Nawracająca hipersomnia

Recurrent hypersomnia

Marcin Żarowski* , Anna Szczerba** , Bogna Malendowicz-Major* , Anna Jankowska**

*Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu,

** Katedra i Zakład Biologii Komórki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

DOI:10.20966/chn.2020.58.461

STRESZCZENIE

Nawracająca hipersomnia (Zespół Kleine-Levin, KLS) jest bardzo rzadką chorobą charakteryzującą się występowaniem nawracających epizodów nadmiernej senności z nadmiernie długim czasem snu, zaburzeniami funkcji poznawczych i zachowania takimi jak: splątanie, derealizacja, apatia, kompulsywne jedzenie i hiperseksualność, trwających najczęściej kilka, kilkanaście dni, rozdzielonych okresami bezobjawowymi. Jej częstość występowania szacuje się na 1-5 przypadki na milion, a mężczyźni chorują częściej niż kobiety. Początek choroby przypada zazwyczaj na drugą dekadę życia. Pojawiająca się epizodycznie nadmierna senność jest głównym, występującym u wszystkich chorych objawem nawracającej hipersomnii. W trakcie epizodu obserwujemy sen trwający powyżej 18 godzin/dobę. Zaburzenia poznawcze są drugim najczęstszym objawem, a odczucia nierzeczywistości są powszechne i prawdopodobnie są najbardziej specyficznym objawem zespołu. U znacznej grupy chorych mogą pojawiać się objawy takie jak: kompulsywna konsumpcja wysoko kalorycznych posiłków, rozhamowanie seksualne, drażliwość i agresja. W leczeniu nawracającej hipersomnii nie ma standardu postępowania. Na podstawie danych z piśmiennictwa w celu zmniejszenia częstości i ciężkości epizodów stosuje się między innymi preparaty litu, kwasu walproinowego czy karbamazepiny.

Słowa kluczowe: Nawracająca hipersomnia, Zespół Kleine-Levin, zaburzeniami funkcji poznawczych, zaburzenia snu, nadmierna senność, derealizacja.

ABSTRACT

Recurrent hypersomnia (Kleine-Levin syndrome, KLS) is a very rare disease characterized by recurrent episodes of excessive sleepiness with prolonged sleep time, cognitive and behavioral disturbances such as confusion, derealisation, apathy, compulsive eating and hypersexuality, usually lasting a few or several days, separated by asymptomatic periods. Its incidence is estimated at 1-5 cases per million and men are affected more often than women. Disease onset is usually in the second decade of life. Episodic excessive sleepiness is the main symptom of recurrent hypersomnia that occurs in all patients. During the episode sleep lasting more than 18 hours / day is observed. Cognitive impairment is the second most common symptom and feelings of unreality are common and, possibly, the most specific symptom of the syndrome. Symptoms such as compulsive consumption of high-calorie meals, sexual disinhibition, irritability and aggression may appear in a significant group of patients. There is no standard of care in the treatment of recurrent hypersomnia. Based on the literature data, lithium, valproic acid or carbamazepine preparations are used to reduce the frequency and severity of episodes.

Key words: Recurrent hypersomnia, Kleine-Levin syndrome, cognitive disorders.

Serię przypadków choroby, której istotę stanowi okresowo występująca (nawracająca) nadmierna senność w połączeniu ze zwiększonym apetytem opisał po raz pierwszy w 1925 roku psychiatra niemiecki Willi Kleine. W 1929 roku podobny zespół chorobowy opisał Max Levin, który w 1936 roku połączył okresowo występującą senność z objawami chorobliwego apetytu.

W 1962 roku Critchley opublikował dalsze dane i nadał chorobie nazwę „Zespół Kleine-Levina”, zastępującą stosowane wcześniej „zespół nawracającej senności i chorobowego głodu” lub „okresowa choroba snu”. Wydaje się jednak, że pierwszy opisany przypadek zespołu Kleinego - Levina ogłosił Brierre de Boismont już w 1862 roku [1].

