

Síndrome de Kleine Levin: un estudio sistemático de 108 pacientes.

Isabelle Arnulf, MD, PhD,^{1,2} Ling Lin, MD, PhD,¹ Nathan Gadoth, MD,³ Jennifer File, DO,¹ Michel Lecendreux, MD,² Patricia Franco, MD, PhD,² Jamie Zeitzer, PhD,¹ Betty Lo, PhD,¹ Juliette H. Faraco, PhD¹ y Emmanuel Mignot, MD, PhD¹

Objetivo: El síndrome de Kleine Levin es un trastorno raro caracterizado por episodios de hipersomnia, alteraciones cognitivas y alteraciones conductuales, tales como hiperfagia e hipersexualidad, con recaídas y remisiones.

Métodos: Recopilamos datos clínicos y muestras de sangre de 108 pacientes, 79 pares de padres y 108 pares de control. Realizamos mediciones de marcadores biológicos y la tipificación del antígeno leucocitario humano DR y DQ.

Resultados: Se identificaron factores predisponentes nuevos, entre ellos mayores problemas de nacimiento y del desarrollo (cociente de posibilidades: 6,5). Se representó excesivamente a la ascendencia judía y se identificaron cinco familias múltiples. La tipificación del antígeno leucocitario humano no presentó nada fuera de lo común. El 78% de los pacientes era de sexo masculino (edad media de aparición, $15,7 \pm 6,0$ años), con un promedio de 19 episodios de 13 días y estaban incapacitados 8 meses por 14 años. El curso de la enfermedad fue más extenso en hombres, en pacientes con hipersexualidad y cuando la aparición se daba a los 20 años. Durante los episodios, todos los pacientes tuvieron hipersomnia, disminución cognitiva y despersonalización; el 66% tuvo megafagia; el 53% informó tener hipersexualidad (principalmente los hombres); y el 53% informó tener un estado depresivo (predominantemente las mujeres). Los pacientes eran notablemente similares a los sujetos de control entre los episodios, con respecto al sueño, estado anímico y actitud frente a los alimentos, pero presentaban un índice de masa corporal mayor. Descubrimos una eficacia marginal para la amantadina y los estabilizadores del estado anímico, pero no encontramos un mayor antecedente familiar de trastornos neuropsiquiátricos.

Interpretación: La similitud de las características clínicas y demográficas entre los estudios indica inequívocamente que el síndrome de Kleine Levin es un cuadro patológico genuino. La agregación familiar y una mayor prevalencia en la población judía respaldan un lugar importante para el factor de susceptibilidad genética. Al considerar la ineficacia de los tratamientos disponibles, proponemos que el manejo de la enfermedad deba ser, principalmente, de apoyo y educativo.

Ann Neurol 2008;63:482–492

El síndrome de Kleine Levin (KLS, por su sigla en inglés) fue descrito por primera vez hace más de 80 años.¹⁻³ El trastorno se caracteriza por episodios recurrentes de hipersomnia asociada con anomalías cognitivas y conductuales, como megafagia (comer mayores cantidades de alimentos) e hipersexualidad. Los episodios están separados por semanas o meses de comportamiento y sueño normales.⁴ El KLS primario afecta a adolescentes de sexo masculino y tiene un curso impredecible de recurrencia y remisión que dura por años y, normalmente, desaparece misteriosamente en adultos jóvenes.⁵

Se señala la presencia de una patología hipotalámica subyacente por el rol crucial de esta estructura en la regulación del sueño, del apetito y de los comportamientos sexuales; no obstante, no se han identificado anomalías del hipotálamo coherentes. Las imágenes estructurales del cerebro y la evaluación del líquido cefalorraquídeo y de los marcadores inflamatorios serológicos no arrojaron nada fuera de lo común. En la mayoría de los casos, es notable el enlentecimiento electroencefalográfico (EEG, por su sigla en inglés) durante los

episodios, sin actividad epiléptica alguna. Se ha informado la presencia de hipoperfusión cerebral difusa, principalmente centralizada en el área frontotemporal y del tálamo.⁶ Se han señalado factores causales virales y autoinmunitario, con base en la comunicación de síntomas similares a los gripales en la aparición y una asociación importante con el DQB1*02.⁷

El KLS plantea desafíos diagnósticos y terapéuticos. A menudo, se cuestiona la identidad del KLS como trastorno en sí mismo y los casos se mal diagnostican con frecuencia. Los tratamientos son ligeramente útiles y no se han evaluado sistemáticamente. Los estimulantes son parcialmente eficaces para la somnolencia pero no así para las anomalías cognitivas y conductuales. El litio demostró tener efectos positivos para prevenir o retrasar las recurrencias en algunos casos informados.⁸

El trabajo publicado concerniente al KLS consta, principalmente, de informes de casos únicos o de series no controladas, retrospectivas que contienen algunos pacientes.^{5,7}

Proveniente de ¹Stanford Center for Narcolepsy and Howard Hughes Medical Institute, Stanford University, Palo Alto, CA; ²National Center for Rare Diseases-Narcolepsy, Hypersomnia and Kleine-Levin Syndrome and Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, París, Francia; y el ³Department of Neurology, Meier General Hospital, Kfar Saba and the Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel.

Recibido el 18 de julio de 2007 y de forma revisada el 24 de octubre. Aceptado para su publicación el 10 DIC 2007.

El presente artículo incluye materiales complementarios disponibles vía Internet en <http://www.interscience.wiley.com/pages/0364-5134/supp-mat>

Publicado en línea en Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: (fecha de publicación): 10.1002/ana.21333

Dirección de correspondencia para Dr. Arnulf, Fédération des Pathologies du Sommeil, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, Francia. Correo electrónico: isabelle.arnulf@psl.aphp.fr

En una revisión reciente de estos estudios,⁹ descubrimos que el trastorno es menos benigno de lo que generalmente se admite, con una duración mediana de la enfermedad de 8 años. También observamos que se ponía demasiado énfasis en la megafagia. En el presente estudio, se ha buscado obtener un cuadro representativo del trastorno mediante una evaluación transversal y sistemática de más de 100 casos nuevos y su comparación con pares de control.

Sujetos y métodos

Preselección de pacientes

Se identificó agresivamente a ciento veintinueve posibles sujetos mediante el uso de cuatro vías distintas de verificación. Ante todo, aprovechamos una lista de contactos disponible por medio de la Fundación para el Síndrome de Kleine Levin (n = 81). Luego, nos comunicamos personalmente con los médicos clínicos que han publicado o informado uno o varios casos de KLS en la bibliografía; o bien con los grandes centros que pudieran posiblemente tratar a tales pacientes especializados y difíciles. Están incluidos los centros para el estudio del sueño de Barcelona, Madrid, Milán, Innsbruck, Múnich, Montreal, Toronto, todos los centros para el estudio del sueño franceses e israelíes (por medio de las asociaciones nacionales para el estudio del sueño), Turquía, India e Irán. En tercer lugar, intentamos identificar a los pacientes con KLS mundialmente mediante el envío de cartas a todos los miembros de la American Academy of Sleep Medicine, incluidos los miembros internacionales (3.534 diplomáticos). Estos 2 métodos nos condujeron a preseleccionar a 31 pacientes adicionales. Por último, creamos un sitio Web para el KLS en Stanford University y le respondimos a los pacientes y miembros de sus familias que se comunicaron con nosotros por medio de este sitio (se identificaron nueve pacientes con esta fuente).

