

Małgorzata Sankowska¹, Justyna Janicka¹, Maria Jolanta Stanosz-Sankowska²

Zespół Kleinego–Levina. Czy trudno go rozpoznać? Opis przypadku

Kleine–Levin syndrome – a diagnostic challenge? Case report

¹Wydział Lekarski Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, VI rok studiów, Warszawa, Polska

²Poradnia Neurologiczna, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA, Koszalin, Polska

Adres do korespondencji: Maria Jolanta Stanosz-Sankowska, Poradnia Neurologiczna, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA, ul. Szpitalna 2, 75-720 Koszalin, e-mail: mj.stanosz@gmail.com

Streszczenie

Zespół Kleinego–Levina jest chorobą rzadką (1–2 przypadki na milion), charakteryzującą się nawracającymi epizodami hipersomni z towarzyszącą hiperfagią i hiperseksualnością oraz z zaburzeniami zachowania: agresją, drażliwością i dezorientacją. Rozpoznanie zespołu opiera się na kryteriach klinicznych, po wykluczeniu innych przyczyn hipersomni. Wyniki badań obrazowych mózgu są prawidłowe, a w badaniu EEG w części przypadków stwierdza się zwolnienie czynności bioelektrycznej mózgu. Zespół Kleinego–Levina ma przebieg samoograniczający, w miarę upływu czasu objawy stają się coraz łagodniejsze, aż do całkowitego ustąpienia. W patogenezie zespołu bierze się pod uwagę patologię podwzgórza lub tło autoimmunologiczne (związek z niektórymi antygenami zgodności tkankowej). W artykule przedstawiono przypadek młodego pacjenta z typowym obrazem klinicznym zespołu Kleinego–Levina. Ze względu na rzadkie występowanie wiedza na temat tej jednostki chorobowej nie jest powszechna – właściwe rozpoznanie ustalono dopiero po roku od wystąpienia pierwszych objawów.

Słowa kluczowe: zespół Kleinego–Levina, hipersomnia, hiperfagia, hiperseksualizm

Abstract

Kleine–Levin syndrome is a rare disease (1–2 cases per million inhabitants) characterised by recurrent episodes of hypersomnia with accompanying hyperphagia, hypersexuality and behavioural abnormalities such as aggression, irritability and disorientation. The diagnosis is based on clinical criteria, after ruling out other causes of hypersomnia. There are no lesions in brain imaging studies while EEG demonstrates slowing of bioelectrical activity in some cases. Kleine–Levin syndrome has a self-limiting course with symptoms becoming milder over time until they disappear completely. The pathogenesis includes hypothalamic pathology or autoimmune background (association with certain human leukocyte antigens). This article presents a young patient with a typical clinical picture of Kleine–Levin syndrome. Due to its rare occurrence, the knowledge about this disease entity is not common – the correct diagnosis was made a year after the onset of first symptoms.

Keywords: Kleine–Levin syndrome, hypersomnia, hyperphagia, hypersexuality

WSTĘP

Zespół Kleinego–Levina (*Kleine–Levin syndrome*, KLS), znany jako „syndrom śpiącej królowej”, jest chorobą rzadką (1–2 przypadki na milion), charakteryzującą się nawracającymi epizodami hipersomni z towarzyszącymi zwykle zaburzeniami zachowania (agresja, drażliwość, dezorientacja), zaburzeniami funkcji poznawczych, hiperfagią oraz hiperseksualnością (de Araújo Lima *et al.*, 2014; Shah i Gupta, 2021). Patofizjologia KLS nie została dotąd jednoznacznie ustalona (Chmielik *et al.*, 2005; Ramdurg, 2010). Za objawy zespołu odpowiada najprawdopodobniej patologia podwzgórza, które warunkuje regulację snu, apetytu oraz zachowań seksualnych. Sugeruje się również autoimmunologiczne tło choroby (związek z HLA-DR oraz HLA-DQB1*0201) (de Araújo Lima *et al.*, 2014; Gadoth i Oksenberg, 2017). Zdecydowana większość zachorowań jest sporadyczna, ale opisywano również rodzinne występowanie KLS (Al Suwayri, 2016).