Nawracająca hipersomnia (Zespół Kleine-Levin, KLS) jest bardzo rzadką chorobą charakteryzującą się występowaniem nawracających epizodów nadmiernej senności z nadmiernie długim czasem snu, zaburzeniami funkcji poznawczych i zachowania takimi jak: splątanie, derealizacja, apatia, kompulsywne jedzenie i hiperseksualność, trwających najczęściej kilka, kilkanaście dni, rozdzielonych

nych okresami bezobjawowymi [2, 3].

W trzeciej edycji Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Snu (ICSD-3) Nawracająca Hipersomnia została zakwalifikowana do nowo wyodrębnionej grupy hipersomnii, czyli zaburzeń związanych z nadmierną sennością [2].

Do grupy tej zalicza się:

- Narkolepsja typu 1
- Narkolepsja typu 2
- Hipersomnia idiopatyczna
- Nawracająca Hipersomnia (zespół Kleine-Levin)
- Hipersomnia związana z chorobami somatycznymi
- Hipersomnia związana z stosowaniem leków lub innych substancji
- Hipersomnia towarzysząca zaburzeniom psychicznym
- Zespół niedoboru snu

Choroba jest bardzo rzadka, jej częstość występowania szacuje się na 1-5 przypadków na milion. Mężczyźni chorują częściej niż kobiety (60-87% chorych stanowią mężczyźni) [1, 4-6].

Genetyczne podłoże zaburzenia sugeruje przewaga przypadków w populacji Żydów aszkenazyjskich, co sugeruje efekt założycielski, jednak do tej pory nie zidentyfikowano żadnych konkretnych genów [7]. Chociaż znaczna większość przypadków KLS jest sporadyczna, około 8 procent chorych z KLS to przypadki rodzinne [4, 6, 8]. Zauważono, że u krewnych pierwszego stopnia chorych cierpiących na nawracającą hipersomnię istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia choroby. Szacowane ryzyko KLS u krewnego pierwszego stopnia chorego z KLS wynosi 1% i jest od 800 do 4000 razy wyższe niż w populacji ogólnej [4, 5]. Ostatecznie potwierdziły to badania rodziny, wśród której siedmiu członków jest dotkniętych KLS. Analiza genomu tych chorych metodą sekwencjonowania eksonów (wyłącznie regionów kodujących białko w genomie) wykazała obecność różnych typów mutacji w genie LMOD3. Sugeruje to, że to brak aktywnej formy białka leiomodiny 3 (Leiomodin 3) jest związany z powstawaniem schorzenia. Wykazano także, że część chorych dziedziczy zmutowaną kopię LMOD3, choć ich rodzice nie prezentują objawów KLS, co wskazuje na niepełną penetrację mutacji. Nie można jednak wykluczyć, że także inne geny i niezidentyfikowane dotychczas mutacje, niekoniecznie występujące w sekwencjach eksonów, prowadzą do wystąpienia choroby. Jednocześnie dowiedziono, że w mózgu myszy białko LMOD3 jest zlokalizowane w strukturach zaangażowanych w regulację stanu czuwania (vigilance states). Z kolei analiza dostępnych baz danych dokumentujących ekspresję genów w organach człowieka dowiodła, iż ekspresja leiomodiny 3 w mózgu jest wysoka. Najwięcej białka zlokalizowano w mózdku i jądrach podstawy, występuje ono też w korze mózgowej i hipokampie. Ponieważ białko leiomodina 3 należy do rodziny białek strukturalnych LMOD, regulowanych na etapie rozwoju zarodkowego, sugeruje się, że Nawracająca Hipersomnia może być neurorozwojową chorobą mózgu [9, 10]. Dauvilliers i wsp. sugerują oprócz dysfunkcji podwzgórza, zaburzenia w metabolizmie serotoniny oraz dopaminy, możliwość autoimmunizacyjnej etiologii KLS [8].