Confirmación de los diagnósticos en los sujetos identificados

Se les realizó a todas las familias una entrevista médica telefónica semiestandarizada que se centraba en los antecedentes médicos, síntomas y en la evolución del KLS y en enfermedades concomitantes. Todas estas entrevistas fueron llevadas a cabo por un profesional de la salud (doctor en medicina [M.D., por su sigla en inglés] o médico osteópata [D.O. por su sigla en inglés]) con la participación de un psiquiatra y un neurólogo) desde febrero de 2005 hasta junio de 2005. De los 121 pacientes contactados, 108 cumplieron con los tres criterios de inclusión. El primer criterio fue el cumplimiento de los criterios revisados de la International Classification of Sleep Disorders II (Clasificación Internacional para Trastornos del Sueño II) para el KLS tanto para la entrevista telefónica como para el cuestionario: (1) episodios de somnolencia excesiva que duren más de 2 días y menos de 4 semanas, con una incidencia de al menos una vez al año; (2) que coexistan con largos intervalos de estado de alerta, estado anímico, cognición y comportamiento normales que duren generalmente de meses a años (c) que se repitan al menos cada año intercalados con largos períodos normales de sueño; (4) que no se explique mejor por un trastorno del sueño, un trastorno neurológico (por ej., estupor recurrente idiopático, epilepsia), un trastorno mental (por ej., trastorno bipolar, hipersomnia psiquiátrica, depresión) o por el consumo de drogas (por ej., benzodiacepinas, alcohol). Además de estos episodios recurrentes de hipersomnia, los pacientes con KLS deben presentar al menos uno de estos síntomas: hiperfagia, hipersexualidad, comportamiento extraño o alteraciones cognitivas (p. ej.; confusión, sentimiento de despersonalización o alucinaciones). El segundo criterio es que

el paciente también debe haber sido diagnosticado con el KLS por su propio pediatra, neurólogo o experto en medicina del sueño. El tercer criterio es que el paciente haya devuelto un cuestionario del KLS completo y una muestra de sangre. Veintiséis de estos pacientes habían estado bajo el cuidado de uno de nosotros y 51 brindaron historias clínicas. No consideramos que las entrevistas cara a cara con los pacientes sean más exactas que las entrevistas telefónicas ya que la descripción del KLS siempre fue retrospectiva. Ningún paciente se autodiagnosticó.

Con base en los criterios anteriormente mencionados, siempre se consideró y excluyó el diagnóstico diferencial que podría imitar al KLS, principalmente los psiquiátricos (por ej., trastorno bipolar, drogas, medicamentos), metabólicos (encefalopatías metabólicas recurrentes) o de naturaleza neurológica (por ej., síndrome de Klüver-Bucy o convulsiones parciales complejas de origen neurológico). Dado que el KLS es un diagnóstico raro, siempre se ha explorado exhaustivamente a estos sujetos en busca de otras posibles causas, incluidos varios EEG (por su sigla en inglés) frecuentes e imágenes por resonancia magnética y pruebas diagnósticas metabólicas, endocrinas y de sangre; esta información está disponible para nosotros.

Se excluyó a trece pacientes con base en el deceso (1), datos incompletos (6) o diagnóstico incorrecto (hipersomnia recurrente menstrual [1], trastorno alimenticio relacionado con el sueño [1], síndrome de la fase del sueño retrasada [2], encefalomiелitis aguda diseminada [1] y narcolepsia [1]). Se brindaron cuestionarios completos y muestras de sangre por parte de 79 parejas de padres de 81 pacientes. También preseleccionamos 108 pares de control emparejados en edad, sexo, origen étnico, datos demográficos y país de origen (amigos locales para los pacientes que no eran de Estados Unidos). También se utilizó con fines comparativos la serie de 377 sujetos estadounidenses con somnolencia excesiva durante el día mediada por el sistema nervioso central sin explicación aparente (se excluyó la apnea de sueño antes de la derivación) inscritos en Stanford entre 2002 y 2006. La junta examinadora de Stanford Human Subjects Committee (Comité de Seres Humanos de Stanford) aprobó el estudio. Todos los participantes dieron su consentimiento informado.

Cuestionario

Dado que no existía un cuestionario sobre el KLS, desarrollamos un cuestionario específico con los criterios de la Clasificación internacional de los trastornos del sueño para el KLS, nuestra experiencia personal con los pacientes que padecen de KLS y todos los síntomas encontrados en nuestra revisión previa de 186 casos de KLS publicados.⁴ Se presentó la versión borrador ante los expertos externos en medicina del sueño (Yves Dauvilliers, Nathan Gadoth, Richard P. Allen), ante la Fundación KLS y ante un panel de pacientes con KLS, que derivó en algunas correcciones menores. El cuestionario final incluyó 280 preguntas sobre la aparición, el curso, el sueño, la cognición, los síntomas psiquiátricos, la actitud frente a los alimentos, el comportamiento sexual, la respuesta ante sus tratamientos, antecedentes personales y familiares (consulte los datos complementarios; los datos también se encuentran disponibles en: <http://med.stanford.edu/school/Psychiatry/narcolepsy/KLS.html>). Están disponibles las versiones en idioma inglés y francés. También incluyó el inventario del sueño de Stanford (Stanford Sleep Inventory), la Escala de depresión y ansiedad del hospital (Hospital Anxiety and Depression Scale),¹⁰ y la prueba de la actitud frente a los alimentos (Eating Attitude Test).¹¹

Marcadores biológicos

Se obtuvieron muestras séricas y de ADN, más frecuentemente fuera de un episodio. Se realizaron tipificaciones del antígeno leucocitario humano (HLA)-DRB1 y DQB1 de alta resolución,

niveles de proteína C reactiva y de leptina en suero, tal y como se describe en otra parte.^{12,13}

Análisis de datos

Todas las variables se informan con la media \pm una desviación estándar o como porcentaje, cuando sea oportuno. Se compararon los caracteres dicotómicos entre los grupos mediante el uso de X^2 o del Test exacto de Fisher.

Tabla 1. Distribución étnica de pacientes con el síndrome de Kleine Levin preseleccionados en los Estados Unidos frente a las derivaciones de hipersomnias del sistema nervioso central de Stanford y del censo general de los Estados Unidos

Grupos de etnicidad	KLS en EE.UU. (n=72)	Esperado en base al censo de EE.UU. (n=377)	Importancia (OR)	Derivaciones de Stanford (n=377)	Esperado en base al censo de EE.UU. (n=377)	Importancia (OR)
Todos blancos	71 (98.6%)	54 (75,1%)	$p < 0,00003$ (24)	321 (85%)	283 (75,1%)	$p < 0,0001$ (1,9)
Estadounidenses de origen judío	10 (13.9%)	2 (2,2%)	$p < 0,0033$ (5,1)	5 (1,3%)	8 (2,2%)	NS
Estadounidenses de origen hispano	1 (1.4%)	9 (12,5%)	$p < 0,017$ (0,1)	14 (3,7%)	47 (12,5%)	$p < 0,00001$ (0,27)
Norteamericanos nativos	0 (0%)	1 (0,9%)	NS	6 (1,6%)	3 (0,9%)	NS
Negros	0 (0%)	9 (12,3%)	$p < 0,003$ (0)	15 (4,2%)	46 (12,3%)	$p < 0,00004$ (0,30)
Norteamericanos de origen asiático	0 (0%)	3 (3,6%)	NS	19 (5,0%)	14 (3,6%)	NS
Isleños del Pacífico	0 (0%)	0 (0,1%)	NS	2 (0,53%)	0 (0,1%)	NS

La etnicidad fue autodeclarada. Las muestras incluyen al síndrome de Kleine Levin (KLS) y a los pacientes identificados en Stanford de todos los Estados Unidos (EE.UU.). Cabe destacar que las derivaciones de hipersomnias no se confirmaron necesariamente de manera posterior con un diagnóstico de hipersomnias. Se compararon con la frecuencia esperada a partir de los datos del censo de los EE.UU. (<http://censtats.census.gov/data/US/01000.pdf>). Observe que los sujetos hispanos y negros estuvieron insuficientemente representados de manera sistemática en todas las derivaciones de Stanford. En contraste, se observó un aumento en la herencia judía solamente en los pacientes con el KLS. OR = cociente de posibilidades; NS = diferencia de poca importancia.