Zespół objawów nazwany później zespołem Kleinego–Levina opisał po raz pierwszy francuski psychiatra Alexandre Brière de Boismont w 1862 roku. Dwaj lekarze, neurolog Willi Kleine w 1925 roku i psychiatra Max Levin w latach 1929 i 1936, zebrali i opisali serię przypadków pacjentów z takimi objawami, traktując je jako nowy zespół chorobowy (Kleine, 1925; Levin, 1936). Zespół Kleinego–Levina występuje częściej u młodych mężczyzn (M:K = 2:1) i ma nieprzewidywalny przebieg, zwykle wieloletni, z okresami nawrotów i remisji (de Araújo Lima *et al.*, 2014; Shah i Gupta, 2021). Nawracająca, niewyjaśniona (nieuzasadniona trybem życia) senność trwa od kilku dni do kilku tygodni. Bezpośrednio po obudzeniu mogą występować hiperfagia i hiperseksualizm. Pomiędzy tymi epizodami pacjenci są zupełnie asymptomatyczni (Al Suwayri i BaHammmam, 2017; Assi *et al.*, 2016; Das *et al.*, 2014).

Pierwszy epizod KLS w większości przypadków (70%) poprzedza infekcja, ale czynnikami wyzwalającymi mogą być również intoksykacja alkoholem, deprivacja snu, wysiłek fizyczny, uraz głowy, wyczerpująca podróż lub zażywanie marihuany. Czas trwania snu podczas jednego epizodu wynosi 12–24 godziny. W przypadku przerwania snu pacjent może wykazywać agresję i irytację. W trakcie przedłużającego się stanu hipersomni chorzy mogą się spontanicznie budzić w celu zaspokojenia potrzeb fizjologicznych (toaleta, jedzenie). U większości występują hiperfagia oraz zmiana nawyków żywieniowych, np. spożywanie dużej ilości słodczy lub nietypowych pokarmów (Ramdurg, 2010). U niektórych pacjentów mogą też występować zaburzenia poznawcze (zaburzenia koncentracji, uwagi, dezorientacja, niepamięć), a u 50% (częściej u mężczyzn) pojawiają się zachowania hiperseksualne. Wiele osób ma poczucie derealizacji oraz epizody obniżonego nastroju w okresie między epizodami choroby (Assi *et al.*, 2016). Zespół Kleinego–Levina ma przebieg samoograniczający, w miarę upływu czasu objawy stają się coraz łagodniejsze, aż do całkowitego ustąpienia.

Diagnostyka KLS opiera się na charakterystycznym obrazie klinicznym, po wykluczeniu innych możliwych przyczyn (tab. 1) (Arnulf *et al.*, 2012). Najbardziej charakterystyczna jest triada objawów: hipersomnia, hiperfagia i hiperseksualność. Wyniki badań obrazowych mózgu (tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny) są prawidłowe. U 75% pacjentów stwierdza się nieprawidłowości w elektroencefalografii (EEG) pod postacią zwolnienia czynności bioelektrycznej mózgu. Polisomnografia wykazuje zwiększenie całkowitego czasu trwania senności (Ramdurg, 2010; Shah i Gupta, 2021; Sum-Ping i Guilleminault, 2016).

Nie ma specyficznego leku, który można by było zastosować w leczeniu KLS, żadna terapia pojedynczym lekiem nie okazała się skuteczna. W leczeniu KLS wykorzystywano lit, leki przeciwpadaczkowe i przeciwdepresyjne. Leki przeciwdepresyjne nie zapobiegały nawrotom, z wyjątkiem pojedynczego przypadku opisanego w literaturze, w którym zastosowano moklobemid (inhibitor monoaminooksydazy). Lit wpływał korzystnie na nieprawidłowe zachowania, skracał czas trwania epizodów i zapobiegał nawrotom. W pojedynczym doniesieniu literaturowym podobne działanie miała karbamazepina. Opisywano również pozytywne działanie modafinilu, risperidonu, gabapentyny, kwasu walproinowego (*valproic acid*, VPA) i agonistów dopaminy. Próbowano też stosować preparaty stymulujące: metylofenidat, efedrynę, metamfetaminę i amfetaminę – wpływały korzystnie na senność, natomiast nie oddziaływały na zaburzenia zachowania (Arnulf *et al.*, 2012; Chaudhry, 1992; Chmielik *et al.*, 2005; Crumley, 1997; Mukaddes *et al.*, 1999; Shah i Gupta, 2021).

