamarca, 1 en Bélgica, 1 en Croacia, 1 en Chipre, 1 en Polonia), 1 de África (Nigeria), 53 de Asia (27 en Israel, 10 en la India, 6 en Japón, 4 en Turquía, 3 en Irán, 1 en Taiwan, 1 en China, 1 en Pakistán) y 3 de Australia. La gran mayoría

(98%) de los casos fueron esporádicos, con la excepción de una familia con un hermano y una hermana afectados (Katz y Ropper, 2002), otro con un tío y un sobrino afectados (Thacore et al., 1969) y una familia con dos primos hermanos afectados y un tío con narcolepsia (Janicki et al., 2001).

Ciento quince (68,4%) pacientes eran de sexo masculino, con una proporción hombre–mujer 2:1. La edad de aparición del KLS fue  $16,9 \pm 8,5$  años, con una mediana de 15 años y un rango de 4 (Zhou, 2004) a 82 años (Badino et al., 1992). En el 81% de los casos, la aparición del KLS sucedió durante la segunda década (Fig. 1). Seis pacientes presentaron una aparición tardía (>35 años) pero, por lo demás, con los síntomas usuales (Gallinek, 1962; Yassa y Nair, 1978; Carpenter et al., 1982; Smolik y Roth, 1988; Hegarty y Merriam, 1990; Badino et al., 1992; Manni et al., 1993).



**Fig. 1** Edad de 168 pacientes en la aparición del KLS. El eje y muestra la cantidad de pacientes en cada tipo de edad.

## Factores desencadenantes e infecciones

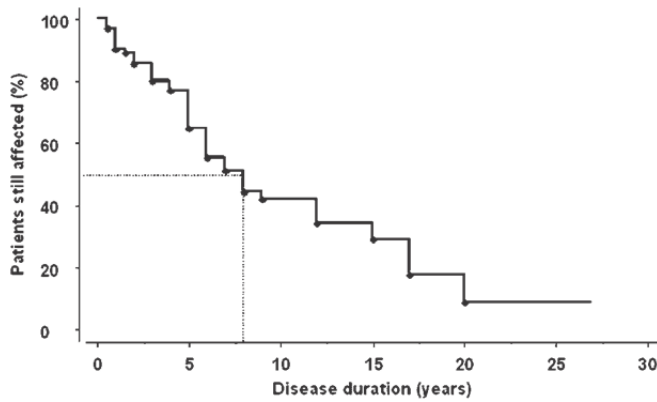
Si bien el KLS primario puede desarrollarse insidiosamente, se informó la presencia de varios factores desencadenantes enumerados en la Tabla 1 en el 61% de los pacientes. El más frecuente fue una infección trivial, como la enfermedad gripal, o una fiebre no específica (Lavie et al., 1979; Shukla et al., 1982; Reynolds et al., 1984; Jensen, 1985; Visscher et al., 1990; Sadeghu, 1999; Rosenow et al., 2000; Katz y Ropper, 2002), una infección del tracto respiratorio superior y amigdalitis (Fresco et al., 1971; Iakhno, 1980; Goldberg, 1983; Fernandez et al., 1990; Chesson et al., 1991; Manni et al., 1993; Salter y White, 1993; Pike y Stores, 1994; Crumley, 1997; Rosenow et al., 2000; Muratori et al., 2002; Poppe et al., 2003) y, menos frecuentemente, una gastroenteritis de verano (Gallinek, 1962; Lu et al., 2000; Portilla et al., 2002; Zhou, 2004) o una infección severa. Nunca se informaron infecciones urinarias u oculares. En el KLS desencadenado por una infección, los síntomas del KLS sucedieron poco (entre 3 y 5 días) después de la aparición de la fiebre. Raras veces se identificó a los agentes responsables de la primera infección e incluían al virus de Epstein Barr y el virus de la varicela-zóster (Salter y White, 1993), la gripe asiática (Garland et al., 1965), el enterovirus (Fernandez et al., 1990), la fiebre posterior a la vacuna contra la tifoidea (Smolik y Roth, 1988) y el estreptococo en el contexto de una septicemia (Gallinek, 1967) y fiebre escarlata (Smolik y Roth, 1988). Se realizaron títulos virales en suero y arrojaron resultados normales en 7 de 9 pacientes. Del mismo modo, no hubo aumentos en los recuentos de glóbulos blancos en sangre completa, excepto en un caso. Se obtuvo líquido cefalorraquídeo mediante una punción lumbar durante los episodios del KLS en 70 casos. Todas las muestras arrojaron niveles de glucosa/recuentos de glóbulos blancos normales y cultivos bacterianos negativos. La presencia de otros desencadenantes fue más rara y variable. En unos pocos casos, el primer episodio se presentó después de la primera ingesta de alcohol o marihuana, o una de gran tamaño, la noche anterior (Wilkus y Chiles, 1975; Chiles y Wilkus, 1976; Mayer et al., 1998; Janicki et al., 2001; Landtblom et al., 2002, 2003).

**Tabla 1** Factores desencadenantes informados en la aparición y después de las reapariciones del síndrome de Kleine–Levin en 168 pacientes

Evento en la aparición del KLS	Cant. de pacientes	Frecuencia en la aparición del KLS (%)	Frecuencia antes de las reapariciones del KLS (%)
No se informó ninguna	66	39	84
Infección o fiebre	72	42,8	8,9
Fiebre no especificada, fiebre gripal	42	25	
Infección del tracto respiratorio superior:	20	12	
Amigdalitis, dolor de garganta, tos			
Gastroenteritis	5	3	
Virus/bacteria identificado: Estreptococo,	5	3	
Gripe asiática, varicela y mononucleosis, enterovirus,			
fiebre posterior a la vacuna contra la tifoidea			
Alcohol o marihuana	7	4,2	0,6
Trauma en la cabeza	4	2,4	0
Privación del sueño, esfuerzo mental, estrés	5	3	0
Menstruación o lactancia	6	3,6	0,6
Misceláneo: anestesia general/local, esfuerzo físico,	6	3,6	4,8
fractura de clavícula			

Otros factores informados ocasionalmente durante la aparición del KLS fueron: trauma en la cabeza, incluido un knock-out durante el boxeo (Smolik y Roth, 1988; Will et al., 1988; Janicki et al., 2001), esfuerzo físico y sufrimiento psicológico (Kellett, 1977; Masi et al., 2000; Arias et al., 2002), cirugía con anestesia general o local (dental), lactancia y la menstruación (Lavie et al., 1981), no en la menarca ni en la hipersomnia asociada con la menstruación (Gilbert, 1964; Duffy y Davison, 1968; Papy et al., 1982; Shukla et al., 1982; Janicki et al., 2001).

Se describieron eventos que desencadenaron episodios posteriores en solamente 27 casos (Tabla 1) y contenían una proporción igualmente elevada de infecciones (fiebre, dolor de garganta o zóster antes de cada episodio en cinco pacientes). También se informaron como desencadenantes subsiguientes para los episodios la cirugía con anestesia —un caso presentó tres episodios, cada uno tras la anestesia general por cirugías dentales u ortopédicas (Turgman y Braham, 1977)— esfuerzo físico o esfuerzo mental, insolación, alcohol, desfase horario (jet lag) y un ataque de migraña hemiparética.



**Fig. 2** Duración del KLS (n=110 pacientes, 41% censurado), presentado como un análisis de Kaplan Meier. En el eje x se encuentra la duración total de la enfermedad (años), en el eje y se encuentra el porcentaje descendente acumulado de los pacientes que aún presentaban episodios del KLS. La duración mediana de la enfermedad (línea de puntos) es de 8 años.

### Duración de la enfermedad, de los episodios e intervalos entre los episodios

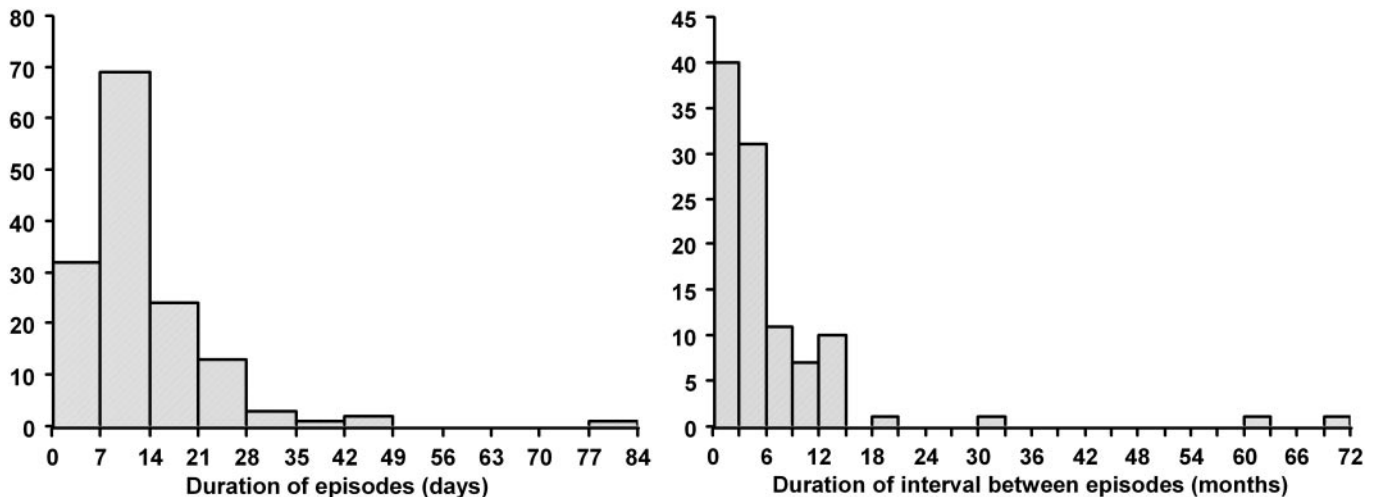
Se informó o se pudo calcular la duración del KLS primario en 110 pacientes. Osciló en 0,5 y 41 años. Mediante el uso del análisis de Kaplan Meier con el 41% de los datos censurados, el KLS como enfermedad duró una mediana de 8 años (Fig. 2). Se informó una finalización en 65 sujetos, con 39 sujetos que no tuvieron más episodios por más del doble de la duración media entre episodios y se observaron 26 sujetos en donde hubo una clara disminución de la gravedad de los síntomas y de la frecuencia de los episodios en la última visita. La mediana en los 65 casos con una finalización informada conocida fue de 4 años. La edad media al final del KLS para estos 65 casos fue de  $23 \pm 12$  años. No hubo correlación alguna entre la edad de aparición y la duración de la enfermedad ( $r=0,01$ ;  $P=0,95$ ), lo cual sugiere que no existe una finalización preferencial a una determinada, y posiblemente más madura, edad. En 33 pacientes con un final de la enfermedad descrita e informada, los episodios del KLS disminuyeron su frecuencia, duración e intensidad (hipersomnia menos pronunciada) antes de la finalización en 30 pacientes, mientras que la frecuencia disminuyó que la duración aumentó en un paciente y la frecuencia aumentó en dos pacientes.