Se analizaron las variables continuas mediante la prueba t y el análisis de la varianza. Se examinó a la asociación del HLA mediante el uso de la prueba de desequilibrio de transmisión, 14 (estudio de tríos) o el test exacto de Fisher o X^2 (control-caso). Se calculó el curso mediano de la enfermedad mediante el uso del análisis de la curva de supervivencia de Kaplan Meier tanto con los "datos sin censura" (en los pacientes "curados" con el KLS finalizado) como con los "datos censurados" (otros). Se consideraba "curado" a un paciente cuando ya no presentaba episodios durante al menos el doble de la duración más extensa entre episodios antes de la finalización de la enfermedad. Para verificar la idoneidad de este criterio, analizamos un subgrupo de pacientes que no habían presentado episodios durante 5 años o más y que, por ende, estaban definitivamente curados (n=26). Descubrimos que el uso de este criterio habría sido adecuado en todos estos casos. Se realizó la comparación del curso de la enfermedad entre los grupos mediante la prueba de rango logarítmico.

Resultados

Datos demográficos y origen étnico

Nuestra muestra fue mundial (América, Europa, Asia, Australia) y estuvo formada en su mayoría por adolescentes de sexo masculino (75,9%; cociente sexual? Proporción de sexos, 3:1).

La edad media de aparición fue $15,7 \pm 6,0$ años (rango, 6-59 años) con el 81,7% de aparición durante su segunda década. Las mujeres eran mayores ($18,5 \pm 9,5$ años) en la aparición que los varones ($15,0 \pm 4,2$ años; $p=0,01$), aunque les llegaba la pubertad antes ($11,8 \pm 1,0$ frente a $13,2 \pm 1,5$ años; $p=0,0001$). En la aparición del KLS, el 89% de los pacientes estadounidenses se ubicaron en los estados más del este, lo cual refleja regiones locales de una alta densidad de población (consulte la Fig. A complementaria). De 108 casos, se había descrito solamente a 7 (6,5%) en informes de casos previos.

De 108 casos internacionales, 88 eran blancos de origen no judío, 18 judíos, 1 latino y 1 asiático. En los Estados Unidos, el KLS se presentó en blancos con una frecuencia tres veces mayor a la esperada, con base en el censo poblacional de los EE.UU. (Tabla 1).¹⁵ Sorprendentemente, se identificó a seis veces más pacientes judíos que lo esperado ($p < 0,033$), todos ashkenazitas (sin ser diferentes en cuanto a la edad, al cociente sexual o a la edad de aparición). En los pacientes estadounidenses derivados a nuestro centro por hipersomnias o narcolepsia, los pacientes hispanos y negros también estuvieron insuficientemente representados frente al censo de los EE.UU., pero la frecuencia de los sujetos judíos fue la esperada (consulte la Tabla 1).

Tabla 2. Naturaleza y frecuencia de los síntomas informados durante al menos un episodio del síndrome de Kleine Levin en 108 pacientes

<i>Hipersomnia</i>	100%	<i>Disminución cognitiva</i>	100%	<i>Percepción alterada</i>	100%
Borrachera de sueño	83%	Deterioro en el habla ^g	94%	Estado de ensueño	81%
Insomnio postepisodio transitorio	72%	Deterioro en la concentración	91%	Percepción errónea	72%
Sueños intensos	59%	Recuerdo incompleto del episodio	87%	Despersonalización	63%
Alucinaciones hipnagógicas	42%	Desorientación temporal	87%	Desconexión cuerpo-mente	52%
Parálisis del sueño	14%	Deterioro de lectura	75%	Sentido del gusto alterado	50%
		Incapacidad para realizar dos tareas simultáneamente	67%	Voces suenan distantes	36%
<i>Trastornos conductuales de alimentación</i>	95%	Incapacidad de tomar una decisión	66%	Sentido del olfato alterado	35%
Hiperfagia ^a	66%	Deterioro de la memoria	66%	Visión borrosa	23%
Aumento en la ingesta de alimentos ^b	56%	Deterioro de la coordinación ojo-mano	66%		
Consumo de alimentos automático	37%	Apatía	54%	<i>Cambio psicológico</i>	87%
Disminución del apetito ^c	34%	Desorientación espacial	43%	Irritabilidad	65%
Comer lo que se les presente	31%			Frustración	55%
Aumento de bebida	16%	<i>Sintomatología meníngea y autonómica</i>	89%	Estado depresivo ^{h,i}	53%
		Fiebre	68%	Agitación	47%
<i>Impulso sexual</i>	59%	Fotofobia	59%	Menos cortés	47%
Desinhibición, hipersexualidad ^d	53%	Dolor de cabeza	48%	Ansiedad	45%
Aumento de la masturbación ^{d,e}	29%	Sudoración	46%	Compulsiones ^l	36%
Insinuaciones sexuales indeseadas ^f	17%	Sofocos	24%	Delirios	35%
Disminución de la sexualidad	6%	Náuseas	18%	Alucinaciones	27%

^a Comer cantidades más abundantes de comida de una vez; aumento medio de peso por episodio: 4,6 ± 3,1 kg. (rango, 0,25-13,6 kg.).

^b Elección de alimentos: dulces, 45%; salados, 18%; amargos, 6%. Elección de alimentos a los que generalmente se les tiene aversión: 20%. Aumento del apetito: 43%.

^c Pérdida media de peso por episodio 4,0 ± 2,7 kg (0,7-11,3 kg).

^d 58,5% de hombres, 34,6% de mujeres; $p < 0,03$.

^e 35,4% de hombres, 7,7% de mujeres; $p < 0,01$.

^f Superior en hombres.

^g Entendimiento para hablar/responder; mudo, monosilábico, repetitivo; lenguaje anidado con vocabulario limitado (40%).

^h 80,7% de mujeres, 43,9% de hombres; $p < 0,01$.

ⁱ Superior en mujeres.

^j Cantar anuncios publicitarios, pasearse, escribir, dibujar, pintar, repiquetear y ver el mismo video continuamente.

Eventos alrededor de la aparición del síndrome de Kleine Levin

El primer episodio del KLS se presentaba, más frecuentemente, en otoño (31,1%) o invierno (31,1%), con picos en diciembre (14,8%). El ochenta y nueve por ciento de los pacientes recordó un evento estrechamente asociado con la aparición, mayormente infecciones (72%; 25% con un síndrome similar al gripal con fiebre), con el consumo de alcohol (23%), con la privación del sueño (22%), estrés inusual (20%), esfuerzo físico (19%), viajes (10%), traumas de cabeza (9%), consumo de marihuana (6%).

Síntomas presentados durante los episodios

Si bien los síntomas “positivos” tales como irritabilidad, agresividad, percepción anormal, aumento del apetito y de la sexualidad eran comunes, la impresión general era la apatía, el agotamiento y el aumento dramático del sueño (Tabla 2). Solamente difería la hipersexualidad y la depresión según el sexo. No existió evidencia alguna de la heterogeneidad de la enfermedad, dado que los pacientes con KLS “hecho y derecho” (hipersomnia, disminución cognitiva, megafagia e hipersexualidad) tenían características clínicas y demográficas similares a aquellos con la enfermedad “incompleta” (p. ej., sin megafagia o hipersexualidad) (no se muestran los datos). La presentación de la enfermedad y los datos demográficos en 18 pacientes judíos tampoco difirió de los otros sujetos.

El sueño aumentó enormemente durante los episodios, con un promedio de 17,9 ± 3,6 horas por 24 horas (rango, 14,7 ± 4,8 a 21,35 ± 2,5). Era difícil despertar a la mayoría de los pacientes y estos informaban sueños intensos y alucinaciones hipnagógicas, mientras que eran poco comunes las parálisis del sueño. A menudo, se veía un exceso de insomnio al finalizar el episodio, a veces asociado con la euforia: “Lo único que deseo es permanecer despierto y hacer las cosas que no pude hacer durante el episodio. Además, es como si me hubiera reenergizado”.

