

## Síndrome de Kleine-Levin: aportación diagnóstica de la SPECT cerebral

M. Arias, J.M. Crespo-Iglesias<sup>a</sup>, J. Pérez<sup>a</sup>, I. Requena-Caballero,  
A. Sesar-Ignacio, M. Peleteiro-Fernández<sup>b</sup>

### KLEINE-LEVIN SYNDROME: CONTRIBUTION OF BRAIN SPECT IN DIAGNOSIS

**Summary.** Introduction. *Kleine-Levin syndrome is an infrequent disorder of uncertain aetiopathogenesis that usually affects adolescent males, producing drowsiness and alterations in behaviour, appetite and sexuality. We report a clinically typical case in which the brain SPECT showed right frontal hypoperfusion.* Case report. *Male aged 17, right-handed, who presented drowsiness, apathy, alterations in his sexual behaviour (masturbations in public and attempted assault of women) and hyperphagia, which coincided with his undergoing an emotionally stressful period in his life. Brain SPECT revealed reduced flow in the right frontal lobe, although MRI and CSF study were normal. The polysomnographic study revealed a destructured pattern of sleep, with a reduction in phases III and IV and in REM sleep. He was treated with lithium and evolved favourably without any relapses during the 18 month follow-up.* Conclusions. *Cases of Kleine-Levin syndrome with structural lesions have been reported, but most of them are idiopathic. A disorder in the hypothalamus and the limbic system is suggested. In our case, the findings from the brain SPECT confirmed a non-dominant hypoperfusion of the frontal lobe, which could result from a phenomenon of diaschisis brought about by a diencephalic dysfunction.* [REV NEUROL 2002; 35: 531-3]

**Key words.** Frontal lobe. Kleine-Levin syndrome. SPECT.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de Kleine-Levin (SKL) es un padecimiento infrecuente que afecta fundamentalmente a varones adolescentes; cursa con alteraciones cíclicas del comportamiento, de la sexualidad, del sueño y del apetito. Los primeros casos fueron descritos por el psiquiatra germánico Willi Kleine en 1925 [1]; en 1929, Max Levin, de Baltimore (EE.UU.), refirió el caso de un adolescente con hipersomnia e hiperfagia [2]. En 1942, Critchley y Hoffman utilizaron por vez primera el epónimo de SKL al describir dos nuevas observaciones que atribuyeron a encefalitis [3]. En su revisión de la bibliografía, Critchley encontró, en 1962, 31 posibles casos, de los que propuso retirar cinco que no cumplían los criterios de comer compulsivamente, trastornos del comportamiento, alteración del sueño y desaparición de la espontaneidad [4]. La revisión de Orlosky, realizada en 1982, hizo énfasis en las manifestaciones psiquiátricas, analizadas en 33 pacientes [5]. Estas manifestaciones psiquiátricas pueden ser causa, en no pocas ocasiones, de confusiones diagnósticas con esquizofrenia, trastorno afectivo o conversión [6,7]. La etiopatogenia de este síndrome, para el que se ha postulado una disfunción hipotalámica [8], sigue siendo oscura. El caso que presentamos, diagnosticado inicialmente de psicosis, fue estudiado con una tomografía estandarizada por emisión de fotón único (SPECT), que demostró una hipoperfusión frontal derecha.

### CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 17 años, diestro y de profesión aprendiz de fontanero, con antecedentes de rendimiento escolar deficiente, que sufrió una herida

incisa en un pie, hecho que provocó una denuncia judicial. En los días siguientes, después de declarar ante el juez –situación que le produjo un importante estrés emocional– comenzó a presentar trastornos del comportamiento, con inquietud, apatía y desinterés por su ocupación habitual, además de una somnolencia excesiva. También le observaron una conducta sexual impropia, con insinuaciones, masturbaciones públicas repetidas e intentos de agresión sexual, incluso a miembros femeninos de su propia familia. Fue ingresado en el Servicio de Psiquiatría y, con el diagnóstico de probable brote psicótico, recibió tratamiento con benzodiazepinas y neurolépticos. Durante unas tres semanas se mantuvieron los síntomas mencionados, y apareció también un aumento considerable del apetito. No se constataron alucinaciones, ideas delirantes ni crisis comiciales.