Początek choroby przypada zazwyczaj na drugą dekadę życia (ok 80% przypadków), jednak opisywane są przypadki o początku między 4 a 82 rokiem życia [1, 4, 5]. Klasyfikacyjny wiek zachorowania to ok 16 roku życia [4]. Chorzy, u których choroba rozpoczęła się przed 12 rokiem życia uważa się, że mają częstsze epizody a chorzy, u których choroba zaczęła się po 35 roku życia mają dłuższe epizody. Dziewczynki chorują później niż chłopcy (18,5 vs 15,0 rż). Epizody zwykle występują co najmniej raz w roku. Pierwsze epizody występują najczęściej jesienią lub zimą. W serii 110 chorych z nawracającą hipersomnią mediana czasu trwania choroby wynosiła 8 lat [1]. W innym badaniu 108 nowych przypadków KLS średni czas trwania choroby wynosił 14 lat, a około 15% chorych miało przebieg choroby dłuższy niż 25 lat [4]. Czynniki ryzyka dłuższego przebiegu choroby były: płeć męska, występująca podczas epizodów hiperseksualność i początek choroby po 20 roku życia. Istnieją sugestie, że po około 3 latach objawy nawracającej hipersomni ulegają zmniejszeniu, natomiast mogą

pojawić się objawy depresji, nawet u 50% chorych [4].

Kryteria diagnostyczne nawracającej hipersomni wg ICSD-3:

- A. Pacjent doświadczył co najmniej dwóch nawracających epizodów nadmiernej senności i nadmiernie długiego snu, trwające od 2 dni do 5 tygodni każdy.
- B. Epizody powtarzają się częściej niż raz w roku a nie rzadziej niż co 18 miesięcy.
- C. Pacjent musi demonstrować podczas epizodów co najmniej jeden z następujących objawów:
 1. zaburzenia funkcji poznawczych
 2. zaburzenia postrzegania
 3. zaburzenia odżywiania (nadmierne łaknienie lub anoreksja)
 4. rozhamowanie w tym hiperseksualność
- D. Nadmierna senność i inne objawy nie mogą być lepiej wytłumaczone przez występowanie innych zaburzeń snu, innych zaburzeń neurologicznych czy psychiatrycznych lub efekt działania leków i narkotyków [2].

Występująca epizodycznie nadmierna senność jest głównym objawem nawracającej hipersomni i pojawia się u wszystkich chorych. Mediana czasu trwania epizodów nadmiernej senności wynosi 10 dni jednak ich długość może wahać się od 2 dni nawet do 5 tygodni. Incydenty mogą powtarzać się z różną częstością (od 3 w roku przez jeden epizod w miesiącu trwający 7-10 dni.), występuje jednak co najmniej jeden epizod co 18 miesięcy. Jedna trzecia chorych ma długie epizody trwające tygodnie lub dłużej [1, 3, 4].

W trakcie epizodu obserwujemy sen trwający powyżej 18 godzin/dobę czasami niezgodny z rytmem okołodobowym [1, 4]. U chorych występują trudności w obudzeniu. Chorzy budzą się spontanicznie w celu załatwienia potrzeb fizjologicznych i jedzenia. Próby obudzenia przez osoby trzecie powodują rozdrażnienie, irytację a nawet agresję. Sen w trakcie epizodów jest niespokojny a epizody pokryte niepamięcią. Na koniec epizodu nadmiernej senności może wystąpić krótki okres zmniejszenia potrzeby snu z towarzyszącą euforią.