Todos los pacientes informaron un deterioro cognitivo y casi la mayoría tuvo dificultades para leer y hablar: “Me cuesta poner pensamientos en palabras. Mayormente, respondo con gruñidos y quejidos”. Eran comunes las alteraciones a la memoria; solamente el 13% recordaba por completo los episodios: “Parece una película entrecortada a la que le faltan escenas”. Era difícil tener coordinación ojo-mano y realizar gestos simples (tales como encontrar la llave propia en un bolsillo) y se lo percibía de manera anormal (astereognosia); la torpeza llevó a que tres pacientes se quebraran extremidades. La desorientación temporal fue dos veces más frecuente que la desorientación espacial. Siempre se presentaban alteraciones de la percepción y podían afectar a todos los sentidos, con sentimientos como que las cosas eran irreales, como en un sueño: “Las cosas parecían ser borrosas, difusas”; “Solía romper una taza para asegurarme de que las cosas eran normales”.

Casi todos los pacientes informaron anomalías alimenticias durante al menos un episodio. Los pacientes comían grandes cantidades de alimento con tendencia a preferir dulces y elecciones de comida atípica. Los pacientes tendían a comer cualquier, y toda la comida que se les presentaba, lo que recuerda al síndrome del lóbulo frontal. Se observó la presencia de hiperfagia en el 66% de los pacientes que llevó a un llamativo aumento de peso ($4,6 \pm 3,1$ kg/episodio): “Solía no comer por 10 a 14 horas y luego comía 4 o 5 mantecillas de maní y jaleas –incluso sin masticar– muy rápido, luego comenzaba a dormirme nuevamente con comida en mi boca”. No obstante, notablemente, un tercio de los pacientes informó una disminución del apetito.

La mitad de los pacientes informó un aumento en el impulso sexual durante al menos un episodio, pero también se presentó una disminución de la sexualidad. Un tercio de los pacientes tuvo un aumento de la masturbación “hasta el punto de sangrar” en uno, a veces con masturbación pública. Una joven de 17 años de edad declaró: “Tengo hiper libido esporádico. Pienso que deseo tener relaciones sexuales con un viejo vecino o estoy extra sexual y cachonda”. La hipersexualidad fue significativamente más frecuente en hombres que en mujeres.

Cuando se les perturbaba el sueño u otras actividades, era común que presentaran apatía, pero los pacientes también expresaban irritabilidad o frustración, a veces con agresión (36%): “Expreso opiniones inadecuadas, esas cosas que la gente piensa pero no dice”. Existía la posibilidad de presentar un estado depresivo, particularmente en mujeres; 4 de 108 (3,7%) tuvo pensamientos suicidas “para que finalizara un episodio”. A menudo, los pacientes estaban ansiosos, “temían quedarse solos” o le tenían a cualquier novedad en sus entornos. También eran frecuentes los comportamientos compulsivos o aniñados. De vez en cuando, se presentaban delirios paranoides o alucinaciones. “Siento como si pudiera alterar cosas con mi mente”. Todas estas anomalías fueron transitorias y se revirtieron después de los episodios.

Restablecimiento a la función normal entre los episodios

Los pacientes y sujetos de control eran notablemente similares entre los episodios (Tabla 3). A pesar de tener hábitos alimenticios similares y una baja frecuencia de bulimia, los pacientes tenían un índice de masa corporal (IMC) más alto frente a los sujetos de control, independientemente del tiempo que pasaban en cama. Los pacientes también presentaron un aumento en la leptina, en la proteína C reactiva (Fig. 1) y una mayor frecuencia de ronquido y de apnea presenciada, pero desaparecían tras ajustar el IMC. Cabe destacar que el IMC no variaba entre los pacientes con y sin megafagia. El horario habitual de sueño y vigilia eran similares entre los casos y en los sujetos de control entre los episodios (no se muestran los datos). Los pacientes estaban levemente más ansiosos que los sujetos de control. No existió diferencia alguna en los puntajes medios de depresión entre los grupos.

El análisis del curso de la enfermedad indica un deterioro a largo plazo

En el momento del estudio, 52 pacientes tuvieron KLS activo, 25 se consideraron curados y no pudo determinarse el estado en 31 pacientes (intermediario) (Fig. 2). La duración mediana de los episodios (10 días) y el intervalo entre episodio y episodio (4 meses) no varió entre los hombres y las mujeres ni en los sujetos judíos (no se muestran los datos). Los episodios reaparecían más rápido en pacientes con una aparición durante la niñez (consulte

la Fig. 2). Los pacientes con KLS activo habían sufrido más episodios que aquellos que estaban curados o con estado indeterminado al momento del estudio. La enfermedad duró una mediana de $13,6 \pm 4,3$ años, pero fue más corta para los pacientes con el KLS curado. El sexo masculino y la presencia de hipersexualidad predijo una duración de la enfermedad más extensa, como lo hizo la aparición en la adultez (edad, >20 años; 14 pacientes) (Tabla 4). Dado que, más frecuentemente, los hombres estaban más hipersexuales que las mujeres, estos dos factores fueron dependientes. El curso de la enfermedad no se vio afectado por la edad de aparición, la presencia de megafagia ni el estado depresivo. Dado que solamente el 25% de los pacientes con KLS de aparición en la adultez se curaron después de 12 años, se estimó que el curso mediano de la enfermedad excedía los 22,7 años en este grupo.

Antecedentes médicos familiares y personales

Sorprendentemente, el 25% de los pacientes informó haber tenido problemas en el nacimiento (trabajo de parto extenso: $n=12$; hipoxia: $n=6$; parto prematuro o después de fecha: $n=9$) frente al 7,4% en los sujetos de control (Tabla 5) y al 8% en los padres de pacientes con KLS (no se muestran los datos). Además, 16 pacientes (15%) presentaron un desarrollo tardío del habla, para caminar o leer mientras que estas características no se observaron en los sujetos de control. En general, un tercio de los pacientes con KLS padeció de problemas en el nacimiento y del desarrollo, un porcentaje 6,5 veces superior a los sujetos de control. Cinco pacientes con KLS padecieron de enfermedades genéticas, pero eran distintos y con poca probabilidad de que posean importancia. Seis pacientes y ningún sujeto de control habían recibido tratamiento para el trastorno de hiperactividad o para el déficit de atención antes del KLS ($p < 0,04$). La frecuencia de convulsiones, de depresión, ansiedad, migraña, alergia y enfermedades autoinmunitarias en los pacientes con KLS no varió con respecto a los sujetos de control (consulte la Tabla 5 y no se muestran los datos). Resulta interesante saber que los pacientes judíos informaron menos problemas del desarrollo o en el momento del nacimiento (11,1%; similar a los sujetos de control) que el resto del grupo (37,8%; $p < 0,05$). No hubo un aumento en la frecuencia de enfermedades autoinmunes, genéticas, neurodegenerativas o psiquiátricas en los parentescos en primer grado de los pacientes con KLS en comparación con los sujetos de control (consulte la Tabla 5 y no se muestran datos).

Se identificó a cinco familias múltiples (5/104; 4,8% de la muestra); dos de estos publicados previamente.^{16,17} Las relaciones familiares incluían padre e hijo ($n=2$), hermanos afectados ($n=2$) y primos hermanos ($n=1$). Ninguno de los sujetos de control tenían antecedentes familiares de KLS ($p < 0,04$).

Asociación con el antígeno leucocitario humano de clase II

Los alelos HLA-DR y -DQ no variaron entre los casos y los sujetos de control tras la corrección Bonferroni y no se transmitieron preferencialmente en 81 tríos (consulte las Tablas A y B complementarias). El DRB1*0301-DQB1*0201 y DRB1*0701-DQB1*0202, asociados con el KLS en un estudio de tríos más reducido,⁷ tuvieron frecuencias del 12,7 y del 10,8% en el 12,0% de los halotipos transmitidos y en el 11,4% de los no transmitidos.

