

Síndrome de Kleine-Levin. Caso clínico y revisión del tema

Ledda Aguilera O., Mario Díaz S., Boris Mena U., Sandra Erazo A., Juan Cristóbal Núñez F.

*Unidad de Medicina del Sueño y Epilepsia,
Departamento de Neurología y Neurocirugía, HCUCCh.*

SUMMARY *Episodic hypersomnia, compulsive excessive eating and erotic behaviour, with schizophrenic-like mental symptoms are the hallmarks of the rare Kleine-Levin syndrome. Many patients may not necessarily fulfill minimum criteria described for diagnosis. We report a 19 years young man with incomplete presentation the Kleine-Levin syndrome and briefly reviewed the most relevant aspects of this disorder, its epidemiology, clinical symptoms and complementary diagnostic examinations. Known therapeutic options and prognosis are also discussed.*

INTRODUCCIÓN

En este artículo presentamos el caso de un adolescente con síndrome de Kleine-Levin (SKL), una rara entidad que se caracteriza fundamentalmente por presentar episodios recurrentes de hipersomnia episódica, alimentación compulsiva y conducta hipersexual, asociada con síntomas cognitivos esquizomorfos. Habitualmente los afectados no necesariamente presentan todos los criterios descritos para su diagnóstico, siendo ésta la condición del paciente a exponer. También revisamos brevemente la literatura actual del síndrome, discutimos su fisiopatología, tratamiento, métodos diagnósticos y posible pronóstico.

CASO CLÍNICO

Varón, 19 años, de buen rendimiento escolar, guardia de seguridad. Sin antecedentes psiquiátricos, ni consumo de sustancias tóxicas. Un año previo a

consultar en nuestra unidad, presentó episodio de hipersomnia de inicio súbito, de una semana de duración, precedido por fatigabilidad, lentitud de pensamiento, confusión, sensación de ensoñación e irritabilidad. Duerme durante 5 días, permaneciendo en cama y despertando sólo para ser alimentado y orinar, conectándose parcialmente al entorno, con pensamiento incoherente y conducta irritable si se le impedía volver a dormir. Se recuperó totalmente, presentando posteriormente 4 eventos similares que duraron entre 5 a 10 días cada uno. En los 2 últimos episodios, desarrolló hiperfagia, comiendo compulsivamente, sin conductas bulímicas asociadas y refiriendo amnesia acerca de lo ingerido. Desde el inicio de su cuadro ha subido 14 kg. de peso. Durante la última crisis tuvo sueños de contenido violento, con mucha angustia. En ninguno de los episodios presentó conductas agresivas físicas o verbales, ni de hipersexualidad. También presentó bochornos, rubicundez generalizada y aumento de la temperatura cutánea al tacto.

La evaluación neuropsicológica intercrisis, mostró un funcionamiento cognitivo global adecuado en rango promedio, con adecuada capacidad de organización visoperceptiva, con disminución de las habilidades en funciones verbales, atencionales y ejecutivas, que interfieren en su desempeño frente a situaciones de alta complejidad. Exámenes: electroencefalograma (EEG) estándar y con privación de sueño normales. Test de latencias múltiples del sueño (TLMS) anormal, dado por una latencia promedio al inicio del sueño levemente acortada (7,7 minutos), no obteniéndose sueño REM. Polisomnograma (PSG) mostró escasos eventos respiratorios (0.5 eventos/hora), arquitectura del sueño normal (19% de sueño REM, 66% de etapas 1 y 2 de sueño no REM y 15% de etapa 3 de sueño no REM). Resonancia magnética cerebral no presentó hallazgos patológicos. Antígenos de histocompatibilidad asociados a narcolepsia fueron negativos. Descartadas patologías orgánicas y ante la ausencia de sintomatología psicótica, se plantea dentro de la hipótesis diagnóstica una hipersomnia episódica, posible síndrome de Kleine-Levin. Se inició tratamiento con modafinilo (100 mg AM y 200 mg PM) durante las crisis, mal tolerado. Tras presentar nuevo episodio, se considera la posibilidad de iniciar tratamiento con litio, el que fue rechazado por la familia, manteniéndose en controles hasta la fecha, sin nuevos episodios.