PRZYPADK KLINICZNY

Autorki prezentują opis przypadku młodego pacjenta z objawami KLS. Nadmierny i długotrwały (5-dniowy) epizod senności wystąpił u chłopca po raz pierwszy w 15. roku życia (styczeń 2012 roku). Po powrocie z dyskoteki, podczas której wypił dwa piwa i wypalił papierosa, nastolatek położył się i zasnął. Po wielu godzinach snu pod wpływem nalegań matki obudził się, był rozdrażniony, agresywny, nie odpowiadał na pytania, zażądał nietypowego posiłku (jajecznicę z musztardą) oraz dużej ilości słodczy. W ciągu kolejnych 5 dni wybudzał się na krótko, korzystał z toalety, następnie domagał się jedzenia i ponownie zasypiał. Piątego dnia sen był płytszy, a okresy czuwania stopniowo się wydłużały. Jednocześnie ustępowały zaburzenia zachowania, a poprawie towarzyszyły krótkotrwałe bóle kończyn dolnych.

Do czasu wystąpienia pierwszego epizodu hipersomni pacjent cieszył się dobrym zdrowiem, nie przyjmował żadnych leków. Urodził się z ciąży czwartej, prawidłowej, podczas porodu fizjologicznego, uzyskał 10 punktów w skali Apgar. Rozwój psychoruchowy chłopca był prawidłowy. Nie sprawiał trudności wychowawczych, uprawiał sport, prawidłowo nawiązywał relacje z rówieśnikami. Nie występowały u niego urazy głowy ani przypadki utraty przytomności. Rodzeństwo (3 starsze siostry) i rodzice byli zdrowi.

Drugi incydent senności, o podobnej morfologii jak poprzedni, wystąpił po upływie miesiąca. Pacjent został wówczas przyjęty na oddział pediatrii i neurologii. Przy przyjęciu był senny, rozmawiał niechętnie, orientacja auto- oraz allopsychiczna była zachowana. Nie gorączkował, objawy oponowe były ujemne. Wyniki badań laboratoryjnych pozostawały w normie. Tomografia komputerowa nie wykazywała odchyżeń od stanu prawidłowego. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego było prawidłowe. W zapisie EEG stwierdzono zwolnienie czynności bioelektrycznej mózgu – czynność podstawowa alfa 8 Hz, obecność rozsianych fal theta 5–7 Hz. Okres senności w trakcie hospitalizacji trwał 7 dni. W krótkich okresach wybudzeń pacjent był niespokojny, agresywny w stosunku do personelu, używał wulgaryzmów oraz był pobudzony seksualnie (masturbował się w obecności innych osób). Dwukrotnie został poddany konsultacji psychiatrycznej. Rozpoznano ostre zaburzenia psychotyczne, prawdopodobnie po zażyciu substancji psychoaktywnej. Pacjent został skierowany na oddział pediatrii dzieci i młodzieży w celu obserwacji, podczas której nie stwierdzono zaburzeń psychicznych. Chłopiec negował zażywanie substancji psychoaktywnych, co było zgodne z wynikami badań laboratoryjnych. Zalecono kontrolę w poradni zdrowia psychicznego.

Kolejny epizod hipersomni z zaburzeniami zachowania wystąpił po siedmiu miesiącach (wrzesień 2012 roku). Nastolatek wrócił wcześniej ze szkoły, ponieważ czuł się coraz bardziej senny i miał wrażenie „odrealnienia”. Ponownie został przyjęty na oddział pediatrii i neurologii. Podczas hospitalizacji był nadmiernie senny, po wybudzeniu zaś był rozdrażniony i żądał obfitego posiłku. Orientacja co do własnej osoby i otoczenia była zachowana. Objawy oponowe były ujemne, siła kończyn i odruchy pozostawały w normie, podobnie jak badania laboratoryjne. Wynik rezonansu magnetycznego mózgowia również okazał się prawidłowy. Podczas ponownej konsultacji psychiatrycznej wysunięto podejrzenie zaburzeń afektywnych. Pacjent znajdował się pod opieką ambulatoryjną neurologa i psychiatry – w 2013 roku rozpoznano ostatecznie KLS. Włączono leczenie: VPA – 1000 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych. W latach 2013–2017 u chorego wystąpiło siedem epizodów hipersomni: w 2013 – jeden, w 2014 – dwa, w 2015 – dwa, w 2016 – jeden, w 2017 – jeden. Po włączeniu VPA wystąpiła poprawa w zakresie zaburzeń zachowania podczas incydentów chorobowych. W okresie bezobjawowym wykonano dwukrotnie badanie EEG w czasie czuwania oraz badanie EEG w czasie snu – zapisy były prawidłowe.