Tabla 3. Síntomas psicológicos, alimenticios y de sueño en 108 sujetos de control y en 108 pacientes con el síndrome de Kleine Levin entre episodio y episodio

Características	Pacientes con KLS	Sujetos de control	P
N	108	108	NS
Edad, año	27 ± 11	26 ± 10	NS
Sexo masculino	76%	76%	NS
<i>Sueño nocturno</i>			
No duerme bien	17,1%	8,3%	NS
Latencia de sueño, min	23,6 ± 25,8	18,2 ± 14,7	NS
Tiempo dormido, min	482 ± 90	465 ± 86	NS
Síndrome de las piernas inquietas	9,5%	11,6%	NS
Sonambulismo (pasado o presente)	18,5%	18,9	NS
Terrores nocturnos (pasados o presentes)	15,5%	15,5%	NS
Ronquidos	22,9%	11,2%	0,04
Apnea presenciada	7%	1,4%	0,007
<i>Estado de alerta diurno</i>			
Puntaje en la escala de somnolencia de Epworth	5,6 ± 3,9	6,1 ± 3,9	NS
Siestas/semana	1,3 ± 1,9	1,3 ± 1,8	NS
Siestas reparadoras	70,1%	70,1%	NS
<i>Síntomas de narcolepsia</i>			
Síntomas tipo cataplejía	2,7%	2,7%	NS
Alucinación hipnagógica	23,1%	26,8%	NS
Parálisis del sueño	7,4%	7,4%	NS
<i>Conducta alimenticia</i>			
Puntaje EAT-26	5,2 ± 5,7	5,1 ± 4,7	NS
Puntaje EAT > 20	4,6%	0,9%	NS
Índice de masa corporal, kg/m ²	26,1 ± 5,7 ^{a,b}	23,3 ± 3,6	<0,0001
<i>Estado anímico y ansiedad (HADRS)</i>			
Puntaje de ansiedad	6,1 ± 3,8 ^b	5,1 ± 3,3	0,04
Puntaje de depresión	2,7 ± 3,3	2,1 ± 2,1	NS
<i>Niveles séricos</i>			
Leptina, ng/ml	8,3 ± 11,3 ^{b,c}	5,1 ± 7,5	0,027
Proteína C reactiva, ng/ml	2,6 ± 3,8 ^{b,c}	1,2 ± 2,2	0,003

^a Índice de masa corporal (IMC) con (26,2 ± 5,1 kg/m²) frente a sin megafagia (25,9 ± 6,9 kg/m²) (p <0,80).
^b Esta diferencia importante desaparece cuando se controla para el IMC (análisis de la varianza con dos factores).
 KLS=Síndrome de Kleine Levin; NS=sin importancia; EAT=Prueba de la actitud frente a alimentos; HADRS=Escala clasificadora de depresión y ansiedad del hospital

Respuestas terapéuticas

Se tabularon los informes médicos con base en los informes y las respuestas por episodio codificados en las siguientes categorías: sin cambio o peor, beneficio parcial o beneficio importante. Se definió de manera subjetiva al beneficio por parte de los pacientes al ayudar a finalizar/acortar los episodios, lo cual reduce la intensidad de los episodios o previene la recurrencia de los mismos. De los diversos estimulantes probados, la amantadina, un fármaco con propiedades antivirales y estimulantes inhibidores de la recaptación de dopamina, obtuvo el efecto más importante (Tabla 6). Ayudó a finalizar los episodios o “brindó momentos de lucidez” en el 41% de los pacientes. Este efecto se obtenía, normalmente, sólo en el primer ensayo y, a menudo, se perdía en los episodios posteriores. El modafinilo, metilfenidato y la anfetamina mejoraban de vez en cuando el estado de alerta, pero la mayoría de los pacientes permanecía “ausentes” o “despiertos pero en cama, con los ojos abiertos, sintiéndose mal”. El uso de estimulantes mostró, de vez en cuando, una sintomatología incapacitante más positiva (p.ej. agresión exacerbada). Frecuentemente, se utilizaron antidepresivos sin efecto alguno en la mayoría de los síntomas del KLS y con y efecto limitado y ocasional en el estado

depresivo (bupropion y fluoxetina solamente). Entre los neurolépticos, solamente la risperidona disminuyó parcialmente los síntomas de delirio. El litio y el valproato mostraron beneficios idénticos en la prevención de más episodios, con efectos parciales en un cuarto de los pacientes (prolongaron el intervalo entre los episodios).

Los estabilizadores del estado anímico tuvieron efectos desalentadores. Se informó que el litio, un compuesto que indicó ser efectivo en una meta análisis previo, es efectivo en solamente el 24% de los casos. La carbamazepina, las benzodiacepinas y otros antiepilépticos similares han demostrado poco beneficio, aunque cabe destacar que los estabilizadores del estado anímico tales como el litio, la carbamazepina y el ácido valproico fueron, junto con la amantadina, los únicos pocos fármacos que rara vez produjeron un “beneficio importante” (6-12% de los casos). Las inmunoglobulinas intravenosas prolongaron el intervalo entre los episodios en uno de cada tres pacientes. Los tratamientos no médicos fueron uniformemente ineficaces. La gran mayoría de los pacientes consideró que la mayoría de los tratamientos no valían la pena y que el mejor plan de acción era esperar hasta el final del episodio en el domicilio.

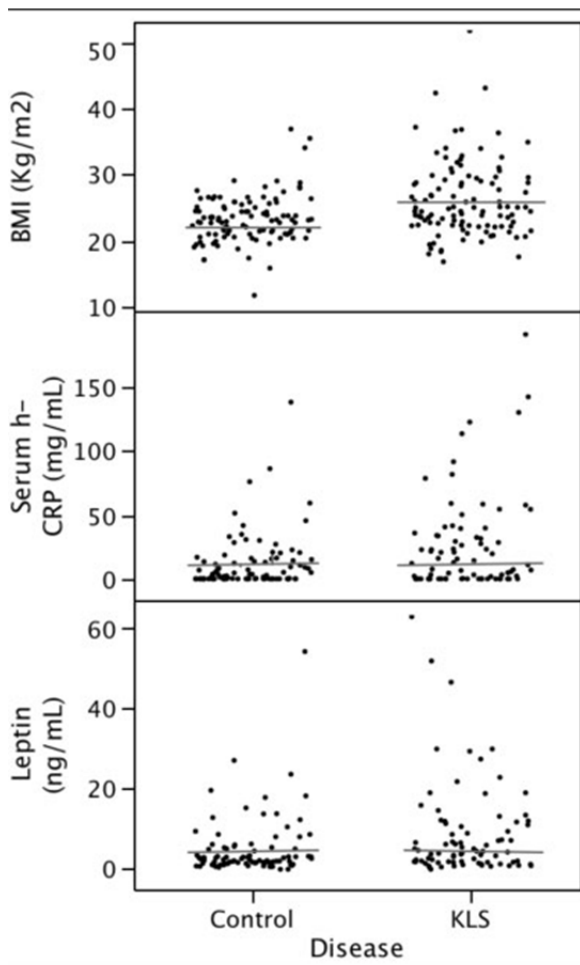


Fig 1. Índice de masa corporal (IMC), leptina en suero y proteína C reactiva (CRP) en suero en pacientes con el síndrome de Kleine Levin (KLS) frente a los pares de control emparejados en edad, sexo y origen étnico. Observe los niveles más altos de CRp, leptina y de IMC ($p < 0,05$). La diferencia importante en CRp y en la leptina desapareció tras el control del IMC (consulte la Tabla 3). Las muestras se tomaron entre episodio y episodio, excepto en cinco sujetos; no se observó diferencia alguna en estos sujetos.