DISCUSIÓN

El SKL es una rara entidad que causa recurrentes períodos de excesiva somnolencia y sueño (al menos por 18 horas al día). Los síntomas pueden durar días a semanas, e incluyen además, según los criterios diagnósticos estipulados por la American Academy of Sleep Medicine (AASM) en el 2005⁽¹⁾, alteraciones cognitivas, conductas alimentarias compulsivas (principalmente excesiva ingesta) e hipersexualidad, expresado en conductas sexuales desinhibidas. Otros síntomas asociados durante la crisis son irritabilidad, desorientación,

agresividad y alucinaciones. Las personas afectadas son normales entre las crisis, aunque períodos de depresión y amnesia pueden ser notadas temporalmente después del ataque. Este desorden afecta predominantemente a varones adolescentes, siendo 4 veces más común que en mujeres. En Chile, existen muy escasos reportes acerca de casos clínicos⁽²⁾. Al igual que con muchos otros casos descritos en la literatura, en nuestro paciente la presencia de un claro patrón cíclico y la prominencia en los trastornos de conducta, ayudaron a determinar el diagnóstico. En el inicio de este caso, la ausencia de síntomas clásicos del síndrome, como el trastorno alimentario y la hipersexualidad, retardaron el diagnóstico, orientándolo hacia una patología de índole psiquiátrica. En este escenario, el SKL constituye un verdadero desafío para el neurólogo, debido además a que aún no se conoce claramente su fisiopatología. La escasez de casos descritos y el solapamiento entre manifestaciones neurológicas y desordenes psiquiátricos, determinan que tampoco se tenga claridad acerca de cuál tratamiento es el más apropiado. El diagnóstico del SKL, por tanto, es puramente clínico y por exclusión, existiendo un estrecho vínculo entre lo neurológico y lo psiquiátrico. De las teorías nosológicas más aceptadas en la actualidad, se piensa que el diencéfalo, y en especial el hipotálamo, podrían estar involucrados en el origen del trastorno, aludiendo a investigaciones y estudios neuropatológicos *post mortem* de algunos casos. También se ha descrito una alta frecuencia de cuadros febriles y/o infecciones virales de vías respiratorias superiores, previo o al inicio de la enfermedad. Se plantea así, una posible causa encefalítica viral o autoinmune postinfecciosa local. Apoya este planteamiento a favor de la autoinmunidad, la presencia de marcadores, como el HLA DQB1*0201, encontrado en mayor frecuencia en casos de SKL⁽³⁾. Un estudio retrospectivo, encontró un sorprendente hallazgo entre pacientes con SKL versus controles: los afectados presentaban cuatro veces más dificultades al nacer que los controles. Esta condición del parto,

podría causar injuria cerebral perinatal y explicar la sintomatología futura del SKL, dando un nuevo enfoque al cuadro, catalogándolo como una patología de inicio neonatal⁽⁴⁾. Otra hipótesis etiológica, plantea un posible trastorno en el metabolismo serotoninérgico y dopaminérgico. Hay descritos dos casos en adolescentes con clínica del SKL, en los cuales los estudios con SPECT cerebral revelan en uno de ellos una hipoperfusión de hipotálamo, ganglios de la base y región frontal derecha, y en el otro, una reducción del flujo a nivel del lóbulo frontal⁽⁵⁾. Todas estas observaciones, sugieren que el SKL se asociaría más bien a una extensa disfunción cerebral, involucrando a estructuras tales como el tálamo, ganglios basales y regiones frontales. Los estudios neurofisiológicos, PSG y TLMS, interepisodios en el paciente fueron normales. Sin embargo, se han descrito un aumento de las latencias al inicio del sueño y a la aparición de la primera fase REM durante el episodio de hipersomnia; además de un sueño fragmentado y poco eficiente, con aumento de las fases 1 y 2, disminución de la fase 3, y disminución del tiempo total del sueño REM^(6,9). En nuestro caso no se encontraron estos hallazgos, y de momento nos hemos basado tan sólo en la sintomatología clínica para el diagnóstico. El EEG también fue normal, pero en la mayoría de los pacientes publicados se describe una lentificación de la base durante los períodos sintomáticos⁽⁹⁾.

