



Encefalitis parece, síndrome de Kleine-Levin es

Alberto Bercedo Sanz^a, Sandra Alonso Bada^b, Roberto Ocón Quintial^c,
M.^a Teresa Castro García-Montesinos^d, Andrea Sariego Jamardo^e, Aurora Pérez Guerrero^f

Publicado en Internet:
03-diciembre-2024

Alberto Bercedo Sanz:
drbercedo@gmail.com

- ^aPediatra. CS Los Castros. Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL). Santander. Cantabria. España
- ^bPsiquiatra infantil. Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil. Torrelavega. Cantabria. España
 - ^cNeurofisiólogo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Cantabria. España
 - ^dMIR-Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Cantabria. España
 - ^eNeuropediatra. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Cantabria. España
 - ^fPediatra. CS Buelna. Los Corrales de Buelna. Cantabria. España.

Palabras clave:

- Encefalitis
- Enfermedades raras
- Hipersomnias
- Síndrome Kleine-Levin
- Trastornos del sueño

Resumen

El síndrome de Kleine-Levin es una enfermedad rara caracterizada por episodios recurrentes de hipersomnias y alteraciones cognitivas y conductuales. Presentamos el caso de una mujer de 13 años que, tras la gripe A, padecía desorientación, lenguaje incoherente, bradipsiquia, alteración conductual, sueño y apatía. El síndrome de Kleine-Levin o “bella durmiente” es de causa desconocida y tiene un buen pronóstico con desaparición progresiva con la edad. No existe tratamiento curativo, pero se han usado corticoides en los episodios y tratamientos preventivos como litio y modafinilo.

It looks like encephalitis, but it is Kleine-Levin syndrome

Key words:

- Encephalitis
- Hypersomnia
- Kleine-Levin Syndrome
- Rare diseases
- Sleep disorders

Abstract

Kleine-Levin syndrome is a rare disease characterized by recurrent episodes of hypersomnia and cognitive and behavioural changes. We present the case of a female patient aged 13 years who, following infection by influenza A virus, presented with disorientation, incoherent speech, bradypsychia, behavioural changes, somnolence and apathy. No history of trauma or toxic substance exposure. Kleine-Levin or “sleeping beauty” syndrome has an unknown aetiology and a good prognosis with progressive resolution with age. There is no curative treatment, but corticosteroids have been used during episodes and preventive treatments like lithium and modafinil.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Kleine-Levin es una enfermedad rara de causa desconocida caracterizada por episodios recurrentes de hipersomnias y alteraciones cognitivas y conductuales. Afecta a 1-5 casos por millón de personas con predominio masculino e

inicio frecuente en la adolescencia. La duración de los episodios es variable, desde algunos días hasta varias semanas, y entre los mismos los pacientes permanecen asintomáticos^{1,2}. Nuestro objetivo es difundir este síndrome e incluir la valoración del sueño en el abordaje de los síntomas cognitivos, psiquiátricos y encefalíticos.

Cómo citar este artículo: Bercedo Sanz A, Alonso Bada S, Ocón Quintial R, Castro García-Montesinos MT, Sariego Jamardo A, Pérez Guerrero A. Encefalitis parece, síndrome de Kleine-Levin es. Rev Pediatr Aten Primaria. 2024;26:389-92. <https://doi.org/10.60147/ab42fc5c>

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 13 años que, tras una gripe A, comienza a presentar síntomas de desorientación, lenguaje incoherente, bradilalia, bradipsiquia, alteración de conducta, tendencia al sueño con sensación de mareo y apatía. No existían antecedentes familiares ni traumatismos previos ni ingesta de tóxicos. Como antecedentes personales, destacaban rinoconjuntivitis alérgica y asma. Se remitió desde Atención Primaria al servicio de urgencias para estudio del cuadro neurológico y, ante la sospecha de síndrome encefalítico, ingresó en UCI pediátrica con tratamiento con aciclovir IV. Posteriormente, ante la falta de mejoría clínica, se instauró tratamiento con inmunoglobulina y metilprednisolona IV con respuesta completa en 24 horas. Durante el ingreso todas las pruebas complementarias realizadas fueron normales, incluidas la punción lumbar, serologías, autoinmunidad, estudios de tóxicos, metabólicos, TAC, RMN cerebral y EEG con esporádicas ondas lentas inespecíficas occipitales derechas.

A los cinco meses, tras una faringitis estreptocócica, se repite un cuadro clínico similar con hipersomnolia llamativa que requirió de nuevo ingreso hospitalario con repetición de pruebas complementarias con idéntico resultado. Tras el alta hospitalaria se derivó a Psiquiatría infantil por sospecha de somatización y, dada la persistencia de la clínica, se inició desde Atención Primaria tratamiento con prednisona oral con remisión clínica completa en 24 horas. Durante el seguimiento fue tratada desde Atención Primaria y Psiquiatría infantil con sertralina, y posteriormente trazodona, que se suspendieron al cabo de seis meses de forma concordante con sus padres.