En la exploración clínica se comprobó que el paciente estaba orientado en persona, pero desorientado en tiempo y espacio, le era difícil mantener la atención a las preguntas y mostraba bradipsiquia y lenguaje escaso. Conocía a los miembros de su familia y obedecía órdenes sencillas. Ante la presencia femenina su mirada cambiaba e intentaba acercarse, aunque sin violencia. En general, se mostraba desconsiderado con el personal sanitario. No se comprobaron trastornos de pares craneales, motilidad, sensibilidad, reflejos ni de coordinación.

Se le realizaron diversos estudios, y resultaron normales los análisis de sangre, orina, líquido cefalorraquídeo (LCR) y la resonancia magnética (RM) encefálica. El electroencefalograma (EEG) mostró una lentificación en las áreas anteriores. En el estudio polisomnográfico se comprobó una desorganización general del sueño con una disminución de las fases III y IV y REM; la prueba de latencias múltiples de sueño mostró un leve acortamiento del inicio de las latencias de sueño, pero sin inicio en sueño REM en ninguna de las siestas programadas. Un estudio de SPECT encefálica (Figura) puso de manifiesto una hipoperfusión del lóbulo frontal derecho.

A las cuatro semanas se instauró un tratamiento con carbonato de litio (800 mg/día) y los síntomas remitieron progresivamente en unos diez días. Se normalizó el EEG. Al cabo de un mes se reintegró a su trabajo habitual, y continuó asintomático a los 18 meses, aunque con amnesia de lo ocurrido.

### DISCUSIÓN

Nuestro paciente, un varón adolescente, presentó, siguiendo a una situación de estrés emocional, un cuadro de trastorno del comportamiento, hipersomnia e hipersexualidad; unas tres sema-

Recibido: 29.04.02. Recibido en versión revisada: 10.07.02. Aceptado: 18.07.02.

<sup>a</sup> Servicios de Neurología y Psiquiatría. Hospital de Conxo. <sup>b</sup> Servicio de Neurofisiología. Hospital Clínico. CHUS. Departamento de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, España.

Correspondencia: Dr. M. Arias Gómez, Ramón Piñeiro, 5, 2.º C. E-15702 Santiago de Compostela. E-mail: mariasg@meditex.es

© 2002, REVISTA DE NEUROLOGÍA

nas después se hizo también manifiesto un apetito compulsivo. Las manifestaciones psiquiátricas, entre ellas la apatía y el desinterés, fueron tan prominentes en el comienzo del cuadro que motivaron el diagnóstico de brote psicótico, que determinó su ingreso en la sala de agudos de psiquiatría y el tratamiento con benzodiacepinas y neurolépticos. La clave para el diagnóstico, más que en la somnolencia, estuvo en la desinhibición sexual, con intentos repetidos de 'agresiones' al personal femenino de su entorno y sanitario, además de públicas y repetidas masturbaciones. Cumplía, pues, todos los postulados establecidos por Critchley en 1962 para ser diagnosticado de SKL [4]. Sin embargo, hay que reseñar que con posterioridad se han descrito casos en mujeres [9,10] y en adultos [11-13].

El SKL no tiene una etiología precisa y su fisiopatología está todavía por escribir, de ahí que siga viva la polémica de si es un trastorno neurológico o psiquiátrico; quizás para contentar a todos podría hablarse de padecimiento neuropsiquiátrico [6,13]. Traumatismos craneales [14], estrés emocional, gripe, mononucleosis y varicela [15], tumores hipofisarios con extensión supraselar [16] y encefalitis vírica [17] se han propuesto como factores causales o desencadenantes. Uno de los casos fue también referido como inicio de una esclerosis múltiple [18]. En algunas ocasiones, los estudios histopatológicos demostraron una infiltración linfocitaria y una proliferación microglial nodular en el mesencéfalo y en el hipotálamo [19], o bien en el tálamo medial [20]. También las alteraciones del hipotálamo, que se observan en casos de síndrome de Asperger [21] y Prader-Willi [22], pueden favorecer la aparición del SKL.