Los 110 pacientes presentaron una mediana de siete episodios (rango: 2–130 episodios, media de 6 SD:  $12 \pm 15$  episodios). Los episodios duraron entre 2,5 y 80 días, con una mediana de 10 días y una media de  $12 \pm 9$  días (Fig. 3, panel izquierdo). La duración intermedia osciló entre los 0,5 y 72 meses, con una mediana de 3,5 meses y una media de  $6 \pm 10$  meses (Fig. 3, panel derecho).

### Síntomas del KLS

#### Hipersomnia

La hipersomnia, un síntoma clínico importante del KLS, es obligatoria para el diagnóstico, y estuvo presente en todos los casos. Cuando se lo informaba, la duración de tiempo usual durante los episodios oscilaba entre 12 y 24 h/día (media:  $18 \pm 2$  h, mediana: 18 h). En otros casos, se presentó información cualitativa como por ejemplo ‘el paciente pasó la mayor parte de la noche y del día dormido’.



**Fig. 3** Histograma de la duración de los episodios del KLS, en días (panel izquierdo), con una mediana de 10 días y de la duración del intervalo entre episodio y episodio, en meses (panel derecho), con una mediana de 3 meses.



Los síntomas prodrómicos incluyen cansancio abrumador repentino, es decir, 'sentirse con el deseo repentino de meterse a su cama', o 'reacio a levantarse en la mañana' (Prabhakaran et al., 1970). Varios autores observaron que sus pacientes permanecieron con la capacidad de ser despertados, levantándose espontáneamente para evacuar y comer, pero estaban irritables o agresivos cuando se los despertaba o se les impedía dormir. La necesidad de dormir era tan intensa que un adolescente de sexo masculino 'fue encontrado durmiendo bajo el porche de un vecino' (Powers y Gunderman, 1978), otro 'abandonó su salón de clases durante una lección, se acostó en el suelo del corredor y se quedó dormido' (Frank et al., 1974), mientras que un paciente adulto 'fue encontrado dormido sobre el pavimento de la calle' (Prabhakaran et al., 1970). Al final de un episodio, se observó un insomnio de corta duración en tres casos (Gallinek, 1967; Frösher et al., 1991; Russell y Grunstein, 1992). Los síntomas del sueño pasaron de ser una franca hipersomnia durante los primeros episodios a ser una fuerte fatiga acompañada por una sensación 'como si estuviera en una zona gris entre dormir y despertar' durante los episodios más tardíos. Nunca se mencionó a la cataplejía ni a la parálisis del sueño como síntomas comórbidos.

Se monitoreó el sueño durante un episodio en 40 pacientes, mediante el uso de la siesta diurna (n=5), el sueño nocturno (n=19), los tests de latencia múltiple de sueño (n=7, latencia de sueño media:  $3,6 \pm 1,1$  min.) y registros continuos de 24–72 h (n=10). El tiempo total de sueño medio fue  $445 \pm 122$  min durante la noche (etapa 1,  $6 \pm 4\%$ ; etapa 2,  $56 \pm 9\%$ ; etapa 3–4,  $19 \pm 11\%$ ; sueño REM,  $19 \pm 6\%$ ) y  $838 \pm 288$  min sobre una base de 24 hs. Normalmente, se informaba el sueño REM durante los registros de sueño diurno o los tests de latencia múltiple de sueño, con seis de 19 pacientes (21%) con un patrón parecido a la narcolepsia ( $\geq 2$  comienzo del sueño en períodos REM). En otros casos, la duración de las etapas del sueño durante el sueño diurno contenía un exceso de las etapas 1–2. Solamente dos pacientes presentaron una eficiencia del sueño nocturno moderadamente menor (Reynolds et al., 1980; Gadoth et al., 1987) pero no se los monitoreó durante el día. También se observaron anomalías raras del sueño, tales como ausencia del sueño REM en un paciente (Striano et al., 1986), ausencia de la onda lenta del sueño en un paciente (Reynolds et al., 1980) y la interrupción recurrente de la etapa 2 a causa de miedos y de los movimientos estereotípicos en un paciente (Striano et al., 1986). Los resultados medios de los registros polisomnográficos en 29 sujetos fueron similares y no estadísticamente diferentes de aquellos informados en muestras similares independientes (Gadoth et al., 2001; Dauvilliers et al., 2002).

### Alteraciones cognitivas

Casi todos los pacientes presentaron alteraciones cognitivas, tales como, confusión, defectos en la concentración, memoria y atención. Las mismas eran evidentes cuando se los entrevistaba durante los episodios (como respuestas anormales a las preguntas) o se las comunicaban en entrevistas posteriores, como recuerdos del episodio previo (Tabla 2).

Se informó una anomalía en el habla en dos tercios de los casos. Ésta incluía: estar mudos (n=5), carencia de habla espontánea (n=6), uno de monosílabos u oraciones cortas con vocabulario limitado (n=9), presencia de lenguaje mal articulado, confuso, incoherente (n=6), o anidado (n=1) estereotipado, lentitud para hablar y comprender (n=13), perseverancias verbales (como responder con el tiempo a cada pregunta) o repetir las preguntas (n=4). Raras veces se utilizaron pruebas formales cognitivas y de memoria, y cuando se las realizó, su validez resultaba cuestionable en sujetos que no colaboraban, irritables, somnolientos y desatentos (Malhotra et al., 1997; Landtblom et al., 2002, 2003).

**Tabla 2** Frecuencia de síntomas durante los episodios del Síndrome de Kleine Levin

Síntomas	Pacientes con el síntoma /total	Porcentaje
Hipersomnia	168/168	100
Trastornos cognitivos	98/102	96
Anomalía en el habla	35/58	60
Confusión	24/47	51
Amnesia	24/50	48
Despersonalización	22/93	24
Alucinaciones	13/93	14
Delirios	15/93	16
Trastornos conductuales de alimentación	125/157	80
Megafagia	97/125	78
Avidez de dulces	15/125	12
Incremento consumo de bebida	10/125	8
Atracones	7/125	6
Disminución de apetito	6/125	5
Comportamiento de utilización de alimentos	5/125	4
Depresión	41/86	48
Irritabilidad	79/86	92
Otros trastornos conductuales		
Hipersexualidad	67/155	43
Compulsiones por cantar, escribir, pasearse	17/59	29

En un informe se determinó que un adolescente tuvo un coeficiente intelectual de 66 durante un episodio y posteriormente de 88 (Fresco et al., 1971). Este estado de 'viscosidad/lentitud' mental fue descrito cualitativamente por algunos pacientes como una 'lucha para seguir una línea de pensamiento' (Chesson et al., 1991) lo cual requiere 'demasiada energía para pensar apresuradamente' aunque 'todo ocurra rápido' (Crumley, 1997). Una joven de 13 años descubrió que varios estímulos simultáneos eran 'abrumadores', mientras que su hermano comparó su manera de pensar durante un episodio con 'un TV de un solo canal frente a un TV con 100 canales entre los episodios' (Katz y Ropper, 2002). Además, un joven de 16 años no sabía cómo comer filetes con cubiertos (Rosenow et al., 2000), lo cual indica una apraxia. Muchos pacientes informaron tener amnesia de los eventos que sucedieron durante un ataque. Entre los episodios, se describió al 96,4% de los pacientes como completamente normales. No obstante, en unos pocos casos (8/168), los pacientes presentaron deterioro académico y una leve disfunción de la memoria perdurable entre los episodios (Fresco et al., 1971; Sagar et al., 1990; Masi et al., 2000). También se comunicó la posibilidad de una disfunción residual tras la finalización del KLS en tres casos (Smolik y Roth, 1988; Landtblom et al., 2003).

### Despersonalización, alucinación y delirio

La mayoría de los pacientes informaron una sensación de irrealidad (el entorno parece estar mal, distorsionado o irreal, como en un sueño) o de pensamiento desconectado durante los episodios y sentían que era el síntoma más específico del síndrome (Tabla 2). Cinco pacientes que debatían juntos estuvieron de acuerdo en que este era el síntoma más importante y discapacitante (Landtblom et al., 2003). La alteración de la percepción se expresó cualitativamente como una sensación 'extraña', 'distante' o 'diferente' (Thacore et al., 1969; George, 1970; Papacostas, 2003). Los objetos parecían estar muy alejados y las voces distantes —la misma voz de un paciente

resultaba extraña para sí mismo (Kellett, 1977; Mayer *et al.*, 1998; Masi *et al.*, 2000)— con una ‘percepción desagradable, bizarra y equivocada’, ‘con un sentido traumatizante del entorno’ (Katz y Ropper, 2002) o ‘con la sensación casi de estar en un sueño’ (Green y Cracco, 1970; Mukaddes *et al.*, 1999a). Este sentimiento también comprendió la despersonalización, angustia, una sensación de separación entre la mente y el cuerpo (Mukaddes *et al.*, 1999a) y ‘un sentido persistente de irrealidad y desconexión’ del entorno, como estar ‘bajo el agua’ (Katz y Ropper, 2002). Otros cambios más inusuales incluyen visión borrosa y mirada ‘apagada’ o ‘vidriosa’ (Roath *et al.*, 1980).

