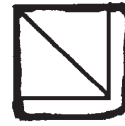


*revista de
experiencias
clínicas y neurociencias*



Síndrome de Kleine Levin: reporte de casos de Buenos Aires, Argentina

Stella Maris Valiensi

*Neuróloga. Sección de Medicina del sueño. Neurología. Hospital Italiano.
Hospital Británico. Buenos Aires
E-mail: svaliensi@gmail.com*

Arturo Garay

Neurólogo. Sección Medicina del sueño. Servicio de Neurología. CEMIC. Buenos Aires

Claudio Podestá

Neurólogo. Servicio de Medicina del sueño. Neurología. FLENI. Buenos Aires

María Elena Mazzola

Neuróloga infantil. Servicio de Medicina del sueño. Neurología. FLENI. Buenos Aires

María Carolina Paleka

Residente de Neurología. Servicio de Neurología. Hospital de Clínicas. Buenos Aires

Oscar Adolfo Martínez

Neurólogo. Servicio de Neurología. Hospital Británico. Buenos Aires

Resumen

El síndrome de Kleine-Levin (SKL) es un trastorno poco frecuente de episodios recurrentes de hipersomnias, asociado con ingesta compulsiva, hipersexualidad y comportamiento anormal. *Objetivos:* reportar casos del síndrome de Kleine-Levin ocurridos en Buenos Aires, Argentina y caracterizar la presentación clínica de estos pacientes. Se incluyeron pacientes de diferentes centros hospitalarios con síndrome de Kleine-Levin según la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño. Se evaluaron los síntomas psiquiátricos, físicos y neurológicos. Algunos fueron investigados con resonancia magnética cerebral, tomografía computarizada de emisión de fotones, electroencefalograma y algunos con polisomnografía. *Resultados:* n= 7 pacientes (2 mujeres, 5 varones) con edades comprendidas entre 8 y 47 años (mediana 20 años). La duración de los síntomas: 1.5-20 con una media de 8 días. El rango de intervalo entre episodios: 2,5-24 meses, mediana 13,7; todos tenían antecedentes de hipersomnias (un paciente post traumatismo craneal); 5 pacientes informaron hiperfagia y 2 disminución del apetito. La polisomnografía mostró reducción de la eficiencia del sueño. La resonancia magnética se realizó en 6 pacientes. Fue normal en 4 pacientes; 1 mostró anomalías no específicas y otro hematoma diencefálico.

Nuestro trabajo es el primer reporte de casos de este síndrome de diferentes etiologías. La prevalencia es difícil de estimar en nuestro país.

Palabras claves: Síndrome de Kleine-Levin - Trastornos del Sueño - Reporte de casos.

KLEINE LEVIN SYNDROME: REVIEW OF DIAGNOSED CASES OF BUENOS AIRES, ARGENTINA

Abstract

Kleine-Levin syndrome is an uncommon disorder with recurrent episodes of hypersomnia, and behavioral abnormalities such as binge-eating and hypersexuality. Our aims were to report cases of the Kleine-Levin syndrome diagnosed in Buenos Aires, Argentina and to characterize the clinical presentation of these patients. We evaluated patients with Kleine-Levin syndrome according to the International Classification of Sleep Disorders. Psychiatric, physical and neurological symptoms were present. Some patients were investigated with brain Magnetic Resonance Imaging, Single Photon Emission Computed Tomography, electroencefalogram and some with polysomnography.

Seven patients (2 female, 5 male), ages from 8 to 47 years (median 20.7 years) were included in the study. The duration of symptoms was 1.5–20 days with a mean of 8. The range of interval between episodes: 2.5-24 months, median=13. All seven patients had a history of hypersomnia (one of them post head injury); 5 reported hyperphagia and 2 reduced appetite. Brain MRI was performed in 6 patients: 1 showed non-specific abnormalities and another presented diencephalic hematoma; the rest were normal.