El hipotálamo, que forma parte del sistema límbico, mantiene conexiones con los lóbulos temporal y frontal y con los ganglios basales; además, se relaciona con el sistema endocrino (síntesis de hormonas de la neurohipófisis y de factores liberadores e inhibidores de las hormonas de la adenohipófisis) y la epífisis (el núcleo supraóptico hipotalámico regula la secreción de melatonina). Alteraciones en todo este entramado de conexiones neuronales y neuroendocrinas podrían explicar la mayoría de las manifestaciones del SKL, en el que se han descrito en algunos casos alteraciones del eje hipotalamohipofisario [23,24]. Una disfunción similar se ha descrito también en los trastornos afectivos, con los que el SKL comparte algunas manifestaciones, sobre todo en lo que concierne a su carácter cíclico. Incluso se ha descrito un caso de SKL de inicio a los 14 años, que a los 28 presentó un cuadro de manía, precedido de somnolencia [25]; precisamente en este caso, un estudio de SPECT puso de manifiesto una hipoperfusión en el hipotálamo, en los ganglios basales y en la región frontotemporal derecha. Este caso junto con el nuestro constituyen las primeras evidencias de disfunción frontal no dominante, demostradas mediante SPECT. Tal disfunción podría consistir en un fenómeno de diasquisis, propiciada por una hipoactivación frontal derivada de la propia disfunción diencefálica.

Las manifestaciones psiquiátricas del SKL son en ocasiones tan prominentes que llevan a diagnósticos erróneos de esquizofrenia, psicosis afectiva o conversión [6,7]. Orlosky [5], en su revisión de 33 casos, encontró que la letargia (24%) y la desinhibición sexual (18%) fueron los trastornos del comportamien-

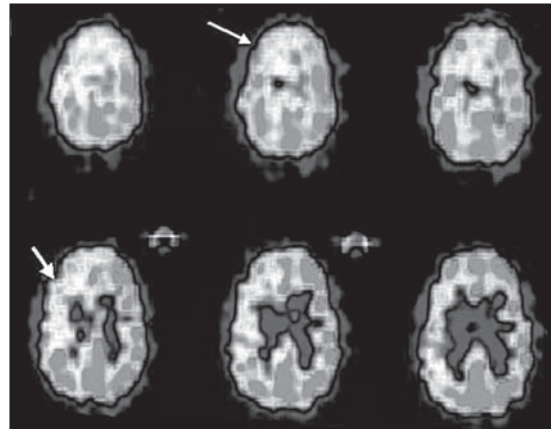


Figura. Estudio de SPECT cerebral, en el que se observa una hipoperfusión frontal derecha (flecha).

to más frecuentes, y la irritabilidad (58%) y la depresión los trastornos del humor predominantes, mientras que la confusión (73%) y la amnesia (39%) fueron las alteraciones del intelecto más notorias. El mismo autor señaló que el SKL podría ser la imagen invertida de la anorexia nerviosa.

Ningún estudio complementario aporta datos específicos para establecer el diagnóstico del SKL. Los estudios analíticos, como se ha reseñado anteriormente, pueden mostrar alteraciones en el ritmo circadiano de la secreción hormonal hipofisaria [23,24], pero en general no suelen ser decisivos [26]. Los estudios neurofisiológicos, y en concreto la polisomnografía y la prueba de latencias múltiples de sueño, pueden mostrar un leve acortamiento de las latencias de sueño y de la fase REM, además de una fragmentación general del sueño y disminuciones de las fases 3 y 4 del sueño NREM y también del propio sueño REM [27,28]. La tomografía axial computarizada (TAC) y sobre todo la RM tienen gran interés en la investigación etiológica de los casos secundarios; nuevos estudios de SPECT y de tomografía por emisión de positrones (PET) podrán ayudar a comprender la fisiopatología del SKL y subrayar las regiones encefálicas más afectadas en cada caso.