Aparte de este sentimiento de irrealidad, algunos pacientes presentaron alucinaciones auditivas o visuales y delirios paranoicos o paranoides. Los pacientes comunicaron haber visto ‘víboras aterradoras en la TV’ (Fresco *et al.*, 1971); ‘rostros distorsionados, entre ellos a Jesús’; ‘los cadáveres de sus padres’ (Duffy y Davison, 1968). Otra joven sintió que alguien intentaba comérsela y que la estaban filmando durante la noche (Overweg, 1971). Un adolescente temía que las personas intentaran matarlo, escuchaba voces amenazantes (principalmente de noche) y llevó su cuchilla de afeitar al escritorio de la enfermera para evitar que la gente lo asesinara (Powers y Gunderman, 1978). Otro paciente creyó que su esposa intentaba envenenarlo y que los vecinos le robarían. Cambió su cerradura cinco veces y dejó de comer por temor a ser envenenado (Carpenter *et al.*, 1982).

### Trastornos conductuales de alimentación

Tres cuartos de los pacientes presentaron cambios en las conductas de alimentación durante los episodios (Tabla 2). Normalmente, la mayoría comía cantidades más abundantes de comida (megafagia). El aumento en la ingesta de alimentos osciló entre de un aumento leve a ‘tres veces la cantidad de su dieta usual’ (Shukla *et al.*, 1982) o ‘6–8 comidas por día’ (Hart, 1985) con un aumento de peso de 7–30 libras (3,2–13,6 kg). Un paciente fue hospitalizado por presentar una disnea ocasionada por un abdomen distendido, a causa de la ingesta reciente de enormes cantidades de comida (Prabhakaran *et al.*, 1970). También se presentó, de vez en cuando, una mayor ingesta de agua y jugo, pero nunca se observó esto solo. Una minoría de los pacientes (5%) sintió repulsión a la comida o comió menos durante uno o varios episodios, pero comió en exceso durante otros episodios (Kellett, 1977; Manni *et al.*, 1993; Portilla *et al.*, 2002; Poppe *et al.*, 2003). Varios autores observaron que los síntomas eran diferentes a los de la bulimia, dado que los pacientes nunca alternaban períodos de vómito autoinducido y de ayuno voluntario. Los deseos intensos de comer ciertos alimentos y la megafagia fueron los elementos más críticos. Algunos pacientes robaban alimentos en los negocios o de los platos de otros pacientes en el hospital (George, 1970; Prabhakaran *et al.*, 1970; Rosenow *et al.*, 2000), buscaban comida en los cestos de basura (Prabhakaran *et al.*, 1970) y llenaban sus bocas de comida con ambas manos (Duffy y Davison, 1968). Otros cinco pacientes (4% del grupo) fueron incapaces de contenerse de comer ante la presencia de alimentos, lo que recuerda el comportamiento general de utilización descrito en el síndrome frontal. Un paciente ‘comía cualquier cosa que estuviera a su alcance’ (Hegarty y Merriam, 1990) y a otro se le ofreció ‘varias segundas porciones poco después de que había ingerido su comida regular, que también se la había terminado’ (Elian, 1968). Dos pacientes ‘agarraban cualquier alimento que estuviera a la vista’ (Sagar *et al.*, 1990) mientras que otro ‘comía mecánicamente, terminándose cualquier cantidad que se le diera’ (Katz y Ropper, 2002). Los deseos intensos de comer ciertos alimentos apuntaban específicamente a los dulces; los pacientes le agregaban ocho cucharaditas de azúcar al cereal (Chiles y Wilkus, 1976), comían ‘seis tazones de postre, seis barras

de chocolate de manera semiautomática’ (Russell y Grunstein, 1992) o bebían varias botellas por día de chocolate puro o de jarabe de zarzamora (Garland *et al.*, 1965; Haberland y Weissman, 1968). Resulta interesante saber que algunos pacientes comían cosas que habían rechazado antes, como es el caso de una joven turca que comía cáscara de sandía (Mukaddes *et al.*, 1999a) o una vegetariana de la india que comía comida no vegetariana (Shukla *et al.*, 1982).

### Trastornos en el estado anímico e irritabilidad

La mitad de los pacientes presentó un estado depresivo durante los episodios (Tabla 2). El quince por ciento de los pacientes informó tener pensamientos suicidas y dos pacientes intentaron suicidarse (Gallinek, 1962; Vlach, 1962). En la mayoría de los casos, el estado depresivo se resolvía al finalizar cada episodio, aunque en algunos casos raros persistía más. Unos pocos casos (8%) informaron haber estado hipomaniacos durante un par de días al finalizar un episodio del KLS (Reynolds *et al.*, 1980; Goldberg, 1983). Otro 8% presentó un afecto aplanado y el 7% ansiedad, dos de ellos con pánico al quedarse solos.

En contraste con la alta frecuencia de hermanos afectados en pacientes con trastornos bipolares, solamente se encontró un antecedente familiar de depresión severa en seis pacientes con KLS, alcoholismo parental en siete pacientes y esquizofrenia parental en solamente dos pacientes. La irritabilidad estuvo presente en casi todos los pacientes, especialmente cuando se les prohibía dormir, el apetito sexual o por los alimentos. Raramente, culminaba con un comportamiento agresivo aunque severo. Un niño golpeó a su abuela (Powers y Gunderman, 1978), un paciente adulto golpeó a su perro (Yassa y Nair, 1978), otro niño golpeó a su padre (Bouchard y Levasseur, 2001), un adolescente escupió en la cara a su médico (Mukaddes *et al.*, 1999b), un joven arrojó piedras y fue detenido por la policía (Prabhakaran *et al.*, 1970), mientras que otro adolescente tuvo un arrebato de ira tal en la escuela que la policía evacuó el salón de clases (Crumley, 1997).

### Hipersexualidad y otros comportamientos compulsivos

Casi la mitad de los pacientes presentaron síntomas coherentes con la hipersexualidad durante los episodios. En pacientes de sexo masculino, estos incluyen masturbación aumentada/pública, exhibicionismo, lenguaje obsceno, toqueteo de sus genitales y realizar insinuaciones sexuales indeseadas. Las insinuaciones sexuales indeseadas incluían atacar a las enfermeras del personal, a las visitantes de sexo femenino, hermanas de pacientes, hijas u otros familiares de sexo femenino y en tres casos, a otro hombre (Garland *et al.*, 1965; Fresco *et al.*, 1971; Yassa y Nair, 1978). Es interesante destacar que estos síntomas también se informaron, aunque menos frecuentemente, en mujeres (Duffy y Davison, 1968; Hart, 1985; Kesler *et al.*, 2000) y en tres prepúberes (Sagar *et al.*, 1990; Salter y White, 1993; Pike y Stores, 1994). Los niveles en plasma de las hormonas sexuales (testosterona, Hormona Luteinizante y hormona Estimuladora del Folículo) fueron normales en 14 pacientes y levemente inferiores en dos pacientes. Es curioso que no se ha descubierto un aumento en la testosterona en los pacientes con KLS durante los episodios del KLS.

Otras compulsiones que surgieron durante los episodios incluían cantar compulsiva e inapropiadamente en ocho pacientes (Garland *et al.*, 1965; Chiles y Wilkus, 1976; Ferguson, 1986; Malhotra *et al.*, 1997; Sadeghu, 1999; Muratori *et al.*, 2002), balanceo del cuerpo (Green y Cracco, 1970; Papacostas y Hadjivasilis, 2000), morderse los labios (Thacore *et al.*, 1969), escribir compulsivamente en las paredes (o en la planta del pie de dos pacientes) y sacar el papel de las paredes en otros dos pacientes (Will *et al.*, 1988; Mukaddes *et al.*,

1999b), encender y apagar continuamente las luces (Jensen, 1985), pasarse, retorcerse las manos y arrancarle el cabello (Duffy y Davison, 1968) y la compulsión de prender fuego en un paciente (Powers y Gunderman, 1978).

### Exámenes médicos y pruebas

En todos los casos de KLS primario los exámenes clínicos no presentaron nada fuera de lo común. Particularmente, cabe destacar la ausencia de signos neurológicos que indiquen una lesión focal o meningitis. Eran raros los signos de disfunción autonómica e incluían: rubefacción del rostro (Russell y Grunstein, 1992), cambios termorreguladores (Smolik y Roth, 1988), hiperventilación (Fukunishi y Hosokawa, 1989), episodios cortos de sofocos, sudoración profusa, salivación excesiva, hipertensión y taquicardia (Hegarty y Merriam, 1990), hipotensión y bradicardia (Koerber et al., 1984; Domzal-Stryga et al., 1986; Gillberg, 1987; Manni et al., 1993; Muratori et al., 2002). Un paciente falleció a causa de un paro cardiorrespiratorio tras un patrón respiratorio atáxico. No había evidencia alguna de daño neuronal en su hipotálamo.

Las pruebas médicas en los pacientes con KLS apuntaban, principalmente, a eliminar la epilepsia (EEG), a las lesiones focales (imágenes cerebrales) y a la meningitis o encefalitis (análisis del LCR) como posibles causas. Muchos, sino la mayoría, se llevaron a cabo durante los episodios.