Discusión

Nuestra muestra de más de 100 casos nuevos preseleccionados secuencialmente dentro de un solo año es la más extensa que se haya informado. Es comparable en tamaño con el volumen de todos los casos previamente publicados. Esto indica que, aunque poco frecuente, el KLS es más frecuente de lo que se asume generalmente. En tales estudios, existe un riesgo teórico pequeño de sobrediagnosticar el KLS. No obstante, estamos seguros de que este no era el caso, ya que seleccionamos a los participantes después de haber realizado una entrevista médica extensa y coherente con los pacientes (diagnosticados por colegas y nunca autodiagnosticados) o con sus padres telefónicamente, mediante el uso de los criterios de la Clasificación internacional de los trastornos del sueño seguido de un extenso cuestionario por escrito. El diagnóstico fue retrospectivo (por ende, no se necesitó realizar la entrevista en persona) y se basó en los antecedentes del paciente (generalmente, obtenidos mediante la entrevista con los padres, la cual creemos que es más delicada que la entrevista con los pacientes dado a la amnesia parcial de los episodios en los

pacientes con KLS). No observamos diferencia alguna entre los pacientes que teníamos personalmente a nuestro cargo y aquellos a quienes estudiamos de manera remota. Las historias clínicas no aportaron más información que el cuestionario (y, a menudo, mucho menos). Por lo tanto, estamos seguros de que todos los participantes estuvieron correctamente diagnosticados y, dado que todos los pacientes esperaron meses, sino años, en ser diagnosticados con el KLS, parece que el riesgo de haber sido subdiagnosticados es mayor que el de haber sido sobrediagnosticado.

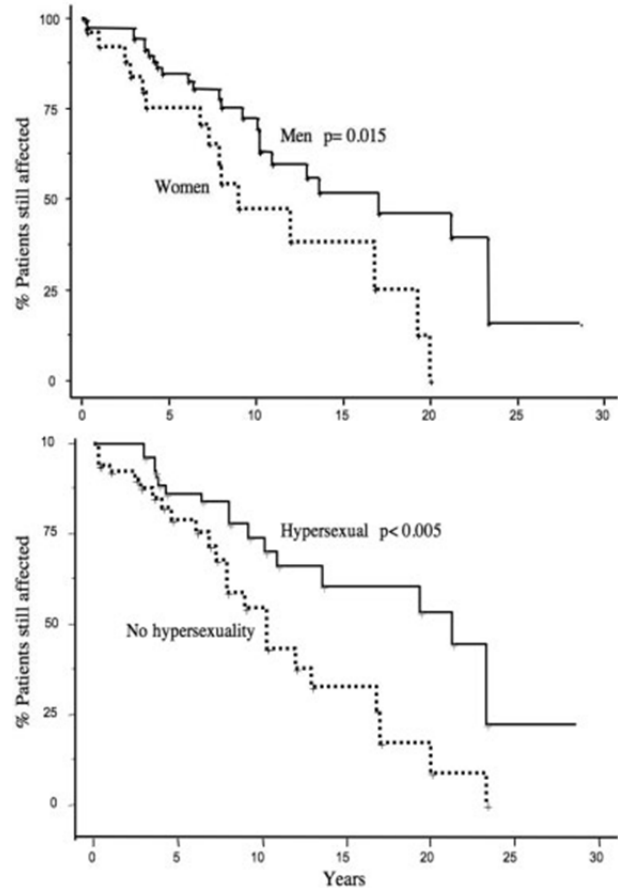


Fig 2. (arriba) El curso de la enfermedad (porcentaje de pacientes aún afectados), según lo calculado mediante el uso del estimado de Kaplan Meier, fue más largo en los hombres (línea continua; mediana, 17 años) frente a las mujeres (línea de puntos; mediana, 9 años). (abajo) El curso de la enfermedad también fue más largo en pacientes con hipersexualidad (línea continua; mediana, 21,2 años) frente a los que no la presentaron (línea de puntos; mediana, 10,2 años).

Varias otras enfermedades neuropsiquiátricas episódicas son imitaciones potenciales del KLS y siempre estuvieron en consideración. Estas incluyen epilepsia en el lóbulo temporal (la cual se descartó en aquí mediante EEG), síndrome de Klüver Bucy secundario a lesiones bilaterales en el lóbulo temporal por diversos motivos (que se descartó mediante imagen por resonancia magnética), estupor recurrente idiopático causado por benzodiazepinas o endodiazepinas (los episodios son más cortos y no están asociados con la despersonalización), encefalopatías metabólicas, por ejemplo, aquellos con hiperamonemia tales como los casos leves de deficiencia de ornitina transcarbamilasa (pero los pacientes presentan intolerancia proteínica, vómitos intensos y síntomas gastrointestinales que no se ven en el KLS; además, el EEG también es anormal) y trastornos bipolares (con sentimientos de

tristeza y sin los típicos sentimientos precursores que sugieren la anulación del episodio del KLS y la aparición de los síntomas similares a los gripales).

El uso de los pares de control y del protocolo sistemático de evaluación clínica nos permitió identificar nuevas anomalías primarias y factores de riesgo. Tampoco descubrimos respaldo alguno para asociarlo con antígenos clase II HLA, y por ende, no se indicó una causa autoinmunológica. Descubrimos que la enfermedad es menos benigna de lo que actualmente se concibe. El curso clínico fue más extenso de lo que se había informado previamente con una mediana de 8,9 a 13,6 años, y hasta incluso más extenso cuando aparecía en la adultez. El KLS también incapacita de manera excepcional, lo cual afecta las funciones diarias y el patrón impredecible de recurrencia. Nuestros pacientes tuvieron un promedio de 19 episodios de una media de 12,5 días, lo cual da un total de más de 8 meses de incapacidad en 14 años.

Tabla 4. Características de los episodios del síndrome de Kleine Levin

Características	Media ± SD (rango)
Duración del episodio (días)	12,5 ± 7,5 (2-270)
Intervalo entre los episodios (mo)	5,7 ± 5,4 (0,5-66)
Aparición <12 años	3,2 ± 3,7 ^a
Aparición en la adolescencia	6,4 ± 5,6
Aparición en la adultez	5,5 ± 6,1
Cant. total de episodios	19 ± 19 (3-135)
KLS activo	25 ± 24
KLS curado	15 ± 9
KLS intermedio	13 ± 9
Duración de la enfermedad (años)	13,6 ± 4,3 (1-27)
KLS curado	8,9 ± 6,9
Hombres	17,0 ± 5,7 ^b
Mujeres	9,0 ± 2,8
Hipersexual	21,2 ± 1,5 ^c
No hipersexual	10,2 ± 1,9
Tiempo incapacitado (días) ^d	237 ± 260 (17-1,568)

^a El intervalo entre episodios fue más corto en los pacientes con una aparición antes de los 12 años frente a una aparición posterior ($p < 0,03$). Existió una media de 19 episodios, pero los pacientes con el síndrome de Kleine Levin (KLS) padecían más episodios en comparación con los casos "intermedios" o ya "curados". El curso de la enfermedad duró una media de 13,6 años.
La duración fue más extensa en pacientes del sexo masculino ($p < 0,015$, prueba de rango logarítmico) y en pacientes con hipersexualidad ($p < 0,005$), ambos siendo independientes.
^d La mediana del tiempo total de estar incapacitado (cantidad de episodios X duración media) fue 237 días, con una variación considerable.
SD=desviación estándar.

Nuestra revisión de los síntomas y datos demográficos fue sorprendentemente similar a aquella basada en una revisión reciente de la bibliografía,⁹ que indica una homogeneidad causal y una entidad clínica distinta. Se observaron coherentemente alteraciones cognitivas y de percepción además de la hipersomnia y representan elementos primarios del síndrome que se pasaron por alto anteriormente. La percepción continuamente alterada, como de ensueño fue un síntoma del KLS sumamente delicado (100%), aunque no se observa en otros trastornos del sueño o en el estado anímico y solamente es transitorio en convulsiones temporales raras. Este síntoma, posiblemente pasado por alto en numerosos informes de casos,⁹ podría utilizarse en más estudios para aumentar la especificidad. En contraste, la hiperfagia y la hipersexualidad fueron más variables a lo largo de los pacientes y de los

episodios, lo cual sugiere que son síntomas menos delicados de lo que se había declarado anteriormente.^{2,3} El IMC aumentaba independientemente de si los pacientes se encontraban en un episodio e independientemente del tiempo total que pasaban en cama, lo cual sugiere una anomalía metabólica primaria. La hipersexualidad fue más frecuente en pacientes de sexo masculino y aumentó la duración mediana de la enfermedad de 10 a 21 años, lo cual sugiere la asociación con la severidad de la enfermedad. Estas diferencias con los informes previos indican que nuestra metodología de entrevista detallada con el paciente brindó un cuadro más exacto pero severo del curso de la enfermedad. De hecho, con el uso de esta metodología, se informaron con mayor frecuencia recaídas de aparición tardía ya que nuestra población de pacientes incluía más sujetos "curados" que al momento de analizar los informes publicados,⁹ lo que informan normalmente los pacientes cerca de la aparición.

