

Informe del caso

El síndrome de Kleine Levin en una joven de 14 años: Mediciones de la hipocretina-1 en el LCR

Claudio Podestá^{a,*}, Mónica Ferreras^b, Marcela Mozzi^b, Claudio Bassetti^c, Yves Dauvilliers^d, Michel Billiard^d

^a Departamento de neurología FLENI, Laboratorio de Sueño, Buenos Aires, Argentina

^b Neuraxis Sleeplab, Buenos Aires, Argentina

^c Departamento de neurología, University Hospital, Zúrich, Suiza

^d Departamento de neurología, Gui de Chauliac Hospital, Montpellier, Francia

Recibido el 30 de enero, 2006; recibido de forma revisada el 10 de julio, 2006; aceptado el 14 de julio, 2006. Disponible online el 13 de noviembre, 2006

Resumen

Las mediciones de la hipocretina-1 en el LCR se realizaron durante un período de hipersomnía y durante un intervalo asintomático en una joven de 14 años de edad que sufría de síndrome de Kleine Levin severo. Se evidenció una disminución a la mitad de la hipocretina-1 durante el período de hipersomnía en comparación con el intervalo asintomático. Junto con los datos previos, este resultado juega a favor de la disfunción recurrente a nivel hipotalámico en el síndrome de Kleine Levin.

© 2006 Elsevier B.V. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Síndrome de Kleine Levin; Hipocretina-1 en el LCR; Disfunción hipotalámica recurrente

1. Introducción

El síndrome de Kleine Levin es una enfermedad rara caracterizada por episodios recurrentes de hipersomnía, con una duración promedio de una semana, asociado de distintas maneras con comportamientos anormales, tales como la megafagia, hipersexualidad, irritabilidad, comportamientos extraños y anomalías cognitivas, entre ellas, sensación de irrealidad, confusión, delirios fragmentarios y alucinaciones. La aparición simultánea de todos estos síntomas es la excepción y no la regla. Estos episodios reaparecen en intervalos altamente variables, de uno a varios meses. Se ven afectados predominantemente

personas del sexo masculino y, con frecuencia, la aparición se da en la adolescencia [1].

Hasta la actualidad, la hipótesis patofisiológica más aceptada es la de una disfunción recurrente del eje hipotalámico-pituitario, basado en la presencia de la disminución del estado de sueño/vigilia, megafagia, hipersexualidad y anomalías cognitivas. Además, se ha señalado recientemente un proceso focal, transitorio y proceso modulado inmunológicamente [2]. No obstante, aún es insuficiente la evidencia a favor de una disfunción del eje hipotalámico-pituitario. Los niveles en el periodo inicial de las principales hormonas de la glándula pituitaria anterior son normales. Las neuroimágenes (exploración mediante tomografía computarizada [TC] o imagen por

*Autor para correspondencia. Tel./fax: +54 11 5777 3200.

Dirección de correo electrónico: cpodesta@fleni.org.ar (C. Podestá).

resonancia magnética [IRM]) durante los intervalos asintomáticos y los períodos sintomáticos son normales.

El descubrimiento del sistema de la hipocretina/orexina ha allanado el camino para otras áreas de investigación. Una cantidad de estudios ha sugerido un rol en la promoción o mantenimiento de la vigilia y en la actividad locomotora, comportamiento alimenticio y metabolismo energético [3-5]. La deficiencia de la hipocretina-1 está funcionalmente involucrada en la narcolepsia en seres humanos con cataplejía [6]. De acuerdo con Mignot et al. [7], los sujetos se clasifican según el nivel que presenten hipocretina-1 (200 pg/ml) bajo (< 110 pg/ml), intermedio (>110 pg/ml, < 200 pg/ml) o normal. Es posible que la hipocretina también esté involucrada en otras etiologías de hipersomnia, como el síndrome de Kleine Levin. Recientemente, se han publicado algunos informes que coinciden con esta hipótesis sobre las mediciones de la hipocretina-1 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en sujetos con el síndrome de Kleine Levin. Mignot et al. [7] informaron un nivel intermedio de hipocretina-1 en el LCR (no se menciona el valor exacto) en medio de un episodio y Katz y Ropper [8] informaron un nivel normal de hipocretina-1 en el LCR (no se menciona el valor exacto) en uno de dos hermanos, también durante un período sintomático. Dauvilliers et al. [2] informaron niveles de hipocretina-1 dentro del rango normal ($459,8 \pm 308,2$ pg/ml) durante un intervalo asintomático en cuatro sujetos, entre los cuales, tres con el síndrome de Kleine Levin y uno con el síndrome de Kleine Levin asociado con el síndrome de Prader-Willi y una disminución a la mitad del nivel de hipocretina-1 en el LCR durante un período sintomático (111 pg/ml) en comparación con un intervalo asintomático (221 pg/ml) en el paciente que sufría tanto del síndrome de Kleine Levin como del síndrome de Prader-Willi. Estos datos preliminares fueron un incentivo para medir los niveles de hipocretina-1 en el LCR tanto durante un período sintomático como en un intervalo asintomático en un paciente con el síndrome de Kleine Levin puro.