### Análisis del líquido cefalorraquídeo

Los recuentos de glóbulos blancos en el LCR y los niveles de proteínas fueron normales en todos los pacientes, lo que descarta la meningitis infecciosa. Se realizó una inmunoelectroforesis del LCR y arrojó resultados normales en cuatro pacientes. Esto excluye la posibilidad de una secreción de bandas oligoclonales frecuentes de anticuerpos como se observó en la esclerosis múltiple, otra enfermedad neurológica remitente (Billard et al., 1978; Powers y Gunderman, 1978; Da Silveira Neto y Da Silveira, 1991; Pike y Stores, 1994). Los niveles de serotonina y un metabolito de serotonina en el LCR aumentaron (cinco veces y dos veces más los valores normales, respectivamente) en un paciente (Koerber et al., 1984) pero no en los otros cuatro pacientes, como los niveles de metabolito de dopamina y norepinefrina (Carpenter et al., 1982; Hart, 1985; Hasegawa et al., 1998; Landtblom et al., 2002). Se descubrió que los niveles de hipocretina-1 en el LCR, un péptido hipotalámico que ha demostrado ser defectuoso en la narcolepsia, estaban dentro de los rangos normales en cinco pacientes con el KLS, pero levemente más bajo (111 y 137 pmol l<sup>-1</sup>) en dos pacientes durante un episodio (Katz y Ropper, 2002; Mignot et al., 2002; Dauvilliers et al., 2003).

### Electroencefalogramas e imágenes cerebrales

Un cuarto de los pacientes obtuvo un EEG normal durante los episodios. En el 70% de los pacientes, se observó un enlentecimiento difuso inespecífico de la actividad de fondo del EEG, como la banda de la frecuencia alfa más lenta hacia 7–8 Hz. Con menor frecuencia, se presentaron ondas (delta o theta) de alta amplitud y frecuencia baja solas o en secuencia, principalmente en el área temporofrontal o bilateral temporal. Un hallazgo notable fue la ausencia ubicua de actividad epiléptica; incluso se registró un electrodo esfenoide intracerebral en algunos pacientes. Rara vez, se observaron descargas de puntas aisladas (Elian, 1968), una respuesta fotoparoxística autolimitada (Papacostas, 2003) u ondas agudas (Malhotra et al., 1997), pero no se las consideró con importancia clínica alguna.

Las imágenes por tomografía computarizada cerebral y por resonancia magnética fueron normales en todos los casos. Se tomaron imágenes funcionales que miden el flujo sanguíneo cerebral mediante tomografía de emisión monofotónica en nueve pacientes con un rango de edad de 13–27 años. El flujo sanguíneo cerebral era normal en cuatro pacientes y disminuyó en cinco pacientes. La reducción se produjo en el área temporal o temporofrontal de algún lado o de ambos (Yassa y Nair, 1978; Argentino y Sideri, 1980; Lu et al., 2000; Arias et al., 2002; Landtblom et al., 2002, 2003; Portilla et al., 2002) y en los ganglios basales (Lu et al., 2000). Se realizaron exámenes neuropatológicos (Tabla 3) tras el fallecimiento de dos pacientes con el KLS primario (Carpenter et al., 1982; Koerber et al., 1984) y de dos pacientes con el KLS secundario. La corteza se vio intacta en todos los pacientes excepto en uno (un paciente con síndrome paraneoplásico). Existieron signos intensos de encefalitis inflamatoria dentro del hipotálamo en dos pacientes, inflamación leve en un paciente y ninguna en el último paciente.

### Pruebas hormonales

Rara vez se descubrieron cambios en los niveles de la hormona pituitaria en pacientes con el KLS. Las mediciones hormonales se realizaron durante los episodios en 45 pacientes. Se consideró que el eje pituitario era 'normal' sin detalles publicados en siete casos. Los niveles plasmáticos de la hormona estimulante de la tiroides (TSH, por su sigla en inglés, 21 pacientes), del cortisol a las 8:00 hs y a las 16:00 hs (20 pacientes) y de la hormona adrenocorticotropa (ACTH, por su sigla en inglés, 4 pacientes) siempre fueron normales, mientras que los de la hormona del crecimiento (GH, por su sigla en inglés) eran normales (10 de 12 pacientes), más altos (1 de 12 pacientes, Rosenow et al., 2000) o más bajos (1 de 12 pacientes, Chesson et al., 1991). Los perfiles diurnos de secreción de la GH, melatonina, TSH y del cortisol permanecían sin cambios durante y después de los episodios en cinco de cinco pacientes (Mayer et al., 1998) lo que sugiere que los sistemas circadianos estaban básicamente intactos. Raras veces se realizaron pruebas dinámicas del funcionamiento hipotalámico (tres pacientes) y ofrecieron resultados incoherentes. La respuesta de la TSH a la hormona liberadora de tirotropina (TRH, por su sigla en inglés) y el cortisol y las respuestas a la ACTH a la estimulación hipoglucémica se eliminaron (Fernandez et al., 1990) o se mitigaron (Malhotra et al., 1997) durante un episodio y se normalizaron después en dos pacientes. Un paciente tuvo una respuesta de la GH paradójica a la TRH (Gadoth et al., 1987), mientras que otro tuvo una GH normal en respuesta a la hipoglucemia (Malhotra et al., 1997).

### Ensayos terapéuticos

En 75 pacientes, se probaron unos o varios ensayos terapéuticos, lo que constituye un total de 213 ensayos abiertos (Tabla 4). Los resultados obtenidos con estas terapias se compararon con la evolución natural, según se informó en un grupo de 26 pacientes que no recibieron el tratamiento medicamentoso. Entre los estimulantes, solamente las anfetaminas redujeron significativamente la somnolencia en los pacientes. Sin embargo, más importante aún, se ha observado que no mejoraron su comportamiento más problemático ni las alteraciones cognitivas (Gallinek, 1962). Rara vez otros estimulantes potentes fueron beneficiosos o aumentaron su hipersexualidad. En dos pacientes, el flumazenilo, un antagonista receptor de las benzodiazepinas, no pudo provocar la vigilia. Los neurolépticos (clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, haloperidol, tioridazina, clozapina y risperidona) fueron notablemente ineficaces para combatir los síntomas de despersonalización, conductuales y psicóticos.



**Tabla 3** Hallazgos neuropsicológicos en 4 casos con síndrome de Kleine Levin (KLS)

	KLS primario		KLS secundario	
	Carpenter et al., 1982	Koerber et al., 1984	Takrani et al., 1976	Fenzi et al., 1993
Signos típicos del paciente	Masculino, 46 años. Hipersomnia, megafagia, desinhibición sexual, siete ataques	Masculino, 17 años. Hipersomnia, megafagia, masturbación, varios ataques	Femenino, 50 años. Hipersomnia, megafagia, agresividad, cuatro ataques	Femenino, 6 años. Hipersomnia, megafagia, agitación, dos ataques
Signos atípicos	Aparición tardía, algunos ataques duró 3 meses	Disfunción autonómica, debilidad muscular	Aparición tardía, Carcinoma uterino	Parálisis visual hacia arriba, ptosis leve
Causa del fallecimiento	Neumonía por aspiración (por la megafagia)	Paro cardiopulmonar	Complicaciones del cáncer	Embolia pulmonar tras una fractura ósea al agitarse durante un episodio
Lesiones				
Corteza	Normal	Normal	Infiltrado temporo perivascular	Normal
Cuerpo amigdalino	Normal	Normal	Infiltrado perivascular	Normal
Tálamo (línea medial e intralaminar)	Lesiones importantes nuevas y viejas del tálamo: infiltrados abundantes de células inflamatorias, con proliferación microglial. Parches de venas con monocitos y linfocitos	Normal	Normal	Infiltrado linfo-monocito perivascular en el tálamo: focos dispersos de infiltrados celulares con proliferación nodular-microglial del parénquima
Hipotálamo	Proliferación muy leve de astrocitos subependimales en la pared del tercer ventrículo, pequeñas cantidades de parches linfocíticos en el hipotálamo lateral	Normal	Infiltrado perivascular	Infiltrado linfo-monocito perivascular infiltrado en el hipotálamo, y en el piso del tercer ventrículo
Tronco encefálico	Normal	Levemente despigmentado sustancia negra y locus cerúleo, sin cuerpos u ovillos Lewy		Nódulo microglial en la sustancia gris periacueductual y en los núcleos de los nervios oculomotores

Numerosos antidepresivos, incluidos los tricíclicos (imipramina, clomipramina, amineptina) y los medicamento que actúan sobre la serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, metisergida, trazodona) no tuvieron efecto alguno para prevenir las recaídas, excepto para un caso aislado informado de recuperación con el consumo de moclobemida, que es un inhibidor de la monoamino oxidasa (Chaudhry, 1992). La terapia electroconvulsiva, que oscilaba de 7 a 47 shocks (Gallinek, 1962; Vlach, 1962; Duffy y Davison, 1968; Chiles y Wilkus, 1976; Yassa y Nair, 1978) y la terapia por coma insulínico (Savet et al., 1986) no tuvieron efecto alguno en los síntomas del KLS (e incluso empeoró la confusión en el caso de la terapia electroconvulsiva).

Se probaron varios estabilizadores del estado anímico, como el litio y los medicamentos antiepilépticos (Tabla 4). Solamente el litio obtuvo un índice de respuesta informada significativamente más alta que la abstención médica (cociente de posibilidades=3,8; P=0,02). El litio no fue un tratamiento de último recurso, dado después de otros ensayos y, así, potencialmente probado más cerca del final natural de la enfermedad, como el orden de opción (es decir, si el litio se probaba como primera, segunda, tercera o cuarta opción terapéutica) y la cantidad de episodios que precedieron el ensayo del litio no influyó en el índice de respuesta informada (P=0,22 para el orden de opción, P=0,95 para la cantidad de episodios previos al litio). Además, se atribuyó la recuperación al litio en tres casos, con episodios del KLS que cesaron cuando se introdujo el medicamento, con recaída del KLS poco después de suspender el medicamento y con una nueva recuperación cuando se volvió a introducir el litio (Kellett, 1977; Smolik y Roth, 1988; Poppe et al., 2003). Se observó

tal patrón con la carbamazepina en un solo caso (Mukaddes et al., 1999b).