A los ocho meses se repite un tercer episodio en los días previos al inicio de un campus deportivo en el que destaca de nuevo hipersomnolia exagerada de hasta 20 horas diarias con hiperfagia e hipersexualidad tras anamnesis dirigida, y se diagnostica tras despistaje de otras entidades de síndrome de Kleine-Levin. Actualmente, la paciente ha presentado un cuarto episodio después de estar siete meses

asintomática y sin un factor desencadenante claro, salvo una falta de sueño previa y gran actividad deportiva que realiza habitualmente. Durante este episodio la paciente ha presentado de nuevo una hipersomnolia exagerada durante dos semanas y ha permanecido en su domicilio con supervisión parental, tras lo cual se ha recuperado completamente sin tratamiento y con vuelta normal a su vida escolar, deportiva y social.

DISCUSIÓN

El síndrome de Kleine-Levin o de la “bella durmiente” sigue siendo de causa desconocida, a pesar de que las primeras descripciones de este síndrome fueron referidas hace casi un siglo por Willis Kleine y Max Levin^{1,2}. Se han descrito antecedentes perinatales, retraso en el desarrollo, dificultades de aprendizaje y factores genéticos asociados (variantes genéticas en los genes *TRANK1* o *LMO2*)³. En nuestra paciente se excluyeron causas psiquiátricas, neurológicas, tóxicas y metabólicas durante los dos ingresos hospitalarios. Durante el tercer episodio, estando la paciente en su domicilio, se observó un síntoma que había pasado desapercibido durante los episodios previos: el sueño exagerado o hipersomnolia que, tras realizar el diagnóstico diferencial de todas las causas de hipersomnolia, observamos que cumplía los criterios diagnósticos de la clasificación internacional de los trastornos de sueño de los síndromes de hipersomnolia recurrente de tipo Kleine-Levin (**Tabla 1**)⁴.

Se considera que es un síndrome infradiagnosticado y existen muy pocos casos pediátricos publicados en nuestro país⁵. Entre los factores desencadenantes de los episodios se han descrito las infecciones respiratorias (como en los dos primeros episodios), la privación de sueño, el exceso de ejercicio físico y estrés (coincidente con últimos episodios de la paciente), así como la ingesta de alcohol, traumatismos, anestesia, vacunas y menstruación¹⁻³. En los casos en los que se ha realizado SPECT durante los episodios se ha encontrado una hipoperfusión talámica, hipotalámica y en la unión parietotemporal que provocarían las alteraciones

Tabla 1. Criterios del síndrome de Kleine-Levin. Se deben cumplir todos los criterios del A al E	
A	Al menos 2 episodios de hipersomnia recurrente que duran entre 2 días y 5 semanas
B	Los episodios recurren más de una vez al año y al menos una vez cada 18 meses
C	Entre los episodios, el paciente tiene un estado de sueño, vigilia, cognitivo, de comportamiento y humor normal o casi normal, al menos durante los primeros años del síndrome
D	Durante los episodios el paciente debe manifestar al menos uno de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Disfunción cognitiva 2. Desrealización 3. Gran apatía 4. Comportamiento desinhibido como hipersexualidad o hiperfagia)
E	Los síntomas y signos no se explican mejor por un sueño insuficiente crónico, un trastorno del ritmo circadiano sueño-vigilia u otro trastorno del sueño actual, enfermedad médica, mental o por el uso o retirada de medicamentos/drogas

Fuente: International Classification of Sleep Disorders⁴.

cognitivas y de sueño en los pacientes⁶. Se ha descrito una media de 19 episodios por paciente, 12 días por episodio y de 13 años de duración del síndrome con un pronóstico generalmente bueno, siendo común que a los 30-35 años los episodios vayan suavizándose y desapareciendo¹. Entre los factores de riesgo de presentar una evolución más prolongada de la enfermedad se han descrito el sexo masculino, la hipersexualidad y la aparición después de los 20 años².

Una minoría de pacientes pueden presentar trastornos psiquiátricos asociados, por lo que son muchos los pacientes derivados a las consultas de Psiquiatría y que reciben tratamientos farmacológicos sin una clara indicación ni mejoría, como ocurrió en esta paciente, en la que se sospechaba somatización sintomática de la paciente y se prescribieron fármacos sin una clara indicación terapéutica. La asociación del síndrome de Kleine-Levin con los trastornos psiquiátricos, sobre todo del estado de ánimo y ansiedad, aparecen durante los periodos asintomáticos de 1-6 años después del inicio del síndrome de Kleine-Levin hasta en el 21% de los casos⁷. Muchas veces el hecho de no saber cuándo se va a producir el siguiente episodio genera un estado de preocupación y angustia difícil de tratar, por lo que el seguimiento en las consultas de Psiquiatría es aconsejable para detectar precozmente cualquier tipo de patología psiquiátrica, que incluye los intentos de autolisis también descritos.