Our paper is the first one in Buenos Aires reporting Kleine-Levin syndrome of different etiologies. The prevalence is difficult to estimate in our country.

Keywords: Kleine-Levin syndrome - Sleep disorder - Case report.

Introducción

Willis Kleine reportó 5 pacientes con “somnolencia periódica” en 1925. Posteriormente, Max Levin publicó en 1936 una descripción de 6 pacientes que padecían “un síndrome de somnolencia periódica y hambre mórbida” (1). El síndrome de Kleine-Levin (SKL) se considera un trastorno neurológico raro. La prevalencia es desconocida, pero se calcula en 1,5 casos por millón de habitantes (2). Se caracteriza por un mínimo de dos episodios recurrentes de hipersomnias, que duran de 2 días a 5 semanas, se repiten al menos una vez cada 18 meses y están acompañados por al menos uno de los siguientes síntomas: anomalías cognitivas, alteración de la percepción e hipersexualidad. Entre los episodios, el estado de alerta, las funciones cognitivas y el comportamiento, son usualmente normales. El diagnóstico requiere la exclusión de otras entidades, principalmente psiquiátricas (como bipolaridad) o trastornos relacionados con el sueño (como hipersomnias idiopáticas o narcolepsia).

Ocurre principalmente en adolescentes varones jóvenes pero también se han reportado casos en adultos. Su fisiopatología aún es desconocida, aunque según estudios recientes de imágenes funcionales, el hipotálamo,

el tálamo, el núcleo caudado, el giro angular, el cíngulo anterior, el córtex prefrontal dorsomedial, el orbitofrontal y el temporal, están hipoperfundidos durante los episodios (3-7).

Varios factores precipitantes se han descrito antes de la aparición de los episodios, entre los cuales se mencionan infecciones, consumo de alcohol, privación de sueño, estrés inusual y traumatismo craneal (8-11).

Un estudio apuntó a un aumento significativo de la frecuencia de los alelos HLA-DQB1 * 0201 en pacientes con SKL, reforzando la hipótesis de un posible origen autoinmune, pero esto no se ha confirmado en una cohorte mayor (12).

El litio parece ser el fármaco profiláctico más eficaz que se utiliza (13-14).

Se menciona recientemente “los imitadores o *mimic* del síndrome de Kleine-Levin (SKLM)”, descriptos como pacientes con hipersomnias recurrente, de mayor edad al inicio de la enfermedad. No se constató predominio de género en esta descripción. Estos pacientes en su mayoría no supieron referir factores precipitantes y tenían una mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos en su historial (15). No hemos encontrado en la literatura, reportes de serie de casos de SKL y su caracterización clínica en Buenos Aires.

Objetivos

1. Informar casos de SKL en Buenos Aires.
2. Caracterizar la presentación clínica de estos pacientes.

Métodos

Se revisaron las historias clínicas de pacientes diagnosticados con SKL de acuerdo a Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (ICSD) (16), desde 2004 a 2017.

Se recolectaron, según lo detallado por Arnulf y colaboradores (17-18): datos demográficos, tiempo de duración del primer episodio, tiempo de diagnóstico, duración de los episodios, intervalo entre episodios y tiempo transcurrido desde la última recaída, comorbilidades, tratamiento farmacológico y factores precipitantes. Presencia o no de síntomas psiquiátricos y alteraciones alimentarias (hiperfagia, anorexia, desinhibición sexual, disminución del impulso sexual, lenguaje grosero, comportamiento compulsivo, humor depresivo, ansiedad,

alucinaciones, ideas delirantes). Presencia o no de síntomas neurológicos (hipersomnias, insomnio, trastornos en la concentración, lentificación en el habla, confusión temporal (en tiempo más que espacio), amnesia post episodio, apatía, alteraciones de la percepción, desapego de la realidad con sensación de ensueño, fobia, cefalea, características disautonómicas.