### Factores de riesgo para transcurros del KLS más extensos

Las mujeres presentaron un curso de la enfermedad más extenso que los hombres (9 ± 8,7 años frente a 5,4 ± 5,6 años; P=0,01), pese a la edad comparable de aparición del KLS (17,6 ± 8,9 años frente a 16,6 ± 8,3 años) y una ausencia de diferencias en la duración de los episodios y los intervalos exentos de síntomas. Las mujeres presentaron la misma frecuencia de megafagia y síntomas psicótico, pero una frecuencia más baja de hipersexualidad (24 frente al 51%, P=0,002) y disminución cognitiva (80 frente al 98%, P=0,004).

Los pacientes con una alta cantidad de episodios durante el primer año del KLS tuvieron una duración de la enfermedad un tanto más corta (r=-0,23; P=0,005; n=65 pacientes). En contraste, la edad de aparición del KLS, la presencia de megafagia, las alteraciones cognitivas, los signos psicóticos y la hipersexualidad no influyeron en el curso de la enfermedad. En particular, 39 pacientes con el KLS ‘hecho y derecho’ (que sufren de hipersomnia, alteraciones cognitivas, trastornos de alimentación e hipersexualidad) no tuvieron una duración diferente de la enfermedad (6,4 ± 6,6 años) al compararlos con 63 pacientes con el KLS ‘incompleto’ (6,3 ± 6,9 años, P=0,97).



**Tabla 4** Tratamientos utilizados en pacientes con el síndrome de Kleine Levin y efectos informados

Tratamiento	Cant. de pacientes	Sin efecto	Beneficio moderado	Beneficio claro	Índice de respuesta (%)	Una recaída luego finalizó	Sin más recaídas
Tratamientos de los síntomas durante un episodio							
Estimulantes (reducción de hipersomnía)	40	19	5	16	40		
Modafinil	2	2	0	0	0		
Metilfenidato	15	5	2	3	20		
Pemolina-piracetam-meclofenoxato	4	3	0	1	25		
Anfetaminas	17	2	3	12	71*		
Flumazenil	2	2	0	0	0		
Neurolépticos (despersonalización, trastornos conductuales)	28	25	0	3	11		
Tratamientos dirigidos a prevenir recaídas							
Sin tratamiento farmacológico	32	16			16	11	5
Fototerapia	3	3			0	0	0
Antidepresivos	23	21			9	0	2
Estabilizadores del estado anímico							
Litio	29	9			41*	8	12
Carbamazepina	19	14			21	1	4
Valproato, fenobarbital, fenitoína	10	7			20	1	2
Varios							
Antiviral (aciclovir i.v.)	2	2			0	0	0
Melatonina	1	0			0	1	0
Benzodiazepinas	4	4			0	0	0
Benserazida + levodopa	1	1			0	0	0
Terapia electroconvulsiva	5	5			0	0	0

\*P < 0,05 por una diferencia sin tratamiento, chi cuadrado.

## Casos con KLS secundario

### Causas

En 18 pacientes, se observaron síntomas similares a los del KLS asociados con apoplejías o hematomas cerebrales post traumatismo (n=5), enfermedades genéticas o del desarrollo (n=6), esclerosis múltiple (Testa et al., 1987), hidrocefalia (Lobzin et al., 1973), síndrome paraneoplásico en el contexto de un carcinoma de cuello uterino (Takrani y Cronin, 1976), una encefalitis autoinmune (Fenzi et al., 1993) o una encefalitis infecciosa severa (n=3). Los tipos de apoplejías informados fueron una demencia por infarto múltiple (Drake, 1987), una apoplejía isquémica talámica (McGilchrist et al., 1993) y hemorragias traumáticas del hemisferio derecho (Chiu et al., 1989; Kostic et al., 1998; Pelin et al., 2004). Las enfermedades genéticas fueron heterogéneas e incluyeron un caso de mosaicismo con el síndrome de Robert, focomelia, leve retraso mental, atrofia óptica, parálisis facial bilateral (Hasegawa et al., 1998), un caso con el síndrome de Prader-Willi (Gau et al., 1996), una enfermedad no identificada con retraso mental y síndrome piramidal bilateral (Livrea et al., 1977), otro caso complejo de consanguinidad, retraso mental, un trastorno ectodérmico (incontinencia pigmentaria), acantosis nigricans y exostosis hereditaria (Reimao y Shimizu, 1998) y el síndrome de Asperger del desarrollo en dos pacientes, uno con displasia cortical y con retinitis pigmentaria (Berthier et al., 1992). En cuanto a los tres pacientes con encefalitis infecciosa de origen desconocido, uno tuvo una meningoencefalitis viral aguda y recuentos linfocíticos altos en el LCR (Merriam, 1986) mientras que otro tuvo meningoencefalitis con secuelas neurológicas, incluidas hiposensibilidad en la parte izquierda, parálisis facial central, pérdida concéntrica de los campos visuales y espasmos faciales bilaterales (Persson et al., 1969). El KLS también se dio en un contexto de síntomas gastrointestinales en los años '30 en una mujer con episodios recurrentes de hipersomnía variable, a veces insomnio

severo y diarrea que duró por un período de más de 30 años (Wilder, 1972). El autor habló de una posible encefalitis letárgica, aunque nosotros también sospecharíamos de la presencia de la enfermedad de Whipple.

### Síntomas en el KLS secundario

Ante la comparación con los pacientes con KLS primario, los síntomas se presentaron significativamente más tarde en los pacientes con KLS secundario (Tabla 5). También presentaron tres veces la cantidad de episodios, los cuales tuvieron una duración tres veces más extensa y, por ende, la cantidad de tiempo en que estuvieron incapacitados aumentó drásticamente. No obstante, la enfermedad no duró más, y los signos cardinales (hipersomnía, megafagia, alteraciones cognitivas, alucinaciones y trastornos conductuales) sucedieron con una frecuencia similar. A menudo, los síntomas se describieron de manera similar, por ejemplo, 'comer compulsivamente, sin quejas de apetito o expresión de saciedad' (Drake, 1987) y el ávido consumo de '0,5 kg de galletas, seis tarteletas y varios helados' (Chiu et al., 1989). Un adolescente vio fantasmas y actores famosos de la TV y creyó que ser perseguido por asaltantes armados (Merriam, 1986). También se observaron compulsiones, como comerse las uñas, jalarse el cabello, rasguñarse la piel, reír y llorar, caminar sobre líneas rectas (Wilder, 1972) y escribirse la ropa o las extremidades (Gau et al., 1996).

Los signos neurológicos que se observaron entre los episodios fueron diversos, con muy pocas semejanzas entre los pacientes. Estos incluyeron: alteraciones sensoriales objetivas de las extremidades (Wilder, 1972); habilidades verbales deterioradas (Takrani y Cronin, 1976); signos piramidales bilaterales y retraso mental (Livrea et al., 1977); síndrome piramidal, frontal y pseudobulbar (Drake, 1987);

hemiplejía izquierda (Chiu et al., 1989); Parkinsonismo (Berthier et al., 1992); parálisis facial central (McGilchrist et al., 1993); parálisis visual hacia arriba con ptosis leve (Fenzi et al., 1993); y retraso mental (Gau et al., 1996; Hasegawa et al., 1998). Se realizaron registros del sueño en la mitad de estos pacientes y ofrecieron las mismas anomalías que en los casos primarios, incluida la latencia de sueño REM corto en dos casos (Drake, 1987; Berthier et al., 1992), hipersomnia del tipo armonioso, con un aumento proporcional de todas las etapas del sueño (Merriam, 1986) o con exceso del sueño REM (Hasegawa et al., 1998) y una eficiencia reducida del sueño (Berthier et al., 1992).

Se inició un tratamiento farmacológico (18 ensayos) en 8 de 18 pacientes. Al igual que en los casos primarios, los antidepresivos (3 ensayos), neurolepticos (2 ensayos) y un sedante (1 ensayo) no tuvieron efecto alguno, mientras que la carbamazepina y el litio estuvieron asociados con una reducción (pero no con la finalización) en la cantidad de ataques en 1 de 3 pacientes y en 3 de 4 pacientes, respectivamente.

### Discusión

Esta revisión sistemática informa sobre la cantidad más grande de pacientes con KLS jamás presentada, con la inclusión de todos los artículos que no se encontraban en idioma inglés. Se demuestran nuevamente las llamativas semejanzas de los síntomas entre los pacientes, lo cual indica una única entidad patológica. La hipersomnia episódica y las alteraciones cognitivas pueden constituir la anomalía central, mientras que las alteraciones conductuales, de la alimentación y sexuales son más variables y pueden suceder solamente en un subgrupo de episodios, incluso dentro en un solo paciente. La edad de aparición, la razón por sexo, los factores desencadenantes y la frecuencia de los síntomas son similares a los de dos pequeñas series de casos recientes informados en Europa por Dauvilliers et al. (2002) e Israel por Gadoth et al. (2001). El análisis muestra, por primera vez, una distribución mundial del KLS. Cabe destacar que un sexto de los pacientes informados eran israelíes, lo cual indica ya sea una publicación tendenciosa o una mayor vulnerabilidad en los sujetos con ascendencia judía. Se necesitarán estudios prospectivos de seguimiento para echar luz sobre las posibles diferencias étnicas.