La patofisiología subyacente del KLS sigue siendo un enigma. Las funciones sensoriales, cerebelosas y motrices básicas están intactas, aunque las funciones asociativas cerebrales superiores y del sueño están alteradas. Junto con la diversa sintomatología informada, estos resultados indican que el KLS está asociado con anomalías cerebrales generalizadas que incluían principalmente el tálamo, el hipotálamo y las áreas frontotemporales.^{6,18} Se descubrió un llamativo aumento cuádruple autoinformado de dificultades en el nacimiento en los pacientes con KLS frente a los sujetos de control. Este hallazgo evoca al autismo,^{19,20} a la epilepsia²¹ y a la esquizofrenia.²² Las dificultades de nacimiento podrían ocasionar lesiones cerebrales perinatales y sintomatología posterior, como se establece en los trastornos del desarrollo y en la epilepsia.²¹ Opcionalmente, el aumento en la prevalencia de complicaciones obstétricas podría reflejar una patología fetal subyacente del KLS. Las dificultades en el nacimiento son frecuentes en niños con defectos hipotalámicos, lo cual indica un rol para el hipotálamo fetal en la programación y el proceso del nacimiento.²³ En virtud de esto, el aumento de complicaciones obstétricas en el KLS podrían señalar una disfunción cerebral subyacente en lugar de un factor fortuito que confiere una discapacidad futura.

Tabla 5. Antecedentes médicos familiares (parientes en primer grado) y personales en pacientes con el síndrome de Kleine Levin y en los sujetos de control

Características	Pacientes con KLS	Sujetos de control	Importancia (OR)
Sujetos, n	108	108	
Antecedentes familiares			
Síndrome de Kleine Levin	4.8%	0.0%	$p < 0.04$
Depresión importante/bipolar	8.3%	6.5%	NS
Convulsiones	6.5%	1.8%	NS
Enfermedades neurodegenerativas ^a	2.8%	2.8%	NS
Apoplejía	4.6%	2.8%	NS
Enfermedades autoinmunes ^b	12.0%	6.5%	NS
Enfermedades genéticas ^c	3.7%	1.8%	NS
Trastorno déficit de atención	3.7%	3.7%	NS
Antecedentes personales			
Dificultades en el nacimiento	25% ^d	7.4%	$p < 0.0005$ (4.2)
Retraso en el desarrollo	14.8%	0.0%	NA
Problemas de nacimiento y del desarrollo	34.2% ^c	7.4%	$p < 0.000001$ (6.5)
Enfermedades genéticas ^d	5.5% ^d	0.0%	$p < 0.04$
Trastorno déficit de atención	5.5% ^d	0.0%	$p < 0.04$
Depresión	5.5%	3.7%	NS
Enfermedades autoinmunes	5.5%	3.7%	NS
Diestros	81.5%	87.0%	NS
Edad en pubertad, año	12.9 ± 1.5	12.7 ± 1.2	NS
Menstruaciones irregulares	30.1	21.4%	NS

^a Mal de Alzheimer y de Parkinson.
^b Lupus, esclerosis múltiple, artritis, psoriasis, diabetes tipo I, tiroiditis.
^c Enfermedad de Gaucher, neurofibromatosis, síndrome de von Willebrand, atrofia óptica con ataxia (síndrome de Kleine Levin [KLS]), distrofia muscular, fibrosis quística (sujetos de control).
^d Síndrome Klinefelter, síndrome de von Willebrand, riñón poliquistico, retraso mental junto con antecedentes familiares de atrofia óptica y ataxia, retraso mental junto con autismo y retraso en el desarrollo de causa desconocida.
 NS=diferencia de poca importancia; OR=cociente de posibilidades; NA=estadísticas no aplicables.

Nuestros hallazgos más fascinantes son la agregación familiar y un riesgo potencialmente mayor en la población judía, lo cual respalda un rol para los factores de susceptibilidad genética. Se ha señalado que el HLA-DQ2 está asociado,⁷ pero no pudimos replicar este hallazgo en nuestra muestra independiente mucho más extensa. Si bien el riesgo familiar era bajo (1% por familiar en primer grado), identificamos fácilmente familias múltiples y estimamos un aumento del riesgo de entre 800 y 4.000 veces en los parientes en primer grado (con la estimación de una prevalencia del KLS de 2-10 por millón y en 5 parientes en primer grado por índice de control). El aumento en la agregación familiar es coherente con los varios informes previos de familias múltiples en la bibliografía. No se pueden excluir los efectos ambientales compartidos, pero la aparición tardía entre hermanos¹⁷ argumenta contra el único efecto de un agente infeccioso. Un sexto de los pacientes con KLS informados entre los años 1962 y 2004 eran de Israel,⁵ potencialmente un reflejo de un interés de larga tradición en el KLS. En nuestras series, la ascendencia judía también se representó excesivamente significativa en pacientes de los Estados Unidos pero no en derivaciones por hipersomnia. El predominio de la ascendencia ashkenazita también indica un rol para los polimorfismos enriquecidos o específicamente judíos en esta población.

Este hallazgo es fascinante en virtud de la identificación reciente de fuertes efectos genéticos en manifestaciones de enfermedades infecciosas,^{24,25} lo cual incluye el desarrollo de encefalitis causada por el virus del herpes simple.²⁶ Los paralelismos con la encefalitis causada por el virus del herpes

simple y la interacción entre el riesgo genético inherente y patógeno (en el último caso una mutación en el receptor tipo Toll que afecta la respuesta inmunológica) son particularmente interesantes en virtud del aumento de informes de infecciones o de síndromes virales antes del primer y de los posteriores episodios del KLS.

Estos hallazgos señalan el potencial de identificación de tales puntos mediante técnicas de asociación genética modernas o potenciales desencadenantes virales mediante el estudio de muestras tomadas cerca de la aparición de un episodio. No obstante, son posibles los factores causales alternativos para el KLS, incluida una encefalopatía metabólica recurrente leve de origen desconocido.

Una limitación de este estudio fue su diseño retrospectivo, un diseño conocido por favorecer el sesgo de memoria. En este caso, sin embargo, nos resulta alentador el hecho de que se descubrieron unas notablemente pocas diferencias entre los casos y los sujetos de control, y el hecho de que el nacimiento no está relacionado temporalmente con la aparición del KLS (las dificultades en el nacimiento fueron una de las únicas diferencias importantes). Además, no examinamos a todos los pacientes en persona ni entrevistamos a todos los miembros de sus familias, lo cual puede posiblemente llevar a desestimar el riesgo familiar. Se necesitan más estudios sistemáticos y de replicación adicionales para confirmar y ampliar estas observaciones.