W 2018 roku wystąpiły bóle brzucha i biegunki – rozpoznano chorobę Leśniowskiego–Crohna, z powodu której pacjent jest leczony do chwili obecnej. W tym samym roku chory odstawił z własnej inicjatywy VPA, ponieważ uważał, że lek ten jest odpowiedzialny za objawy ze strony przewodu pokarmowego. Pacjent przez cały czas obawiał się nawrotu hipersomni z zaburzeniami zachowania, twierdził, że z tego powodu nigdy nie założy rodziny. Okresowo miał obniżony nastrój. Kilkakrotnie próbowano zastosować

psychoterapię, ale ta forma leczenia nigdy nie została zaakceptowana. Do chwili obecnej, po około 3-letniej przerwie (2020 rok), wystąpił jeszcze jeden epizod nadmiernej senności trwający 5 dni. Sen był tym razem znacznie płytszy, pacjent wybudzał się samoistnie lub pod wpływem zachęty osób trzecich (najczęściej matki), nie był pobudzony seksualnie, występowały natomiast drażliwość i nadmierny apetyt. W okresie czuwania chory podejmował więcej aktywności, np. wyprowadzał psa, rozmawiał z bliskimi. W latach 2012–2020 pacjent doświadczył w sumie jedenaście incydentów hipersomni. Przebiegały one z hiperfagią, hiperseksualizmem (z wyjątkiem ostatniego) oraz zaburzeniami zachowania i miały podobny czas trwania (5–7 dni). W okresie ustępowania objawów zawsze występowały krótkotrwałe bóle kończyn dolnych. Trzykrotnie (w latach 2012, 2015 i 2020) w przeddzień lub dwa dni przed wystąpieniem hipersomni chory spożywał alkohol. Z upływem lat objawy stawały się łagodniejsze, sen był płytszy, okresy czuwania dłuższe, wystąpiła 3-letnia (2017–2020) remisja choroby.

OMÓWIENIE

U omawianego pacjenta występowały wszystkie typowe kryteria KLS (hipersomnia z towarzyszącą hiperfagią i hiperseksualizmem), co jest zgodne z danymi literaturowymi. Bardzo charakterystyczne cechy KLS stanowią nadmierna chęć spożywania słodczy oraz atypowe upodobania żywieniowe, obecne także u opisanego chorego. Rozpoznanie KLS opiera się na charakterystycznych objawach klinicznych (tab. 1), po wykluczeniu innych stanów chorobowych, które mogą prowadzić do hipersomni, takich jak: narkolepsja, padaczka, guz mózgu, zaburzenia endokrynologiczne i metaboliczne, neuroinfekcja, zatrucie lekami (Ramdurg, 2010). U prezentowanego pacjenta podczas hospitalizacji wykluczono inne przyczyny hipersomni. Wyniki badań obrazowych mózgu były prawidłowe, a w badaniu EEG w czasie hipersomni stwierdzono zwolnienie czynności bioelektrycznej mózgu (czynność podstawowa alfa 8 Hz, obecność licznych fal theta 5–7 Hz w obu półkulach).

Po 6 latach trwania KLS u pacjenta wystąpiły objawy ze strony przewodu pokarmowego – rozpoznano chorobę

Nawracająca hipersomnia:

- nawracające epizody nadmiernej senności trwającej od 2 dni do 4 tygodni
- epizody występują co najmniej raz w roku
- hipersomnia nie jest spowodowana trybem życia, zaburzeniami neurologicznymi, psychiatrycznymi, przyjmowaniem leków lub substancji odurzających
- w stanie czuwania pomiędzy epizodami nie obserwuje się zaburzeń funkcji poznawczych i zachowania

Kryteria dodatkowe (do rozpoznania niezbędne jest wystąpienie co najmniej jednego z poniższych):

- zaburzenia funkcji poznawczych, np. derealizacja, dezorientacja i halucynacje
- zaburzenia zachowania, np. drażliwość, agresja, nietypowe zachowanie
- hiperfagia
- hiperseksualizm

Tab. 1. Kryteria diagnostyczne zespołu Kleinego–Levina

Leśniowskiego–Crohna, co może przemawiać za podłożem autoimmunologicznym KLS. U chorych z KLS stwierdzono częstsze występowanie molekuł HLA-DR oraz HLA-DQB1*0201, a choroba Leśniowskiego–Crohna związana jest z HLA-DRB1*0103 (Ahmad *et al.*, 2006). W bazie PubMed brak jest danych na temat łącznego występowania obu chorób.