La lista de trastornos que entrarían en el diagnóstico diferencial del SKL puede ser muy amplia: narcolepsia, trastornos del ritmo circadiano del sueño observados en casos de ictus (infartos paramedianos talámicos) [29], encefalitis y demencia, síndrome de Pickwick, apnea del sueño, esquizofrenia, trastornos afectivos, histeria, migraña basilar [30], estupor recurrente idiopático [31] y trastorno del apetito relacionado con el sueño (episodios de sonambulismo con una rápida ingestión de alimentos) [32].

El SKL y los trastornos afectivos vuelven a converger en lo que al tratamiento se refiere, ya que en ambos se han mostrado eficaces el litio y la carbamacepina, sobre todo respecto a la profilaxis de nuevos episodios; sin embargo, el pronóstico del SKL es notablemente mejor.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Kleine W. Periodische schlafsucht. *Monatsschr Psychiatr Neurol* 1925; 57: 285-320.
2. Levin M. Narcolepsy (Gelineau syndrome) and other varieties of morbid somnolence. *Arch Neurol Psychiatry* 1929; 22: 1172-200.
3. Critchley M, Hoffman HL. The syndrome of periodic somnolence and morbid hunger (Kleine-Levin syndrome). *Br Med J* 1942; 1: 137-9.
4. Critchley M. Periodic hypersomnia and megaphagia in adolescent males. *Brain* 1962; 85: 627-56.

5. Orlosky MJ. The Kleine-Levin syndrome: a review. *Psychosomatics* 1982; 23: 609-21.
6. Masi G, Favilla L, Millepiedi S. The Kleine-Levin syndrome as a neuropsychiatric disorder: a case report. *Psychiatry* 2000; 63: 101-3.
7. Mukaddes NM, Alyanak B, Kora BA, Polvan O. The psychiatric symptomatology in Kleine-Levin syndrome. *Child Psychiatry Hum Dev* 1999; 29: 253-7.
8. Garland H, Summer D, Fourman P. The Kleine-Levin syndrome: some further observations. *Neurology* 1965; 15: 1161-7.
9. Lavie P, Gadoth N, Gordon C, Goldhammer G, Bechar M. Sleep pattern in Kleine-Levin syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1979; 47: 369-71.
10. Kesler A, Gadoth N, Vainstein G, Peled R, Lavie P. Kleine Levin syndrome in young females. *Sleep* 2000; 23: 563-7.
11. Persson T, Olsson L, Ortman E. The Kleine-Levin syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1970; 46: 106-10.
12. 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.
13. Cawthron P. A disorder unique to ado adolescence? The Kleine-Levin syndrome. *J Adolesc* 1990; 13: 401-6.
14. 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.
15. 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.
16. Jungheim K, Badenhop K, Ottmann OG, Usadel KH. Kleine-Levin and Munchausen syndromes in a patient with recurrent acromegaly. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 142.
17. Merriam AE. Kleine-Levin syndrome with following acute viral encephalitis. *Biol Psychiatry* 1986; 21: 1301-4.
18. 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.
19. Fenzi F, Simonati A, Crosato F, Ghersini L. Clinical features of Kleine-Levin syndrome with localized encephalitis. *Neuropediatrics* 1993; 24: 292-5.
20. Carpenter S, Yassa R, Ochs R. A pathological basis for Kleine-Levin syndrome. *Arch Neurol* 1982; 39: 25-8.
21. Berthier ML, Santamaria J, Encabo H, Tolosa E. Recurrent hypersomnia in two adolescent males with Arperger's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31: 735-8.
22. 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.
23. Fernández 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.
24. Malhotra S, Das NK, Gupta N, Muraliharan R. A clinical study of Kleine-Levin syndrome with evidence for hypothalamic-pituitary axis dysfunction. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 86-106.
25. Lu ML, Liu HC, Chen CH, Sung SM. Kleine-Levin syndrome and psychosis: observation from a unusual case. *Neuropsychiatry Neuropsychology Behav Neurol* 2000; 13: 140-2.
26. 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* 1988; 21: 278-384.
27. Reimao R, Shimizu MH. Kleine-Levin syndrome. Clinical course, polysomnography and multiple sleep latency test. Case report. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 1245-7.
28. Chesson AL, Levin 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.
29. McGilchrist I, Goldstein LH, Jadresic D, Fenwick P. Thalamo-frontal psychosis. *Br J Psychiatry* 1993; 163: 113-5.
30. Requena I, Indakoetxea B, Lema C, Santos B, García-Castiñeira A, Arias M. Coma asociado a migraña. *Rev Neurol* 1999; 29: 1048-51.
31. Tinuper P, Montagna P, Piazzini G, Avoni P, Cerullo A, Cortelli P, et al. Idiopathic recurring stupor. *Neurology* 1994; 44: 621-5.
32. Winkelman JW. Clinical and polysomnographic features of sleep-related eating disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 14-9.