2. Informe del caso

La paciente era una joven de 14 años de edad, caucásica en su primer ingreso en el Laboratorio de Sueño Neuraxis Sleeplab en Buenos Aires. Contaba con el registro de varios episodios que comenzaron a los ocho años de edad: 16 en 1997, 0 en 1998, 4 en 1999, 10 en 2000, 7 en 2001, 2 en 2002, 4 en 2003 y 2 en 2004. La duración de los episodios osciló entre un mínimo de cuatro días y un máximo de 10 días (media: 7,06 días). Se registró la presencia de megafagia, que consiste en la compulsión por la carne, embutidos y dulces en tres episodios (1997, N.º 11; 05-19/07/2004 y 15-22/09/2004) e hipersexualidad (masturbación pública) en un solo episodio (1997, N.º 11). Durante algunos episodios de hipersomnia, se observaron

otras anormalidades conductuales, entre ellas, irritabilidad y hacer caras frente a un espejo. Las anormalidades cognitivas consistían en la sensación de irrealidad, como si los objetos y personas estuvieran distantes y confusión. No se mencionaron alucinaciones. Se informó la presencia de amnesia leve al final de algunos episodios. Los antecedentes personales, familiares y pasados no presentaron nada fuera de lo común. El modafinilo y el metilfenidato no fueron eficaces durante los episodios de hipersomnia, mientras que la carbamazepina y el ácido valpróico no pudieron prevenir la recurrencia tanto en los períodos sintomáticos como los asintomáticos. El último estado fue la disminución en la duración y gravedad de los episodios.

En las pruebas de laboratorio, el electroencefalograma (EEG) fue normal, excepto por el aumento de la onda durante la vigilia. Una polisomnografía nocturna se destacó, durante un episodio de hipersomnia por el registro total de tiempo (TTR, por su sigla en inglés) (14 hs. 46 min.), el tiempo total de sueño (TST, por su sigla en inglés) (13 hs. 34 min.), la latencia de sueño (16 min), la latencia de movimientos rápidos oculares (REM, por su sigla en inglés) (1 h. 37 min.), la eficacia del sueño (71%), el índice de dificultad respiratoria (RDI, por su sigla en inglés) (1,8) y el índice de movimientos periódicos de extremidades (PLMI, por su sigla en inglés) (4,5). El registro de la PSG se realizó durante la mayor parte del episodio de sueño. La tomografía computarizada y la IRM fueron normales. El examen neurometabólico fue normal. Con respecto a la hipocretina-1 en el LCR, se realizó una punción lumbar tanto durante un episodio de hipersomnia como durante un intervalo asintomático, momento en el cual la paciente se despertó espontáneamente al final del episodio de sueño. Se evaluaron los niveles de hipocretina-1 en Zúrich y se determinaron a partir de las muestras de LCR sin extracción previa mediante el uso de kits de radioinmunoanálisis de Phoenix Peptides, Inc. El nivel medio diurno de hipocretina-1 en el LCR de 47 controles sanos publicados fue $363,2 \pm 16,3$ pg/ml (rango 224–653) para el ensayo directo. El punto de corte para los valores patológicos, intermedios y normales fue el mismo que el indicado por Mignot et al. [6]. Los niveles de hipocretina-1 fueron 581 pg/ml durante el intervalo asintomático y 282 pg/ml durante el período de hipersomnia, lo cual es una disminución del 48,5% en el nivel de hipocretina-1 durante el episodio de hipersomnia en comparación con el intervalo asintomático.

3. Discusión

Este es el segundo informe de una medición de la hipocretina-1 en el LCR en un paciente con el síndrome de Kleine Levin que arroja una disminución a la mitad entre el intervalo asintomático y el período sintomático. Este caso fue notable para el sexo femenino, edad temprana de

la aparición (8 años) y gravedad de la afección marcada por numerosos y, a menudo, episodios cercanos de hipersomnia. A pesar de que el primer informe describe a un sujeto tanto con el síndrome de Kleine Levin como también con el síndrome de Prader–Willi, y que el presente informe demostró un nivel más bajo de hipocretina-1 aún en el rango normal (>200 pg/ml) durante el período sintomático, estos dos informes de casos señalan la posibilidad de una disminución episódica de los niveles de hipocretina en el síndrome de Kleine Levin durante los períodos sintomáticos.

Se requieren mediciones adicionales de la hipocretina-1 tanto en un período sintomático como en un intervalo asintomático para consolidar la hipótesis acerca de la disfunción hipotalámica recurrente en el síndrome de Kleine Levin.

Referencias

- [1] Critchley M. Periodic hypersomnia and megaphagia in adolescent males. *Brain* 1962;85:627–56.
- [2] 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* 2003;59:1739–45.
- [3] de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X-B, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:322–7.
- [4] Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998;92:573–85.
- [5] De Lecea L, Winsky-Sommerer R, Paneda C, Suzuki C, Sutcliffe JG. The hypocretins (not hypocretines): discovery and emerging role as integrators of physiological signals. In: Bassetti C, Billiard M, Mignot E. (Eds.) *Narcolepsy and Hypersomnia*. Marcel Dekker, New York, in press.
- [6] Nishino S, Ripley B, Overeem S, Nevsimalova S, Lammers GJ, Vankova J, et al. Low CSF hypocretin (orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. *Ann Neurol* 2001;50:381–8.
- [7] 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.
- [8] Katz JD, Ropper AH. Familial Kleine–Levin syndrome: two siblings with unusually long hypersomnic spells. *Arch Neurol* 2002;59:1959–61.