Tabla 6. Efectos de los tratamientos en pacientes con el síndrome de Kleine Levin

Tratamiento	n	Sin cambio o peor	Beneficio parcial	Beneficio importante
Estimulantes				
Modafinilo	43	79%	21%	0%
Metilfenidato	27	89%	11%	12%
Amantadina	24	58%	29%	0%
Anfetamina	14	87%	13%	0%
Bupropion	4	50%	50%	0%
Antidepresivos				
Sertralina	17	100%	0%	0%
Fluoxetina	16	81%	19	0%
Otros ^a	23	87%	13%	0%
Melatonina	15	87%	13%	0%
Fototerapia	6	94%	6%	0%
Neurolépticos				
Risperidona	8	63%	27%	0%
Otros ^b	15	100%	0%	0%
Antiepilépticos				
Carbamazepina	22	91%	9%	0%
Valproato	17	75%	19%	6%
Benzodiacepinas ^c	26	96%	4%	0%
Otros ^d	13	100%	0%	0%
Litio	30	77%	17%	7%
Otros				
Inmunoglobulinas	3	66%	33%	0%
Aciclovir	2	100%	0%	0%
Corticosteroides	2	100%	0%	0%
Tratamientos no médicos				
Complementos vitamínicos	24	100%	0%	0%
Fototerapia	6	83%	17%	0%
Otros ^e	4	100%	0%	0%

Se tabularon los informes médicos con base en los informes y las respuestas por episodio codificados en sin cambio o peor, beneficio parcial o beneficio importante. Se definió de manera subjetiva al beneficio por parte de los pacientes al ayudar a finalizar/acortar los episodios, lo cual reduce la intensidad de los episodios o previene la recurrencia de los mismos.

^a Amitriptilina, clomipramina, fluvoxamina, trazodona, moclobemida, venlafaxina, nortriptilina, imipramina, fenelzina, amineptina, mirtazapina, citalopram.

^b Amisulprida, levomepromazina, tioridazina, quetiapina.

^c Clonazepam, lorazepam, diazepam, alprazolam, temazepam, zolpidem.

^d Gabapentina, fenitoína, lamotrigina, tiagabina.

^e Acupuntura, hipnoterapia, psicoterapia.

Los resultados de nuestra encuesta sobre intentos de terapias fueron desalentadores. Se descubrió una nueva utilidad para la amantadina en el tratamiento sintomático de los episodios. De manera similar, el litio y el valproato tuvieron efectos preventivos ocasionales. Más importante aún, estos efectos fueron marginales, raros y en la mayoría de los casos los pacientes eligieron abandonar su consumo. Además, la eficacia exagerada de estas terapias ha tenido la consecuencia de desdibujar los diagnósticos diferenciales y el límite causal con los trastornos psiquiátricos. En contraste con el trastorno bipolar, la depresión y la esquizofrenia, los pacientes con KLS no informaron síntomas psiquiátricos entre los episodios y no tenían antecedentes familiares importantes de estos trastornos, lo cual confirma la naturaleza particular del KLS. Creemos que este hallazgo es importante porque es común para los pacientes con KLS ser mal diagnosticados con un cuadro psiquiátrico y, a veces, hospitalizados con consecuencias negativas al considerar la exacerbación de los síntomas cognitivos en entornos nuevos.

En conclusión, este estudio respalda la existencia del KLS como cuadro patológico e indica que el manejo de la enfermedad debe ser, principalmente, de respaldo y educativo. Normalmente, esto incluye enseñarle a los padres a dejar que los niños duerman con una supervisión adecuada (p. ej., evitar que conduzcan y vigilar si existe un estado depresivo). Pueden proponerse ensayos ocasionales acerca del valproato y la amantadina. También indicamos que la causa del KLS incluye una fuerte predisposición genética. El KLS tiene paralelismos con síntomas de amplio interés en la neurología, psiquiatría (curso episódico, cognición, depresión) y medicina (aumento del sueño, ingesta alterada de alimentos e hipersexualidad; por lo tanto, es posible que una mayor investigación sobre el KLS beneficie a las mayores comunidades médicas y neuropsiquiátricas.

El presente estudio fue financiado por una donación sin restricciones de la Fundación del Síndrome de Kleine Levin (E.M.), por France-Stanford (I.A.), por el Howard Hughes Medical Research Institute (E.M.) y por la subvención NIH 1R01MH080957-01 (E.M.).

Les agradecemos sinceramente a N. Farber y a la familia Maier de la Fundación KLS por su ayuda al momento de reunir a la mayoría de los pacientes y a nuestros colegas F. Andermann, I. Butler, P.-H. Hesla, S. Laureys, M. Merino-Andreu, G. Veinstein y D. Rye por derivar a sus pacientes con el KLS a nuestro estudio. El estudio fue financiado por la fundación KLS y por la subvención NIH MH80957.

Referencias

1. Kleine W. Periodische Schlafsucht. *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie* 1925;57:285–320.
2. Levin M. Periodic somnolence and morbid hunger: a new syndrome. *Brain* 1936;59:494–504.
3. Critchley M. Periodic hypersomnia and megaphagia in adolescent males. *Brain* 1962;85:627–656.
4. Hauri P. *The International Classification of Sleep Disorders—Revised*. Chicago: American Academy of Sleep Medicine 2005.
5. Gadoth N, Kesler A, Vainstein G, et al. Clinical and polysomnographic characteristics of 34 patients with Kleine-Levin syndrome. *J Sleep Res* 2001;10:337–341.
6. Huang YS, Guilleminault C, Kao PF, Liu FY. SPECT findings in the Kleine-Levin syndrome. *Sleep* 2005;28:955–960.
7. 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.
8. Goldberg MA. The treatment of Kleine-Levin syndrome with lithium. *Can J Psychiatry* 1983;28:491–493.
9. Arnulf I, Zeitzer JM, File J, et al. Kleine-Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in the literature. *Brain* 2005; 128(pt 12):2763–2776.
10. Zigmond A, Snaith R. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361–370.
11. Garner D, Olmsted M, Polivy J. Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia. *Int J Eat Disord* 1983;2:15–34.
12. Mignot E, Lin L, Rogers W, et al. Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Hum Genet* 2001;68:686–699.
13. Arnulf I, Lin L, Zhang J, et al. CSF versus serum leptin in narcolepsy: is there an effect of hypocretin deficiency? *Sleep* 2006;29:1017–1024.
14. Spielman R, Ewens W. The transmission disequilibrium test and other family-based tests for linkage disequilibrium and association. *Am J Hum Genet* 1996;59:983–989.
15. Census Bureau US. Profile of general demographic characteristics: 2000, table DP-1. 2001. Washington DC: US Department of Commerce. <http://www.census.gov/main/www/cen2000.html>.
16. Janicki S, Franco K, Zarko R. A case report of Kleine-Levin syndrome in an adolescent girl. *Psychosomatics* 2001;42: 350–352.
17. Katz JD, Ropper AH. Familial Kleine-Levin syndrome: two siblings with unusually long hypersomnic spells. *Arch Neurol* 2002;59:1959–1961.
18. Hong SB, Joo EY, Tae WS, et al. Episodic diencephalic hypoperfusion in Kleine-Levin syndrome. *Sleep* 2006;29:1091–1093.
19. Cederlund M, Gillberg C. One hundred males with Asperger syndrome: a clinical study of background and associated factors. *Dev Med Child Neurol* 2004;46:652–660.
20. Glasson E, Bower C, Petterson B, et al. Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:618–627.
21. Downie A, Frisk V, Jakobson L. The impact of periventricular brain injury on reading and spelling abilities in the late elementary and adolescent years. *Child Neuropsychol* 2005;11:479–495.
22. Isohanni M, Murray G, Jokelainen J, et al. The persistence of developmental markers in childhood and adolescence and risk for schizophrenic psychoses in adult life. A 34-year follow-up of the Northern Finland 1966 birth cohort. *Schizophr Res* 2004; 71(2-3):213–225.
23. Swaab D. The human hypothalamus in metabolic and episodic disorders. *Prog Brain Res* 2006;153:3–45.
24. Siddiqui M, Meisner S, Tosh K, et al. A major susceptibility locus for leprosy in India maps to chromosome 10p13. *Nat Genet* 2001;27:439–441.
25. Mira M, Alcais A, Nguyen V, et al. Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. *Nature* 2004;427: 636–640.
26. Casrouge A, Zhang S, Eidenschenk C, et al. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. *Science* 2006;314:308–312.