#### SÍNDROME DE KLEINE-LEVIN:

##### APORTACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA SPECT CEREBRAL

**Resumen.** Introducción. El síndrome de Kleine-Levin es un trastorno infrecuente, de etiopatogenia no aclarada, que suele afectar a adolescentes varones, produciendo somnolencia y alteraciones del comportamiento, del apetito y de la sexualidad. Se presenta un caso con curso clínico típico, en el que la tomografía estandarizada por emisión de fotón único (SPECT) cerebral mostró una hipoperfusión frontal derecha. Caso clínico. Un varón de 17 años, diestro, que coincidía con una situación de estrés emocional, presentó somnolencia, apatía, alteración del comportamiento sexual (masturbaciones públicas e intentos de agresión a personal femenino) e hiperfagia. El estudio de SPECT cerebral mostró una disminución del flujo en el lóbulo frontal derecho, mientras que la resonancia magnética (RM) y el estudio del líquido cefalorraquídeo resultaron normales. El estudio polisomnográfico mostró una desestructuración del sueño, con una reducción de las fases III y IV y del sueño REM. Se trató con litio y evolucionó favorablemente, sin recidiva en 18 meses de seguimiento. Conclusiones. Se han descrito casos de síndrome de Kleine-Levin con lesiones estructurales encefálicas, pero la mayoría son idiopáticos. Se postula una disfunción hipotalámica y del sistema límbico. Los hallazgos del SPECT cerebral de nuestro caso confirmaron una hipoperfusión del lóbulo frontal no dominante, que podría traducir un fenómeno de diasquisis, propiciado por una disfunción diencefálica. [REV NEUROL 2002; 35: 531-3]

**Palabras clave.** Lóbulo frontal. Síndrome de Kleine-Levin. SPECT.

#### SÍNDROMA DE KLEINE-LEVIN:

##### CONTRIBUTO DIAGNÓSTICO DO SPECT CEREBRAL

**Resumo.** Introdução. A síndrome de Kleine-Levin é uma doença rara, de etiopatogenia não esclarecida, que afecta habitualmente adolescentes de sexo masculino, produzindo sonolência e alterações do comportamento, do apetite e da sexualidade. Apresenta-se um caso com curso clínico típico, em que o SPECT cerebral mostrou hipoperfusão frontal direita. Caso clínico. Homem de 17 anos, destro; em coincidência com situação de stress emocional apresentou sonolência, apatia, alteração do comportamento sexual (masturbações públicas e tentativas de agressão a indivíduos de sexo feminino) e hiperfagia. O estudo do SPECT cerebral mostrou uma diminuição do fluxo no lobo frontal direito, sendo normais a ressonância magnética (RM) e o estudo do líquido cefalorraquídeo. O estudo polisomnográfico mostrou uma desestruturação do sono, com redução das fases III e IV e do sono REM. Foi tratado com lítio e evoluiu favoravelmente, sem recidiva em 18 meses de seguimento. Conclusões. Foram descritos casos de síndrome de Kleine-Levin com lesões estruturais encefálicas, contudo na maioria são idiopáticos. Postula-se uma disfunção hipotalâmica e do sistema límbico. Os achados do SPECT cerebral do nosso caso confirmaram uma hipoperfusão do lobo frontal não dominante, que poderia traduzir um fenómeno de diasquise, propiciado por disfunção diencefálica. [REV NEUROL 2002; 35: 531-3]

**Palavras chave.** Lobo frontal. Síndroma de Kleine-Levin. SPECT.