No existe un tratamiento curativo, pero se han usado corticoides en los episodios agudos, así

como diferentes tratamientos preventivos, como litio, ácido valproico, carbamazepina, modafinilo y ramelteon, entre otros^{3,8,9}. De todos los descritos, el litio es el que ha demostrado una disminución del número de episodios, pero se reserva a aquellos casos que, por la frecuencia, duración y gravedad de los mismos, producen una gran afectación de la calidad de vida, ya que no está exento de efectos secundarios, como temblores, consumo de alcohol, acné, diarrea e hipotiroidismo. En nuestro caso, en el segundo y tercer episodio, antes y después del diagnóstico definitivo de síndrome de Kleine-Levin, se usaron corticoides orales con desigual respuesta. En el segundo la respuesta fue positiva en 24 horas de forma similar al primer ingreso hospitalario, mientras que en el tercer episodio no se consiguió eficacia alguna. Algunos autores han propuesto, para episodios prolongados e incapacitantes, administrar dosis altas de corticoides intravenosos (metilprednisolona 1 gramo diario durante tres días) o corticoides orales (60 mg/dos días, 40 mg/dos días y 20 mg/dos días) en los primeros diez días del episodio porque reduce siete días o más la duración de los mismos, con una respuesta en el 60% de los casos^{3,8,10}. Así mismo, tampoco se decidió ningún tratamiento preventivo por el intervalo de meses tan largo entre los episodios y solamente un seguimiento, apoyo y comunicación con los padres durante los mismos. El ambiente familiar y de reposo en el domicilio de la paciente con supervisión de los padres, durante el episodio y hasta la finalización de este, es el planteamiento

que hemos recomendado. Además, es aconsejable que los pacientes sigan una rutina de sueño y vigilia, evitar el consumo de alcohol, así como el contacto con personas enfermas que precipiten los episodios.

CONCLUSIONES

Como los primeros episodios pueden confundirse y tratarse como síndromes encefálicos, es necesario su conocimiento para una correcta orientación clínica que permita evitar el exceso de pruebas complementarias, tratamientos e ingreso en unidades de cuidados intensivos. En este sentido, los pocos casos publicados en nuestro país en la adolescencia se abordaron y trataron como encefalitis y recibieron tratamiento con corticoides y/o

inmunoglobulinas. Finalmente, dado que la tendencia al sueño y la hipersomnia son los síntomas predominantes en los episodios, junto al inicio frecuente de este síndrome en la adolescencia, es recomendable incluir la valoración del sueño en el abordaje de los síntomas cognitivos, conductuales y psiquiátricos en esta edad.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

RESPONSABILIDAD DE LOS AUTORES

Todos los autores han contribuido de forma equivalente en la elaboración del manuscrito publicado.

Los autores han remitido un formulario de consentimiento de los padres/tutores para publicar información de su hijo/a.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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. <https://doi.org/10.1002/ana.21333>
2. Lavault S, Golmard JL, Groos E, Brion A, Dauvilliers Y, Lecendreux M, et al. Kleine-Levin syndrome in 120 patients: differential diagnosis and long episodes. *Ann Neurol* 2015;77:529-40. <https://doi.org/10.1002/ana.24350>
3. Arnulf I, Dodet P, Leu-Semenescu S, Maranci JB. Idiopathic hypersomnia and Kleine-Levin syndrome. *Revue Neurologique*. 2023;79(7):741-54. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2023.08.010>
4. American Academy of Sleep Medicine. The AASM international classification of sleep disorder-Third Edition, Text Revision (ICSD-3-TR), 2023 [en línea] [consultado el 21/11/2024]. Disponible en <https://aasm.org/clinical-resources/international-classification-sleep-disorders/>
5. Duat Rodríguez A, Martínez Albadalejo I, Pérez Sebastian I, Cantarín Extremera V, Hedrera Fernández A, García Peñas JJ. Síndrome de Kleine-Levin: diagnóstico diferencial en los síndromes encefalíticos recurrentes del adolescente. *Rev Neurol*. 2017; 64:313-8.
6. 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. <https://doi.org/10.1093/brain/awu112>
7. Groos E, Chaumereuil C, Flamand M, Brión A, Bourdin H, Slimani V, et al. Emerging psychiatric disorders in Kleine-Levin syndrome. *J Sleep Res*. 2018;27:e12690. <https://doi.org/10.1111/jsr.12690>
8. Maski K, Trotti LM, Kotagal S, Auger RR, Rowley JA, Hashmi, SD, et al. Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American academy of sleep medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2021;17:1881-93. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9328>
9. Domínguez D, Rudock R, Tomko S, Pathak S, Mignot E, Licitis A. Apparent resolution of hypersomnia episodes in two patients with Kleine-Levin syndrome following treatment with the melatonin receptor agonist ramelteon. *J Clin Sleep Med*. 2024;20(4):657-62. <https://doi.org/10.5664/jcsm.10968>
10. Léotard A, Groos E, Chaumereuil C, Derex LP, O’Rosetti A, Leu-Semenescu S, et al. IV steroids during long episodes of Kleine-Levin syndrome. *Neurology*. 2018;90:e1488-e1492. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005349>