También se revisaron los datos de la RMN, SPECT, EEG, PSG, laboratorio básico, pruebas de alcohol y drogas.

Se estudiaron las características de la población, utilizando valores medianas y rangos para variables cuantitativas, y proporciones para variables categóricas.

Resultados

Se identificaron 7 pacientes con hipersomnias recurrentes cuyos detalles se resumen en las tablas a continuación. En la Tabla 1 constan las características demográficas. Las Tablas 2 y 3 muestran características psiquiátricas y neurológicas. La Tabla 4 muestra características de los estudios realizados.

Tabla 1. Características demográficas, intervalo de recurrencia y comorbilidades en nuestra población con SKL.

Paciente	Sexo	Edad	Duración de episodios (días)	Intervalo entre episodios (meses)	Fármacos recibidos	Fármacos en el momento de la evaluación	Comorbilidades: años previos o posteriores al primer episodio de SKL
1	M	20	7	6	Olanzapina, Ácido valproico, Carbamazepina, Modafinilo	Carbamazepina Modafinilo	Ninguno
2	M	19	2-14	1-4	Litio Quetiapina Ácido valproico	Litio	Ninguno
3	M	8	5	24	Olanzapina, Risperidona, Aripiprazol	Litio, Modafinilo	Ninguno
4	F	20	3	3	Ninguna	Ninguna	4 años después: diagnóstico de enfermedad Celíaca, Lupus, Sjögren, Púrpura Trombocitopénica Trombótica, síndrome Antifosfolípido y Cirrosis Biliar primaria
5	F	47	1 a 2	18	Sertralina	Modafinilo	5 años antes: cáncer de mama con quimioterapia posterior. En el momento del diagnóstico libre de síntomas y tratamiento
6	M	21	10	24	Ninguna	Modafinilo	Traumatismo de cráneo (TEC)
7	F	10	20	11	Modafinilo	Ácido valproico	Ninguna

Tabla 2. Síntomas psiquiátricos presentes durante los episodios de SKL en nuestra población con SKL.

Características	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7
Hiperfagia	Si	Si	Si	Si	No	Si	No
Anorexia	No	No	No	No	Si	No	No
Desinhibición Sexual	No	Si	No	Si	No	Si	No
Disminución del impulso sexual	No	No	No	No	No	No	No
Lenguaje grosero	No	No	No	No	No	Si	No
Comportamiento compulsivo	No	No	No	No	No	Si	No
Humor depresivo	No	No	No	No	Si	No	Si
Ansiedad	No	No	No	No	No	Si	No
Alucinaciones	No	No	No	Si	No	No	No
Delirios	No	No	No	No	No	No	No

Tabla 3. Síntomas neurológicos presentes durante los episodios en nuestra población.

Síntomas Neurológicos	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7
Hipersomnia	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Episodio de insomnio posterior temporario	No	No	No	No	Si	No	No
Trastornos en la concentración	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si
Lentificación en el habla	Si	Si	No hay datos	No	Si	No	Si
Confusión (tiempo > espacio)	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si
Amnesia post episodio	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si
Apatía	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Alteración en la percepción	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Desapego de la realidad, sensación de ensueño	Si	Si	No hay datos	Si	Si	Si	Si
Fotofobia	No	No	No	No	No	No	No
Cefalea	No	No	No	No	No	Si	Si
Características disautonómicas	No hay datos	No	No hay datos	No	Si	No	Si

Tabla 4. Características de estudios realizados durante los episodios en nuestra población.