**Tabla 5** Diferencias entre pacientes con síndrome de Kleine Levin primario y secundario

	KLS primario	KLS secundario	P
Cant. de pacientes	168		
Relación por sexo (% hombres)	69%	67%	0,83
Edad de aparición, años	18,9 ± 72,3	26,1 ± 17,5*	0,0002
Curso de la enfermedad, mediana años ±SE	8 ± 2	10 ± 2	0,24
Duración del episodio, días	11,7 ± 8,9	31,4 ± 56,5*	0,0001
Duración del intervalo, meses	5,9 ± 9,6	6,8 ± 9,3	0,73
Cant. de episodios	11,9 ± 14,5	38,3 ± 72,6*	0,0005
Tiempo incapacitado, días	135,5 ± 168,5	673,5 ± 1245*	<0,0001
Megafagia, % pacientes	80%		0,95
Alucinaciones, delirios, %	26%		0,10
Hipersexualidad, %	43%		0,2

Los datos son la media ± SD, a menos que se especifique otra cosa. \*Diferencia importante con el KLS primario, prueba *t* de Student, excepto para el curso de la enfermedad (prueba de rango logarítmicoanálisis de Kaplan Meier) y para el % de los síntomas (prueba de chi cuadrado).

### Factores desencadenantes

La aparición de una infección en el comienzo de la enfermedad en más de dos tercios de los pacientes, ya destacada por algunos autores, parece ser demasiado frecuente y parece estar asociada muy estrechamente con el KLS para ser casualidad. No obstante, desafortunadamente, en raros casos en que se identificó un agente infeccioso, este difería de un paciente a otro. Estos agentes pueden, por ende, descompensar una enfermedad ya existente o puede ser responsable una infección coexistente con otro agente infeccioso no detectado aún. Se necesita trabajo adicional en este área, dado que no se han explorado aún los estudios de algunos agentes infecciosos notables para los cuales es sabido que causan confusión, hipersomnia y varios síntomas neuropsiquiátricos, tales como la enfermedad de Whipple, malaria, encefalitis de California o agentes parecidos a los de la encefalitis letárgica (Dale et al., 2004) como posibles agentes etiológicos. Se sabe que la infección, el trauma de cabeza y el alcohol aumentan la permeabilidad de la barrera de sangre-cerebro (Rapoport et al., 1971; Lo et al., 2001; Nassif et al., 2002) y, por ende, podrían facilitar el pasaje de un agente patógeno circulante o de la inmunoglobulina al cerebro.

### Duración de la enfermedad

Este estudio también es el primero en informar sobre la duración mediana de la enfermedad, un rango relativamente más largo que el esperado de 4-8 años, lo cual es una variable importante para informarles a los pacientes cuando se les presenta la enfermedad por primera vez. Cuatro años fue un estimativo más bajo basado en los pacientes con la enfermedad concluida al momento de la publicación (es posible que otros sujetos con una duración más extensa del curso no sean publicados), aunque 8 años puede estar sobrestimado si los pacientes a los que se perdió durante el seguimiento están generalmente curados. Un estudio de larga duración, de seguimiento mediante entrevistas telefónicas o en persona, informó que 25 pacientes gozaban de buena salud varios años después del cese de sus episodios del KLS, lo cual indica que una recuperación completa y un buen pronóstico es la norma del KLS (Gadoth et al., 2001). No obstante, no informaron sobre la duración final de la enfermedad. En <4% de los casos, se observó una disminución cognitiva permanente, aunque fue difícil asociarla causalmente con el KLS, con las ausencias a días de clases o con los efectos secundarios de los sedantes de los tratamientos. Si se confirmara en una serie con un seguimiento a largo plazo, se plantearía la idea de que algunos

pacientes puedan presentar lesiones permanentes, lo cual respaldaría una intervención médica agresiva temprana (Landtblom et al., 2003).

### Casos de KLS secundario

La edad más avanzada en el KLS secundario probablemente se deba a la presencia de una apoplejía como su causa en cinco pacientes, una enfermedad que afecta preferentemente a los sujetos de mayor edad. Dado que los síntomas tienen una naturaleza y frecuencia similar a aquellos con KLS primario, como son las respuestas al tratamiento y la duración de la enfermedad, uno puede plantear la hipótesis de que los casos secundarios no son realmente 'secundarios', sino que los casos primarios coexisten incidentalmente con las lesiones neuronales genéticas, vasculares o inflamatorias. Estas lesiones solamente facilitarían el KLS, al causar episodios más extensos y más frecuentes.

### Tratamiento

Fue difícil valorar la evaluación del tratamiento basado en los informes de casos, dado el curso espontáneo e impredecible de la enfermedad y de la ausencia de estudios controlados con placebo. Se evaluó en una gran población de pacientes y, como se predice generalmente, los resultados fueron extremadamente desalentadores. Los estimulantes del tipo anfetamínico mejoraron significativamente la somnolencia (Tabla 4) pero no los demás síntomas más graves, lo cual indica un alivio terapéutico muy incompleto. El beneficio potencial del litio para prevenir las recaídas (Tabla 4), solamente administrado en 29 casos, de confirmarse, debería ponderarse frente a su dificultad conocida de consumo y de su perfil desfavorable de efectos secundarios. También observamos que se recetaban comúnmente los estabilizadores del estado anímico antiepilépticos (principalmente la carbamazepina), posiblemente con base en la posible eficacia del litio, pero los resultados fueron similares al del tratamiento sin fármacos, lo cual indica inequívocamente que esta práctica no cuenta con justificación alguna. Los tratamientos con antidepresivos fueron igualmente ineficaces. Creemos que se justifica realizar ensayos terapéuticos adicionales con otros medicamentos, tales como agentes antivirales nuevos o inmunosupresores, con un diseño multicéntrico, controlado con placebo y doble ciego.

### Limitaciones del estudio

Existen varias limitaciones para nuestro estudio que son inherentes a cualquier revisión sistemática. Solamente se consideraron informes de casos publicados e, incluso si los casos del KLS tienen más probabilidades de ser publicados cuando se los comparan con otras enfermedades a causa de la rareza del síndrome y los síntomas llamativos, es posible que los casos publicados no representen a la población general que padece del KLS. Una posible inclinación puede ser una tendencia a publicar detalles de los pacientes con una serie más completa de los síntomas (hipersomnia, cambios cognitivos, megafagia y desinhibición sexual) e informar casos más severos y/o inusuales, en lugar de sujetos con simplemente hipersomnia aislada recurrente. Esto podría llevar a una homogeneidad supuestamente aparente de la enfermedad publicada. Sin embargo, más importante aún, es un hecho aceptado que incluso la hipersomnia recurrente sin síntomas complementarios es una aparición rara en la práctica clínica. La segunda limitación pertenece a los datos disponibles en los estudios publicados. El índice de información que encontramos en los artículos fue

inusualmente alto para la aparición de los síntomas y el curso de la enfermedad, pero fue tan bajo como el 27% para los datos seleccionados, tales como niveles hormonales o estudios del sueño, lo cual reduce la validez de estos últimos hallazgos. Por el mismo motivo, es posible que el éxito aparente de cualquier tratamiento sea, más a menudo, publicado que la falta de respuesta.

### Mecanismos patofisiológicos potenciales

Este estudio también destaca los mecanismos patofisiológicos posibles para el trastorno. Puede descartarse la epilepsia parcial compleja, una afección que puede producir episodios de comportamiento anormal recurrente. La respuesta deficiente de la afección al tratamiento con antiepilépticos también corrobora esta hipótesis. También es poco probable una lesión cerebral local, dado el polimorfismo de la sintomatología. Por último, los datos neuropatológicos, del EEG o de la SPECT del flujo cerebral, demostraron que pueden estar involucrados los lóbulos frontales, temporales y a veces los occipitales y parietales, sin mencionar el tálamo (Huang et al., 2005).

El hallazgo de una posible predisposición judía, agregación familiar ocasional y la asociación con factores infecciosos desencadenantes indican que el KLS se debe a factores ambientales que actúan sobre un antecedente genético vulnerable. Este panorama general y la sintomatología fluctuante en el KLS son coherentes con el informe reciente de la asociación HLA en el KLS y la posibilidad de una mediación autoinmune del trastorno.

### Referencias

- American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders—Revised. Hauri P Ed, Chicago, IL 2005, pp 297.
- Argentino C, Sideri G. Kleine-Levin syndrome. Riv Neurol 1980; 50: 26–31.
- Arias M, Crespo Iglesias JM, Perez J, Requena-Caballero I, Sesar-Ignacio A, Peleteiro-Fernandez M. Kleine-Levin syndrome: contribution of brain SPECT in diagnosis. Rev Neurol 2002; 35: 531-3.
- Badino R, Caja A, Del Conte I, Guida C, Ivaldi M. Kleine-Levin syndrome in an 82 year old man. Ital J Neurol Sci 1992; 13: 355-6.
- Berthier ML, Santamaria J, Encabo H, Tolosa ES. Recurrent hypersomnia in two adolescent males with Asperger's syndrome. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1992; 31: 735-8.
- Billiard M, Carlander B. Wake disorders. I. Primary wake disorders. Rev Neurol (Paris) 1998; 154: 111-29.
- Billiard M, Guilleminault C, Dement WC. A menstruation-linked periodic hypersomnia. Kleine-Levin syndrome or new clinical entity? Neurology 1975; 25: 436-43.
- Billard C, Ponsot G, Lyon G, Arfel G. Kleine-Levin syndrome. A propos of a case. Arch Fr Pediatr 1978; 35: 424-31.
- Bouchard C, Levasseur M. Kleine-Levin syndrome. Rev Neurol (Paris) 2001; 157: 344-5.
- Brierre de Boismont A. Des hallucinations. Third edition. Germer Baille' re Ed, Paris 1862. pp 339–40.
- Cante C, Marocchino R. Kleine-Levin syndrome: observations during a course of hypothyroid episodes. Osp Psichiatr 1970; 38: 603-13.
- Carpenter S, Yassa R, Ochs R. A pathologic basis for Kleine-Levin syndrome. Arch Neurol 1982; 39: 25-8.
- Chaudhry HR. Clinical use of moclobemide in Kleine-Levin syndrome. Br J Psychiatry 1992; 161: 720.
- Chesson AL Jr, Levine SN, Kong LS, Lee SC. Neuroendocrine evaluation in Kleine-Levin syndrome: evidence of reduced dopaminergic tone during periods of hypersomnolence. Sleep 1991; 14: 226-32.
- Chiles JA, Wilkus RJ. behavioural manifestations of the Kleine-Levin syndrome. Dis Nerv Syst 1976; 37: 646-8.
- Chiu HF, Li SW, Lee S. Kleine-Levin syndrome 15 years later. Aust N Z J Psychiatry 1989; 23: 425-7.