Zaburzenia poznawcze są drugim najczęstszym objawem po hipersomni. Zaburzenia pamięci są częste, obserwowane nawet u 96% chorych, którzy zgłaszają między innymi niepełne przypominanie sobie przebiegu epizodów. Zdecydowana większość chorych ma trudności z czytaniem i mówieniem podczas epizodów [1, 4]. Nieprawidłowa mowa została opisana u ponad dwóch trzecich przypadków. Objawy obejmują mutyzm, brak spontanicznej mowy, monosylabizowanie lub krótkie zdania, ograniczone słownictwo oraz niewyraźny, zamazany, niespójny lub dziecinny stereotypowy język. Między epizodami zarówno poziom czuwania jak i funkcje poznawcze są prawidłowe, a chorzy funkcjonują całkowicie normalnie.

Podczas epizodów nadmiernej senności chorzy mają poczucie derealizacji. Postrzegają otoczenie jako złe, zniekształcone lub nierealistyczne. Percepcja wzroku, dźwięku, zapachu, smaku, temperatury i bólu może wydawać

się nieprawidłowa [11]. Odczucia nierzeczywistości są powszechne, występują nawet u 100% chorych i prawdopodobnie są najbardziej specyficznym objawem zespołu [4].

U znacznej grupy chorych zaburzeniom funkcji poznawczych mogą towarzyszyć takie objawy jak: żarłoczność 66%-80% (kompulsywna konsumpcja wysoko kalorycznych pokarmów, połączona ze wzrostem masy ciała o kilka kilogramów), rozhamowanie seksualne 43-53%, drażliwość 65% i agresja [1, 4].

U części kobiet epizody nawracającej hipersomnii mogą być związane z cyklem menstruacyjnym (Menstrual recurrent hypersomnia (MRH)) [2, 5, 12].

U chorych na nawracającą hipersomnię zgłaszano występowanie różnych potencjalnych czynników prowokujących występowanie epizodów, a epizody nadmiernej senności mogą być poprzedzone objawami prodromalnymi takimi jak: bóle głowy lub poczucie wszechogarniającego zmęczenia czy problemy z porannym wstawaniem z łóżka [1]. W opisach serii przypadków jako czynniki prowokujące występowanie epizodów nadmiernej senności chorzy zgłaszali:

- infekcję (72%),
- spożycie alkoholu (23%),
- depryzację snu (22%),
- silny stres (20%),
- wysiłek fizyczny (19%) [4].

W okresach międzypadów chory jest całkowicie bezobjawowy.

Rokowanie jest dobre, choć u niektórych chorych zaburzenie funkcji poznawczych może mieć charakter utrwalaony.

Okolo jedna czwarta chorych miała opisywany prawidłowy zapis EEG podczas epizodów. U siedemdziesięciu procent chorych opisywano niespecyficzne uogólnione zwolnienie czynności podstawowej EEG. Badania neuroobrazowe mózgowia u chorych na nawracającą hipersomnię nie wykazują odchyłań od stanu prawidłowego [1, 5].

W leczeniu nawracającej hipersomnii nie ma standardu postępowania. Na podstawie danych z piśmiennictwa w celu zmniejszenia częstości i ciężkości epizodów stosuje się między innymi: preparaty litu, kwasu walproinowego czy karbamazepiny [13-19]. Jedynie preparaty litu pozwalały na uzyskanie istotnego statystycznie efektu terapeutycznego (około 41% odpowiedzi) [15-17]. W trakcie epizodów można stosować leki rutynowo podawane w nadmiernej senności w ciągu dnia np. modafinil czy metylofenidat, pamiętając jednak, że leki te mogą jedynie zmniejszać objawy senności nie wpływając na pozostałe objawy [20, 21]. W subiektywnej ocenie chorych tylko ok. 20% chorych zgłosiło pewne korzyści ze stosowania stymulantów podczas epizodu, a wielu chorych czuje się lepiej, śpiąc, a nie będąc sztucznie obudzony przez środki farmakologiczne [1].

U chorych, u których w trakcie epizodów utrzymują się objawy psychiatryczne, objawowo stosuje się atypowe leki przeciwpsychotyczne, takie jak rysperidon, a w przypadku nasilonych objawów lękowych można zastosować hydroksyzynę lub beznodiazepiny. W leczeniu próbuje się również stosowania fototerapii i witaminy B [1, 5].