Pacientes	EEG	PSG	RMN	SPECT	Alcohol y test de drogas	Laboratorio básico	HLA
1	Lentificación difusa de la actividad cerebral	No se realizó	Normal	Hipoperfusión en región de ganglios basales y tálamo	Negativo	Normal	No se realizó
2	Lentificación difusa de la actividad cerebral	Eficiencia de sueño de 75% y lentificación de la actividad de fondo	Normal	No se realizó	Negativo	Normal IL-1 negativo	DQB1*02 negativo
3	Lentificación difusa de la actividad cerebral. Latencia de inicio de sueño en 0 minutos	No se realizó	No se realizó	No se realizó	No se realizó	Normal	No se realizó
4	Normal	PSG diurna: eficiencia 48%. Sueño fragmentado	Normal	No se realizó	Negativo	Normal	No se realizó
5	Normal	PSG diurna: Sueño superficial latencia de inicio de 3 minutos, lentificación de la actividad de fondo. Ausencia de N3	Atrofia cortical y gliosis periventricular	No se realizó	Negativo		No se realizó
6	Normal	Disminución del porcentaje de N3 y REM	Hematoma diencefálico derecho	No se realizó	Negativo	Normal	DR13 / DR16 / DR52/ DQ5 / DQ6
7	No se realizó	Lentificación generalizada del trazado. Sueño fragmentado	Normal	Hipoperfusión del lóbulo temporal	No se realizó	Normal	DR2

La edad mínima fue de 8 años y la edad máxima de 47 años. SD: $12,72 \pm 4,80$. Los episodios durante un mínimo de 1,5 días y máximo de 20 días en nuestra población. Media: 8,071. SD: $6,18 \pm 2,33$. Intervalo entre episodios en mes: Mínimo 2,5 meses. Máximo 24 meses. Media: 13,21. SD: $9,03 \pm 3,41$.

En nuestra serie, los pacientes no refirieron historia psiquiátrica o personal de diagnósticos psiquiátricos. En el inicio del primer episodio, 3 pacientes presentaron clínica de procesos infecciosos y un paciente tuvo TEC (traumatismo encefalocraneano) como desencadenante. En los otros pacientes no detectamos eventos precipitantes al inicio del cuadro.

Cinco pacientes refirieron conducta compulsiva con respecto a la comida. Una mujer y dos hombres reportaron desinhibición sexual. No se pudo realizar pruebas neuropsicológicas en ningún paciente para establecer grado de alteración de concentración, capacidad para tomar una decisión, deterioro o no de la memoria, confusión, presencia de amnesia después del episodio o apatía. Reportamos en este estudio estos datos según la impresión clínica referida e interpretada por los médicos a cargo.

La presencia de lenguaje más lento y pausado fue informada en la mayoría de los pacientes de nuestra muestra. Se informó depresión concomitante en dos

pacientes y se observó ansiedad en un paciente, pero por apreciación de los respectivos médicos. Seis pacientes presentaron amnesia de los episodios. A dos pacientes se les constató disautonomía caracterizada por sudoración profusa, enrojecimiento facial, hipotensión y bradicardia.

En tres pacientes a quienes se les realizó EEG, se constató lentificación difusa. En nuestra población, encontramos DQB1 * 02 negativo en un paciente, DR13 / DR16 / DR52 / DQ5 / DQ6 (SKL postraumático) y DR2 en un paciente pediátrico.

La RMN en el paciente con TEC mostró la presencia de hematoma diencefálico. El SPECT mostró hipoperfusión en el tálamo intraepisodio y en otro paciente, mostró hipoperfusión temporal.

Durante el seguimiento, muchos pacientes se perdieron o no volvieron a la consulta. Del total de siete pacientes, conocemos que dos pacientes remitieron (número 1 y 2). Del resto de los pacientes no tenemos datos, dado que no volvieron a la consulta y/o cambiaron su domicilio.

Discusión

El síndrome de Kleine-Levin se caracteriza por episodios recurrentes de hipersomnia claramente asociados con anomalías de comportamiento y síntomas psiquiátricos (16). Se define como SKL atípico, según Billiard y colaboradores, a una forma de trastorno recurrente en el que la hipersomnia y/o el comer compulsivamente son reemplazados por sus opuestos, así como el insomnio y la anorexia o aversión por los alimentos conforman la forma de presentación de esta variante. Nosotros pensamos que la paciente número 5 tenía ciertas características de este síndrome. La misma además refirió una edad de inicio de 47 años, lo cual podría constituir un SKLMimic (edad avanzada).