- Critchley M, Hoffman H. The syndrome of periodic somnolence and morbid hunger (Kleine–Levin syndrome). *BMJ* 1942; 1: 137-9.
- Critchley M. Periodic hypersomnia and megaphagia in adolescent males. *Brain* 1962; 85: 627-56.
- Crumley FE. Valproic acid for Kleine–Levin syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 868-9.
- Cuettel AC. Sleep apnea and the Kleine–Levin syndrome. *Mil Med* 1985; 150: 286-8.
- Da Silveira Neto O, Da Silveira OA. Kleine–Levin syndrome. Report of a case. *Arq Neuropsiquiatr* 1991; 49: 330-2.
- Dale RC, Church AJ, Surtees RA, Lees AJ, Adcock JE, Harding B, et al. Encephalitis lethargica syndrome: 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity. *Brain* 2004; 127: 21-33.
- Dauvilliers Y, Mayer G, Lecendreux M, Neidhart E, Peraita-Adrados R, Sonka K, et al. Kleine–Levin syndrome: an autoimmune hypothesis based on clinical and genetic analyses. *Neurology* 2002; 59: 1739-45.
- Dauvilliers Y, Baumann CR, Carlander B, Bischof M, Blatter T, Lecendreux M, et al. CSF hypocretin-1 levels in narcolepsy, Kleine–Levin syndrome, and other hypersomnias and neurological conditions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1667-73.
- Domzal-Stryga A, Emeryk-Szajewska B, Kowalski J. A case of hypersomnia resembling Kleine–Levin syndrome. *Neurol Neurochir Pol* 1986; 20: 158-60.
- Drake ME Jr. Kleine–Levin syndrome after multiple cerebral infarctions. *Psychosomatics* 1987; 28: 329-30.
- Duffy JP, Davison K. A female case of the Kleine–Levin syndrome. *Br J Psychiatry* 1968; 114: 77-84.
- Elian M. Periodic hypersomnia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1968; 24: 192-3.
- Fenzi F, Simonati A, Crosato F, Ghersini L, Rizzuto N. Clinical features of Kleine–Levin syndrome with localized encephalitis. *Neuropediatrics* 1993; 24: 292-5.
- Ferguson BG. Kleine–Levin syndrome: a case report. *J Child Psychol Psychiatry* 1986; 27: 275-8.
- Fernandez JM, Lara I, Gila L, O'Neill of Tyrone A, Tovar J, Gimeno A. Disturbed hypothalamic-pituitary axis in idiopathic recurring hypersomnia syndrome. *Acta Neurol Scand* 1990; 82: 361-3.
- Frank Y, Brahm J, Cohen BE. The Kleine–Levin syndrome. Case report and review of the literature. *Am J Dis Child* 1974; 127: 412-3.
- Fresco R, Giudicelli S, Poinso Y, Tatossian A, Mouren P. Kleine–Levin syndrome—recurrent hypersomnia of male adolescents. *Ann Med Psychol (Paris)* 1971; 1: 625-68.
- Frösher W, Maier V, Fritschni T. Periodic hypersomnia: case-report with biochemical and EEG findings. *Sleep* 1991; 14: 460-3.
- Fukunishi I, Hosokawa K. A female case with the Kleine–Levin syndrome and its physiopathologic aspects. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1989; 43: 45-9.
- Gadoth N, Dickerman Z, Bechar M, Laron Z, Lavie P. Episodic hormone secretion during sleep in Kleine–Levin syndrome: evidence for hypothalamic dysfunction. *Brain Dev* 1987; 9: 309-15.
- Gadoth N, Kesler A, Vainstein G, Peled R, Lavie P. Clinical and polysomnographic characteristics of 34 patients with Kleine–Levin syndrome. *J Sleep Res* 2001; 10: 337-41.
- Gallinek A. The Kleine–Levin syndrome: hypersomnia, bulimia, and abnormal mental states. *World Neurol* 1962; 3: 235-43.
- Gallinek A. The Kleine–Levin syndrome. *Dis Nerv Syst* 1967; 28: 448-51.
- Garland H, Sumner D, Fourman P. The Kleine–Levin syndrome. Some further observations. *Neurology* 1965; 15: 1161-7.
- Gau SF, Soong WT, Liu HM, Hou JW, Tsai WY, Chiu YN, et al. Kleine–Levin syndrome in a boy with Prader-Willi syndrome. *Sleep* 1996; 19: 13-7.
- George HR. A case of the Kleine–Levin syndrome of long duration. *Br J Psychiatry* 1970; 117: 521-3.
- Gilbert GJ. Periodic hypersomnia and bulimia. The Kleine–Levin syndrome. *Neurology* 1964; 14: 844-50.
- Gillberg C. Kleine–Levin syndrome: unrecognized diagnosis in adolescent psychiatry. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987; 26: 793-4.
- Goldberg MA. The treatment of Kleine–Levin syndrome with lithium. *Can J Psychiatry* 1983; 28: 491-3.
- Green LN, Cracco RQ. Kleine–Levin syndrome. A case with EEG evidence of periodic brain dysfunction. *Arch Neurol* 1970; 22: 166-75.
- Haberland C, Weissman S. The Kleine–Levin syndrome. A case study with a psychopathologic approach. *Acta Psychiatr Scand* 1968; 44: 1-10.
- Hart EJ. Kleine–Levin syndrome: normal CSF monoamines and response to lithium therapy. *Neurology* 1985; 35: 1395-6.
- Hasegawa Y, Morishita M, Suzumura A. Novel chromosomal aberration in a patient with a unique sleep disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 113-6.
- Hegarty A, Merriam AE. Autonomic events in Kleine–Levin syndrome. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 951-2.
- Huang YS, Guilleminault C, Kao PF, Liu FY. SPECT findings in Kleine–Levin syndrome. *Sleep* 2005; 28: 955-60.
- Iakhno NN. Kleine–Levin syndrome. *Sov Med* 1980; 109-11.
- Janicki S, Franco K, Zarko R. A case report of Kleine–Levin syndrome in an adolescent girl. *Psychosomatics* 2001; 42: 350-2.
- Jensen J. The Kleine–Levin syndrome. Periodic hypersomnia and hyperphagia with abnormal behaviour. *Ugeskr Laeger* 1985; 147: 709-10.
- Katz JD, Ropper AH. Familial Kleine–Levin syndrome: two siblings with unusually long hypersomnic spells. *Arch Neurol* 2002; 59: 1959-61.
- Kellett J. Lithium prophylaxis of periodic hypersomnia. *Br J Psychiatry* 1977; 130: 312-6.
- Kesler A, Gadoth N, Vainstein G, Peled R, Lavie P. Kleine–Levin syndrome (KLS) in young females. *Sleep* 2000; 23: 563-7.
- Kleine W. Periodische schlafsucht. *Monats Psychiatr Neurol* 1925; 57: 285-320.
- 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: 1597-600.
- Kostic VS, Stefanova E, Svetel M, Kozic D. A variant of the Kleine–Levin syndrome following head trauma. *Behav Neurol* 1998; 11: 105-8.
- Lamote de Grignon C, Fernandez Alvarez E. Contribution to the study of the Kleine–Levin syndrome in early childhood. *Rev Neuropsychiatr Infant* 1967; 15: 365-72.
- Landtblom AM, Dige N, Schwerdt K, Safstrom P, Granerus G. A case of Kleine–Levin syndrome examined with SPECT and neuropsychological testing. *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 318-21.
- Landtblom AM, Dige N, Schwerdt K, Safstrom P, Granerus G. Short-term memory dysfunction in Kleine–Levin syndrome. *Acta Neurol Scand* 2003; 108: 363-7.
- Lavie P, Gadoth N, Gordon CR, Goldhammer G, Bechar M. Sleep patterns in Kleine–Levin syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1979; 47: 369-71.
- 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.
- Lemire I. Review of Kleine–Levin syndrome: toward an integrated approach. *Can J Psychiatry* 1993; 38: 277-84.
- Lenz H. Kleine–Levin-syndrom. *Wien Med Wochenschr* 1980; 130: 373-5.
- Levin M. Narcolepsy (Gelineau's syndrome) and other varieties of morbid somnolence. *Arch Neurol Psychiatr* 1929; 22: 1172-200.
- Levin M. Periodic somnolence and morbid hunger: a new syndrome. *Brain* 1936; 59: 494-504.
- Livrea P, Puca F, Barnaba A, Di Reda L. Abnormal central monoamine metabolism in humans with 'true hypersomnia' and 'subawkefulness'. *Eur Neurol* 1977; 15: 71-6.
- Lo EH, Singhal AB, Torchilin VP, Abbott NJ. Drug delivery to damaged brain. *Brain Res Brain Res Rev* 2001; 38: 140-8.
- Lobzin VS, Shamrei RK, Churilov Iu K. Pathophysiologic mechanisms of periodic sleep and the Kleine–Levin syndrome. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1973; 73: 1719-24.
- Lu ML, Liu HC, Chen CH, Sung SM. Kleine–Levin syndrome and psychosis: observation from an unusual case. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000; 13: 140-2.
- Malhotra S, Das MK, Gupta N, Muralidharan R. A clinical study of Kleine–Levin syndrome with evidence for hypothalamic-pituitary axis dysfunction. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 299-301.
- Manni R, Martinetti M, Ratti MT, Tartara A. Electrophysiological and immunogenetic findings in recurrent monosymptomatic-type hypersomnia: a study of two unrelated Italian cases. *Acta Neurol Scand* 1993; 88: 293-5.
- Markman RA. Kleine–Levin syndrome: report of a case. *Am J Psychiatry* 1967; 123: 1025-6.
- Masi G, Favilla L, Millepiedi S. The Kleine–Levin syndrome as a neuropsychiatric disorder: a case report. *Psychiatry* 2000; 63: 93-100.