Algunos autores han relacionado el síndrome de Kleine-Levin con las psicosis endógenas por la aparición en ocasiones de sintomatología afectiva y/o esquizofrénica⁽⁷⁾. En el caso presentado no existen antecedentes indicativos de psicosis infantil, por lo que no se planteó este diagnóstico. No obstante lo anterior, muchas veces se incurre en error diagnóstico al desconocer la evolución de la enfermedad en los períodos intercrisis. Como está estipulado en los criterios diagnósticos de la AASM, los pacientes en estos períodos deben estar asintomáticos y no presentar rasgos clínicos de trastornos mentales

o cognitivos importantes. Esto significaría un importante factor a considerar en pacientes con SKL, mal catalogados como enfermedades psiquiátricas, ya que así se evitarían eventuales hospitalizaciones. En la evaluación neuropsicológica, nuestro paciente tuvo un leve deterioro de sus funciones ejecutivas, apuntando a un compromiso de las áreas prefrontales. La discrepancia entre su funcionamiento no verbal y menor desempeño en el lenguaje, podría estar relacionado a un posible compromiso de áreas no asociativas del hemisferio no dominante, el cual es fundamental para el balance y modulación de las funciones relacionadas con el control atencional, emocional y los impulsos, dentro de las cuales está también la inhibición de la conducta sexual⁽⁸⁾. Una interesante interrogante que queda aún por dilucidar, es respecto al curso evolutivo de la enfermedad. Desde los reportes iniciales, realizados en 1962 por Critchley, existe escasa mención en la literatura del curso autolimitado del SKL⁽⁹⁾. Un estudio multicéntrico y prospectivo internacional podría probablemente dilucidar este punto. Creemos importante insistir en el diagnóstico diferencial que debe establecerse entre este síndrome y los trastornos de conducta que también afectan de preferencia a los varones adolescentes, máxime cuando la forma de presentación del síndrome, como recoge la bibliografía, suele ser variable y no siempre acorde estrictamente a los criterios diagnósticos establecidos⁽¹⁰⁾. Otra entidad en especial a considerar dentro del diagnóstico diferencial del paciente es el trastorno de alimentación relacionado con el sueño, una entidad que describió Schenk en 1991, que se caracteriza por episodios nocturnos de ingesta con una alteración del nivel de conciencia, con la consiguiente amnesia total o parcial de éstos⁽¹¹⁾.

En cuanto al tratamiento, comunicaciones recientes han señalado al carbonato de litio, como una eficaz herramienta terapéutica tanto en el manejo de la crisis como en la prevención de nuevas recaídas^(12, 13). El interés de buscar un

tratamiento profiláctico radica en los reportes de casos aislados con síntomas que se van agravando o exacerbando a medida que transcurren las sucesivas crisis, y a las descripciones de casos de SKL asociados a secuelas neuropsicológicas. Un estudio efectuado en cuatro pacientes revela una disfunción persistente de la memoria a corto plazo, que podría traducir una alteración en la función de los lóbulos temporales⁽¹⁴⁾. Para indicar el uso de tratamientos preventivos, sería necesario dilucidar la interrogante de si el SKL es autolimitado o no. Algunas series reportan que sólo cerca del 20% de los sujetos seguidos durante una media de 6 años dejaron de tener crisis⁽¹⁵⁾. Por estos motivos, es muy importante contar con estudios de seguimiento a largo plazo. Quizás en un futuro no muy lejano,