Las características disautonómicas encontradas en dos pacientes seguirían apoyando la teoría en la que habría alteración a nivel de la función del diencefalo (10).

Encontramos HLADR y DQ como en la población general, con lo cual lo consideramos un estudio complementario que no es absolutamente necesario para realizar diagnóstico en el momento actual. La tipificación de HLA-DQB1 realizada en 108 pacientes, los alelos HLADR y DQ no difirieron entre los casos y los sujetos control (18).

Las imágenes con SPECT suelen evidenciar la hipoperfusión de región talámica que evidenciamos en nuestros pacientes. La lesión diencefálica explicaría la teoría más frecuentemente planteada (19-21) al respecto. Hasta el momento, el SPECT se constituye como uno de los estudios necesarios intra o inter-episodios para evaluación del SKL.

La limitación del presente trabajo es que se trata de un estudio retrospectivo y que la calidad de los reportes fue muy variable. Además, muchos datos fueron perdidos y varios pacientes no volvieron a la consulta o cambiaron de domicilio. Cabe considerar también que la evidencia orienta a que los pacientes dejan de tener síntomas cerca de los 30 años.

Arnulf y colaboradores (22) comentan que las alteraciones temporo-parietales explicarían la clínica de desrealización de estos pacientes, lo cual ocurrió en el 100% de nuestros pacientes. Las alteraciones en región orbitofrontal y prefrontal explicarían casos de apatía y desinhibición como los pacientes número 2, 4 y 6 de nuestra serie. Las alteraciones talámicas e hipotalámicas provocarían alteración en la cognición y alteraciones del sueño (presentes en todos nuestros pacientes).

La media de episodios referidos en la literatura es de 7 episodios por paciente y 8 años de duración del síndrome (17). El diagnóstico diferencial -insoslayable sobre todo en el primer episodio- debe realizarse con narcolepsia, accidentes cerebrovasculares diencefálicos, encefalitis aguda, status no convulsivo y otros trastornos neurológicos. Seis de nuestros pacientes tuvieron en su inicio un enfoque neurológico. El paciente 3, pediátrico, fue interpretado inicialmente como un cuadro infeccioso clínico, y luego psiquiátrico. Cuando el cuadro persiste y alcanza mayor duración, se deben considerar trastornos psiquiátricos (23).

Conclusión

Presentamos la primera serie de casos de Síndrome de Kleine-Levin de Buenos Aires de diferente etiología. La prevalencia de esta enfermedad es difícil de estimar ya que hay poca difusión de los casos y existen diversas entidades con las que suele confundirse, tal es el caso de la hipersomnia idiopática, demencia frontotemporal juvenil (por la desinhibición), hemorragia hipotalámica (por la megafagia e hipersomnia), síndrome de Klüver-Bucy (por megafagia y desinhibición sexual) y otros trastornos psiquiátricos. El psiquiatra debe tener en cuenta trastornos del estado de ánimo, bipolaridad, esquizofrenia u otros trastornos psicóticos (10) como diagnósticos diferenciales y también como posibles comorbilidades.

El SKL es una entidad cuya etiología, después de 90 años de su descripción original, sigue siendo incierta. El diagnóstico es exclusivamente clínico por lo que la organización sistematizada presentada en este trabajo, facilitaría el análisis e interpretación de este síndrome.