W miarę upływu czasu objawy KLS złagodniały, wystąpiła długotrwała (3-letnia) remisja, a objawy obecne podczas ostatniego epizodu chorobowego były słabiej wyrażone. Może to świadczyć o samoograniczeniu choroby, ale konieczna jest dalsza obserwacja. Pacjent pozostaje pod kontrolą poradni neurologicznej. Był leczony przez kilka lat VPA, co spowodowało poprawę w zakresie zachowania. Być może terapia VPA była również odpowiedzialna za zmniejszenie częstości epizodów chorobowych.

PODSUMOWANIE

Mimo że u prezentowanego pacjenta występowały typowe objawy KLS, od chwili wystąpienia pierwszych objawów do momentu ustalenia rozpoznania upłynął rok. Rozpoznanie samego KLS jest stosunkowo proste, ale żeby było to możliwe, niezbędna jest wiedza o istnieniu tego stanu chorobowego. Zespół Kleinego–Levina to rzadka choroba (1–2 przypadki na milion) i dlatego może sprawiać trudności diagnostyczne.

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Ahmad T, Marshall SE, Jewell D: Genetics of inflammatory bowel disease: the role of the HLA complex. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3628–3635.
- Al Suwayri SM: Kleine-Levin syndrome. Familial cases and comparison with sporadic cases. *Saudi Med J* 2016; 37: 21–28.
- Al Suwayri SM, BaHammam AS: The “known unknowns” of Kleine-Levin syndrome: a review and future prospects. *Sleep Med Clin* 2017; 12: 345–358.
- de Araújo Lima TF, da Silva Behrens NS, Lopes E *et al.*: Kleine-Levin syndrome: a case report. *Sleep Sci* 2014; 7: 122–125.
- Arnulf I, Rico TJ, Mignot E: Diagnosis, disease course, and management of patients with Kleine-Levin syndrome. *Lancet Neurol* 2012; 11: 918–928.
- Assi B, Yapo-Ehounoud C, Baby MBA *et al.*: The Kleine-Levin syndrome: a rare disease with often delayed diagnosis – a report of two cases in the Department of Neurology of the University Hospital of Cocody (Côte d’Ivoire). *Case Rep Neurol Med* 2016; 2016: 8929413.
- Chaudhry HR: Clinical use of moclobemide in Kleine-Levin syndrome. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 720.
- Chmielik J, Kasprzyk-Obara J, Chmielik A: Problemy diagnostyczne w zespole nawracającej senności Kleinego–Levina. *Nowa Pediatria* 2005; 1: 39–41.
- Crumley FE: Valproic acid for Kleine-Levin syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 868–869.
- Das S, Gupta R, Dhyani M *et al.*: Kleine-Levin syndrome: a case report and review of literature. *Pediatr Neurol* 2014; 50: 411–416.
- Gadoth N, Oksenberg A: Kleine-Levin syndrome; an update and mini-review. *Brain Dev* 2017; 39: 665–671.
- Kleine W: Periodische Schlafsucht. *Monats Psychiatr Neurol* 1925; 57: 285–320.
- Levin M: Periodic somnolence and morbid hunger: a new syndrome. *Brain* 1936; 59: 494–504.
- Mukaddes NM, Kora ME, Bilge S: Carbamazepine for Kleine-Levin syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 791–792.
- Ramdurg S: Kleine-Levin syndrome: etiology, diagnosis, and treatment. *Ann Indian Acad Neurol* 2010; 13: 241–246.
- Shah F, Gupta V: Kleine–Levin syndrome (KLS). 2021 Feb 25. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2021 Jan–.
- Sum-Ping O, Guilleminault C: Kleine-Levin syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2016; 18: 24.