- Mayer G, Leonhard E, Krieg J, Meier-Ewert K. Endocrinological and polysomnographic findings in Kleine-Levin syndrome: no evidence for hypothalamic and circadian dysfunction. *Sleep* 1998; 21: 278-84.
- McGilchrist I, Goldstein LH, Jadresic D, Fenwick P. Thalamo-frontal psychosis. *Br J Psychiatry* 1993; 163: 113-5.
- Menkes DB. Triazolam-induced nocturnal bingeing with amnesia. *Aust N Z J Psychiatry* 1992; 26: 320-1.
- Merriam AE. Kleine-Levin syndrome following acute viral encephalitis. *Biol Psychiatry* 1986; 21: 1301-4.
- Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, Okun M, Nevsimalova S, Overeem S, et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 2002; 59: 1553-62.
- Miller DL. Kleine-Levin syndrome: an atypical case? *Psychiatr Q* 1970; 44: 26-35.
- Mukaddes NM, Alyanak B, Kora ME, Polvan O. The psychiatric symptomatology in Kleine-Levin syndrome. *Child Psychiatry Hum Dev* 1999a; 29: 253-8.
- Mukaddes NM, Kora ME, Bilge S. Carbamazepine for Kleine-Levin syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999b; 38: 791-2.
- Muller T, Kuhn W, Bornke C, Buttner T, Przuntek H. Kleine-Levin syndrome and Parkinsonian symptoms—a case report. *J Neurol Sci* 1998; 157: 214-6.
- Muratori F, Bertini N, Masi G. Efficacy of lithium treatment in Kleine-Levin syndrome. *Eur Psychiatry* 2002; 17: 232-3.
- Nassif X, Bourdoulous S, Eugene E, Couraud PO. How do extracellular pathogens cross the blood-brain barrier? *Trends Microbiol* 2002; 10: 227-32.
- Overweg J. Lethargy and gluttony as an organic syndrome (Kleine-Levin syndrome). *Ned Tijdschr Geneesk* 1971; 115: 556-8.
- Papacostas SS. Photosensitivity during the hypersomnic phase in a patient with Kleine-Levin syndrome. *J Child Neurol* 2003; 18: 432-3.
- Papacostas SS, Hadjivasilis V. The Kleine-Levin syndrome. Report of a case and review of the literature. *Eur Psychiatry* 2000; 15: 231-5.
- Papy JJ, Conte-Devolx B, Sormani J, Porto R, Guillaume V. The periodic hypersomnia and megaphagia syndrome in a young female, correlated with menstrual cycle. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1982; 12: 54-61.
- Pelin Z, Ozturk L, Bozluolcay M. Posttraumatic Kleine-Levin syndrome: a case report. *Eur Psychiatry* 2004; 19: 521-2.
- Persson T, Olsson L, Ortman E. The Kleine-Levin syndrome: report of a case and discussion. *Behav NeuroPsychiatry* 1969; 1: 4-6.
- Pike M, Stores G. Kleine-Levin syndrome: a cause of diagnostic confusion. *Arch Dis Child* 1994; 71: 355-7.
- Plasse M, Joannard A, Maynard R, Jouk PS, Gilly R, Beaudoing A. Kleine-Levin syndrome. *Pediatric* 1982; 37: 601-5.
- Poppe M, Friebe D, Reuner U, Todt H, Koch R, Heubner G. The Kleine-Levin syndrome—effects of treatment with lithium. *Neuropediatrics* 2003; 34: 113-9.
- Portilla P, Durand E, Chalvon A, Habert M, Navelet Y, Prigent A, et al. SPECT-identified hypoperfusion of the left temporomesial structures in a Kleine-Levin syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2002; 158: 593-5.
- Powers PS, Gunderman R. Kleine-Levin syndrome associated with fire setting. *Am J Dis Child* 1978; 132: 786-9.
- Prabhakaran N, Murthy GK, Mallya UL. A case of Kleine-Levin syndrome in India. *Br J Psychiatry* 1970; 117: 517-9.
- Rapoport SI, Hori M, Klatzo I. Reversible osmotic opening of the blood-brain barrier. *Science* 1971; 173: 1026-8.
- Reimao R, Shimizu MH. Kleine-Levin syndrome. Clinical course, polysomnography and multiple sleep latency test. Case report. *Arq Neuropsiquiatr* 1998; 56: 650-4.
- Reynolds CF 3rd, Black RS, Coble P, Holzer B, Kupfer DJ. Similarities in EEG sleep findings for Kleine-Levin syndrome and unipolar depression. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 116-8.
- Reynolds CF, Kupfer DJ, Christiansen CL, Auchenbach RC, Brenner RP, Sewitch DE, et al. Multiple sleep latency test findings in Kleine-Levin syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1984; 172: 41-4.
- Rosenow F, Kotagal P, Cohen BH, Green C, Wyllie E. Multiple sleep latency test and polysomnography in diagnosing Kleine-Levin syndrome and periodic hypersomnia. *J Clin Neurophysiol* 2000; 17: 519-22.
- Roth B, Smolik P, Soucek K. Kleine-Levin syndrome—lithium prophylaxis. *Cesk Psychiatr* 1980; 76: 156-62.
- Russell J, Grunstein R. Kleine-Levin syndrome: a case report. *Aust N Z J Psychiatry* 1992; 26: 119-23.
- Sachs C, Persson HE, Hagenfeldt K. Menstruation-related periodic hypersomnia: a case study with successful treatment. *Neurology* 1982; 32: 1376-9.
- Sadeghu M. Kleine-Levin syndrome: a report of three adolescent female patients. *Arch Iran Med* 1999; 2: 1-3.
- Sagar RS, Khandelwal SK, Gupta S. Interepisodic morbidity in Kleine-Levin syndrome. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 139-41.
- Salter MS, White PD. A variant of the Kleine-Levin syndrome precipitated by both Epstein-Barr and varicella-zoster virus infections. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 388-90.
- Savet JF, Robert H, Angeli C. A case of Kleine-Levin syndrome stabilized for over 1 year with carbamazepine. *Presse Med* 1986; 15: 1281.
- Schlierf C. Report on a case of periodic hypersomnia (Kleine-Levin syndrome). *Nervenarzt* 1975; 46: 317-24.
- Sethi S, Bhargava SC. Kleine-Levin syndrome and encephalitis. *Indian J Pediatr* 2002a; 69: 999-1000.
- Shukla G, Bajpai H, Mishra D. Kleine-Levin syndrome: a case-report from India. *Br J Psychiatry* 1982; 141: 97-104.
- Smirne S, Castellotti V, Passerini D, Lizzi F. EEG study in a case of Kleine-Levin syndrome. *Riv Neurol* 1970; 40: 357-65.
- Smolik P, Roth B. Kleine-Levin syndrome etiopathogenesis and treatment. *Acta Univ Carol Med Monogr* 1988; 128: 5-94.
- Striano S, Bilo L, Meo R. An unusual case of Kleine-Levin syndrome associated with sleep terrors. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986; 64: 517-20.
- Takrani LB, Cronin D. Kleine-Levin syndrome in a female patient. *Can Psychiatr Assoc J* 1976; 21: 315-8.
- Testa S, Opportuno A, Gallo P, Tavolato B. A case of multiple sclerosis with an onset mimicking the Kleine-Levin syndrome. *Ital J Neurol Sci* 1987; 8: 151-5.
- Thacore VR, Ahmed M, Oswald I. The EEG in a case of periodic hypersomnia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1969; 27: 605-6.
- Turgman J, Braham J. Kleine-Levin syndrome. *Harefuah* 1977; 92: 552-4.
- Visscher F, van der Horst AR, Smit LM. HLA-DR antigens in Kleine-Levin syndrome. *Ann Neurol* 1990; 28: 195.
- Vlach V. Periodical somnolence, bulimia and mental changes (Kleine-Levin syndrome). *Cesk Neurol* 1962; 25: 401-5.
- Wilder J. A case of atypical Kleine-Levin syndrome: 30 years' observation. *J Nerv Ment Dis* 1972; 154: 69-72.
- Wilks RJ, Chiles JA. Electrophysiological changes during episodes of the Kleine-Levin syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975; 38: 1225-31.
- Will RG, Young JP, Thomas DJ. Kleine-Levin syndrome: report of two cases with onset of symptoms precipitated by head trauma. *Br J Psychiatry* 1988; 152: 410-2.
- Yassa R, Nair NP. The Kleine-Levin syndrome—a variant? *J Clin Psychiatry* 1978; 39: 254-9.
- Zeithofer J, Mamoli B, Wolf C. Differential diagnostic problems and polygraphic studies in a case of Pickwickian syndrome. *Wien Klin Wochenschr* 1982; 94: 434-8.
- Zhou Q. Kleine-Levin syndrome. *Chinese Clin Neurol* 2004; 12: 423-4.