Declaración de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses. ■

Referencias bibliográficas

- Pearce JM. Kleine-Levin Syndrome: history and brief review. *Eur Neurol.* 2008; 60 (4): 212-4. doi: 10.1159 / 000148694.
- Lavault S, Golmard JL, Groos E, et al. Kleine-Levin syndrome in 120 patients differential diagnosis and long episodes. *Ann Neurol* 2015; (77):529-40.
- Haba-Rubio J, Prior JO, Guedj E, Tafti M, Heinzer R, Rossetti AO. Kleine-Levin syndrome: functional imaging correlates of hypersomnia and behavioral symptoms. *Neurology.* 2012; (79):1927-9.
- Kas A, Lavault S, Habert MO, Arnulf I. Feeling unreal: a functional imaging study in patients with Kleine-Levin syndrome. *Brain.* 2014; (137):2077-87.
- Huang YS, Guilleminault C, Kao PF, Liu FY. SPECT findings in the Kleine-Levin syndrome. *Sleep.* 2005;(28):955-60.
- Vigren P, Engstrom M, Landtblom AM. SPECT in the Kleine-Levin Syndrome, a possible diagnostic and prognostic aid? *Front Neurol* 2014;(5):178.
- Dauvilliers Y, Bayard S, Lopez R, Comte F, Zanca M, Peigneux P. Widespread hypermetabolism in symptomatic and asymptomatic episodes in Kleine-Levin syndrome. *PLoS One.* 2014; (99):93813.1-7.
- Lavault S, Golmard JL, Groos E, et al. Kleine-Levin syndrome in 120 patients: differential diagnosis and long episodes. *Ann Neurol.* 2015;(77):529-40.
- Huang YS, Guilleminault C, Lin KL, Hwang FM, Liu FY, Kung YP. Relationship between Kleine-Levin syndrome and upper respiratory infection in Taiwan. *Sleep* 2012;(35):123-9.
- Billiard M, Jaussent I, Dauvilliers Y, Besset A. Recurrent hypersomnia: a review of 339 cases. *Sleep Med Rev.* 2011; 15:247-57.
- Arnulf I, Zeitzer JM, File J, Farber N, Mignot E. Kleine-Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in the literature. *Brain.* 2005;(128):2763-76.
- Dauvilliers Y, Mayer G, Lecendreux M, et al. Kleine-Levin syndrome: an autoimmune hypothesis based on clinical and genetic analyses. *Neurology.* 2002;(59): 1739-45.
- Arnulf I, Rico TJ, Mignot E. Diagnosis, disease course, and management of patients with Kleine-Levin syndrome. *Lancet Neurol.* 2012; (11):918-28.
- Oliveira MM, Conti C, Prado GF. Pharmacological treatment for Kleine-Levin syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD006685.
- Habra O, Heinzer R, Haba-Rubio J, Rossetti A. Prevalence and Mimics of Kleine-Levin Syndrome: A Survey in French-Speaking Switzerland. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 2016. Vol. 12, Nro 8.
- International Classification of Sleep Disorder. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine 2014.
- Arnulf I, Zeitzer JM, File J, et al. Kleine-Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in the literature. *Brain.* 2005;128 (12):2763-2776.
- Arnulf I, Ling L, Gadoth N, et al. Síndrome Kleine Levin en un estudio sistemático de 108 pacientes. *Revista de ANN Neurol.* 2008; (63):482-492.
- Hong SB, Joo EY, Tae WS, et al. Episodic diencephalic hypoperfusion in Kleine-Levin syndrome. *Sleep.* 2006; (29):1091-1093.
- Billiard Michel, Podesta C. Recurrent hypersomnia following traumatic brain injury. *Sleep Medicine.* 2013; (14): 462-465.
- Huang, Yu Shu, Guilleminault CH, et al. SPECT findings in the Kleine Levin Syndrom. *Sleep.* 2005 Aug 1; 28 (8):955-60.
- Arnulf, I. Kleine-Levin Syndrome Update 2015. SKL national reference center Pitié Salpêtrière Hospital Pierre and Marie Curie University, Paris, Francia.
- David P, Blanco M, Pedemonte M, Velluti R, Tufik S. Hipersomnias no respiratorias. En: *Medicina del sueño.* Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo Ltda.; 2008. P 126-30.