Lepsze poznanie objawów choroby może przyczynić się do poprawy diagnostyki a co za tym idzie do wcześniejszego wdrożenia leczenia u chorych z nawracającą hipersomnią.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Arnulf I., Zeitzer J.M., File J., et al.: Kleine-Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in the literature. *Brain* 2005; 128: 2763-2776.
- [2] American Academy of Sleep Medicine., The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual 3rd ed. 2nd ed. 2014, Chicago: American Academy of Sleep Medicine. xviii, 297 p.
- [3] Arnulf I., Rico T.J., E. Mignot E.: Diagnosis, disease course, and management of patients with Kleine-Levin syndrome. *Lancet Neurol* 2012; 11: 918-928.
- [4] Arnulf I., Lin L., Gadoth N., et al.: Kleine-Levin syndrome: a systematic study of 108 patients. *Ann Neurol* 2008; 63: 482-493.
- [5] Billiard M., Jaussent I., Dauvilliers Y., et al.: Recurrent hypersomnia: a review of 339 cases. *Sleep Med Rev* 2011; 15: 247-257.
- [6] Lavault S., Golmard J.L., Groos E., et al.: Kleine-Levin syndrome in 120 patients: differential diagnosis and long episodes. *Ann Neurol* 2015; 77: 529-540.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Al Shareef S.M., Basit S., Li S., et al.: Kleine-Levin syndrome is associated with LMOD3 variants. *J Sleep Res* 2019; 28: e12718.
- [10] Mehdi T.: Kleine-Levin syndrome is associated with LMOD3 variants. *J Sleep Res* 2020; 29: e12849.
- [11] Kas A., Lavault S., Habert M. O., et al.: Feeling unreal: a functional imaging study in patients with Kleine-Levin syndrome. *Brain* 2014; 137: 2077-2087.
- [12] Billiard M., Guilleminault C., Dement W.C.: A menstruation-linked periodic hypersomnia. Kleine-Levin syndrome or new clinical entity? *Neurology* 1975; 25: 436-443.
- [13] de Oliveira M.M., Conti C., Prado G.F.: Pharmacological treatment for Kleine-Levin syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(5): p. CD006685.
- [14] Hart E.J.: Kleine-Levin syndrome: normal CSF monoamines and response to lithium therapy. *Neurology* 1985; 35: 1395-1396.
- [15] Leu-Semenescu S., Le Corvec T., Groos E., et al.: Lithium therapy in Kleine-Levin syndrome: An open-label, controlled study in 130 patients. *Neurology* 2015; 85: 1655-1662.
- [16] Loganathan S., Manjunath S., Jhirwal O.M., et al.: Lithium prophylaxis in Kleine-Levin syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009; 21: 107-108.
- [17] Muratori F., Bertini N., Masi G.: Efficacy of lithium treatment in Kleine-Levin syndrome. *Eur Psychiatry* 2002; 17: 232-233.
- [18] Mukaddes N.M., Kora M. E., Bilge S.: Carbamazepine for Kleine-Levin syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 791-792.
- [19] Savet J.F., Robert H., Angeli C.: [A case of Kleine-Levin syndrome stabilized for over 1 year with carbamazepine]. *Presse Med* 1986; 15: 1281.
- [20] Mignot E.J.: A practical guide to the therapy of narcolepsy and hypersomnia syndromes. *Neurotherapeutics* 2012; 9: 739-752.
- [21] Gallinek A.: The Kleine-Levin syndrome: hypersomnia, bulimia, and abnormal mental states. *World Neurol* 1962; 3: 235-243.

Adres do korespondencji:

Marcin Żarowski, Pracownia Polisomnografii i Badań Snu Dzieci i Młodzieży Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
zarowski@ump.edu.pl