tengamos mayores conocimientos respecto a la naturaleza autoinmune o infecciosa del SKL, de modo que eventualmente los inmunomoduladores, las terapias inmunosupresoras y antivirales, tendrían algún rol en el manejo de esta compleja y aún poco comprendida entidad⁽¹⁶⁾. Como conclusión, es necesario señalar que el diagnóstico precoz de esta patología es fundamental para disminuir la ansiedad del paciente y su familia ante lo incapacitante de la sintomatología. Las variadas formas de presentación y la presencia de manifestaciones psiquiátricas, plantean y acentúan la necesidad de un trabajo coordinado entre neurólogos y psiquiatras para el diagnóstico y manejo de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders – revised. Chicago, IL: Hauri P Ed, 2005
2. Hernández M., Rivera E. Síndrome de Kleine-Levin. Descripción de 5 casos. Revista de la Sociedad Chilena de Medicina del Sueño. Año 1, N° 1, Diciembre, 2006.
3. Dauvilliers Y, Mayer G, Lecendreux M, Neidhart E, Peraita-Adrados R, Sonka K *et al*. Kleine-Levin syndrome: an autoimmune hypothesis based on clinical and genetic analyses. *Neurology* 2002;59:1739-45.
4. Arnulf I, Lin L, Gadoth N, File J, Lecendreux M, Franco P *et al*. Kleine–Levin syndrome: a systematic study of 108 patients. *Ann Neurol* 2008;63:482–92.
5. Peraita-Adrados R. Síndrome de Kleine-Levin: aportación diagnóstica de la SPECT cerebral. *Rev Neurol* 2003;36:599.
6. Papacostas SS, Hadjivasilis V. The Kleine-Levin syndrome. Report of a case and review of the literature. *Eur Psychiatry* 2000;15:231-5.
7. Camarero, M, Martínez J, García MA. Síndrome de Kleine-Levin. *Psiquiatría Biológica* 1996;3.
8. Pereira Justo L, Maria Calil H, Prado-Bolognani S, Muszkat M. Kleine-Levin syndrome: interface between neurology and psychiatry. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:150-2.
9. Pearce JMS. Kleine–Levin syndrome: history and brief review. *Eur Neurol* 2008;60:212–4.
10. 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.
11. Schenk CH, Hurwitz TD, Bundlie SR, Mahowald MW. Sleep-related eating disorders: polysomnographic correlates of a heterogeneous syndrome distinct from daytime eating disorders. *Sleep* 1991;14:419-31.
12. Muratori F, Bertini N, Masi G. Eficacia del tratamiento de litio en el síndrome de Kleine-Levin. *Eur Psychiatry* 2002;9:536-8.

13. Moyano Castro L, Burgos Marín R. Síndrome de Kleine-Levin: revisión y caso clínico. INTUS: Revista de las unidades docentes de psicología médica, clínica psiquiátrica e historia de la medicina de la Facultad de Medicina de Córdoba. Vol. 7, N° 1, 1996 , 113-124.
14. Landtblom AM, Dige N, Schwerdt K, Säfstrom P, Granérus G. Short-term memory dysfunction in Kleine-Levin syndrome. Acta Neurol Scand 2003;108:363-7.
15. Douglas NJ. Why am I sleepy? Am J Resp Crit Care Med 2001;163:1310-3.
16. Vasconcelos M., Falcón A., Campistol J. Síndrome de Kleine-Levin. Descripción de un caso en una adolescente. Rev Neurol 2008;47.

CORRESPONDENCIA

Dra. Ledda Aguilera Olivares
Unidad de Medicina del Sueño y Epilepsia,
Departamento de Neurología y Neurocirugía
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 978 8268 / 978 8262
E-mail: laguilera@redclinicauchile.cl

