

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.01442

Kleine-Levin 综合征 1 例报告

Kleine-Levin syndrome: a case report

夏 斌, 庄建华

第二军医大学长征医院神经内科, 上海 200003

[关键词] Kleine-Levin 综合征; 过度睡眠; 多导睡眠图

[中图分类号] R 742 [文献标志码] B [文章编号] 0258-879X(2009)12-1442-02

Kleine-Levin 综合征 (Kleine-Levin syndrome, KLS) 又称为反复发作性过度睡眠、周期性过度睡眠、嗜睡贪食综合征, 是一种罕见的以周期性过度睡眠为特征的疾病^[1-3]。我院 2009 年收治 1 例罕见 KLS 患者, 现对其病例资料进行回顾, 并对相关文献进行复习。

1 病例资料

患者男性, 22 岁, 汉族, 江苏人, 因“反复发作性过度睡眠 2 年余”于 2009 年 2 月来我院就诊。患者于 2006 年 4 月无明显诱因上课时出现不可抗拒的睡眠, 持续 1 周左右后自行完全恢复, 以后类似症状周期性发生: 2006 年 3 次、2007 年 3 次、2008 年 1 次、2009 年 1 次, 末次发作为 2009 年 1 月。每次发病间隔 2~12 个月, 每次持续 5~15 d, 2 次为饮白酒后发病, 酒量约 250 g。每次发作前中期每日睡眠时间超过 20 h, 可自行觉醒进行进餐和排泄, 进食量无明显变化。睡眠期间可被强行唤醒, 唤醒时烦躁, 简单回答 1~2 个问题后继续入睡, 无暴力行为。发作后半期每日睡眠时间 16~20 h, 觉醒时感精力差, 反应慢, 不愿与人接触, 喜单独在空旷处散步。发作期间伴有性欲增强, 无发热、出汗, 无小便失禁。曾予“利他林”治疗, 首次可使睡眠时间稍减少, 以后无效。发间期无明显异常。就诊时精神和神经系统检查未见异常, 头颅 MRI、脑电图正常。

多导睡眠图 (polysomnography, PSG) 检查除觉醒略增多外, 未见明显异常; 记录时间 605 min, 睡眠效率 92.3%, 非快速眼动睡眠 (non-rapid eye movement sleep, NREM) 1、2、3、4 期和快速眼动睡眠 (rapid eye movement sleep, REM) 时间分别为 51.5、316、47、23、121 min, 各自潜伏期分别为 11.5、15、29.5、39、169.5 min, 睡眠呼吸紊乱指数 0.64 次/h, 脑电波基本频率为 9~10 Hz, 未见异常波发放, 睡眠中无打鼾, 氧饱和度未见降低。多次睡眠潜伏期试验 (multiple sleep latency tests, MSLT) 正常; 监测 4 次, 平均潜伏期 16.8 min, 未监测到 REM 睡眠。诊断: Kleine-Levin 综合征。患者拒绝碳酸锂治疗, 随访至今未有发作。

2 讨论

2.1 病因及发病机制 KLS 的病因及发病机制目前仍不明

确, 可能为一种器质性疾病。Young 等^[4]研究发现 KLS 患者下丘脑有炎症改变。Dauvilliers 等^[5]认为 KLS 是病毒感染后引起的自身免疫性疾病, 损害的部位以下丘脑为主。该病可能与病毒感染、5-羟色胺及多巴胺代谢失调有关, 遗传因素也起一定作用^[6]。本例患者的病史及辅助检查未能证实与这些因素有关, 但有两次发病是在饮酒后出现, 推测饮酒可能是本例 KLS 的诱因。

2.2 临床表现 青少年是最常见的发病人群, 2/3 为男性, 犹太人中的发生率可能偏高^[7]。轻度的感染、饮酒、吸食大麻、头部外伤、睡眠剥夺、劳累、紧张等因素有可能是 KLS 发病的诱发因素^[1]。反复发作性的过度睡眠是诊断 KLS 的必备症状, 大多突然出现, 难以抗拒, 每日持续 20 h 左右, 觉醒期间用于进食和排泄, 无睡瘫和猝倒发作, 每次发作持续时间为数天至数周, 发作频率不一, 多为数月 1 次。

过度睡眠发生时常伴以下症状。(1) 认知障碍: 几乎所有患者都会出现, 表现为意识模糊, 精力不能集中, 注意力和记忆力下降, 少数患者会有非现实感、思维中断、幻觉、谵妄。(2) 进食异常: 发生率为 80%, 典型表现为大量无选择的强迫进食, 可造成体质量增加, 少数患者大量饮水, 可有食欲下降。(3) 情绪障碍: 约一半患者发病时伴有抑郁情绪, 15% 有自杀倾向, 绝大多数患者随过度睡眠结束而消失, 激惹几乎见于所有患者, 尤其是睡眠、进食和性要求被阻止时, 少数有攻击行为。(4) 性欲亢进: 接近一半患者出现淫秽语言、暴露性器官等表现, 严重者袭击异性。(5) 强迫行为: 1/3 患者有唱歌、书写、咀嚼等强迫动作。

KLS 患者体格检查一般正常, 少数患者可有植物神经功能障碍表现, 如面部发红、过度换气、出汗、流口水等。KLS 的另一临床特点是发作间期完全正常, 预后良好, 随着病程的延长, 发作频率减少, 病情严重程度减弱, 多数患者在发病 4~8 年后, 发作自行消失^[4]。4% 以下患者遗留认知功能下降, 不排除与治疗药物有关^[1]。本例患者过度睡眠发作时伴有情绪障碍和性欲亢进及可能的认知障碍, 符合 KLS 表现, 但没有进食异常。因此对本例患者, 可以诊断为 KLS, 但不宜诊断为嗜睡贪食综合征。

2.3 辅助检查 包括垂体激素在内的血清学检查和脑脊液

[收稿日期] 2009-07-01 [接受日期] 2009-10-14

[作者简介] 夏 斌, 博士, 副教授, 副主任医师, E-mail: binxia@public1.sta.net.cn

检查可正常, 头颅 MRI 正常, 功能磁共振可表现为丘脑活性增加, 额叶活性减少^[8]。部分患者在发作时脑电图检查可发现弥漫性慢波活动, 但无 性放电。SPECT 主要表现为发作期双侧丘脑持续低灌注, 部分皮质和基底节区也见低灌注, 少数症状持续时间较长患者在无症状期仍可有部分额叶、额叶和基底节低灌注^[9-10]。Hoexter 等^[11]发现纹状体转运子结合力下降, 提示 KLS 的发病可能涉及到多巴胺系统。本例患者未行 SPECT 和 PET 检查, 因此缺乏功能影像学的资料。间歇期 PSG 和 MSLT 检查一般正常, 与间歇期相比, KLS 发作时 NREM 的比例下降(主要是 1、3、4 期), 尽管睡眠总时间是增加的, 但由于觉醒增多, 睡眠效率却下降^[12]。Huang 等^[13]对 KLS 发作期 PSG 的变化进行了深入研究, 发现: 在过度睡眠发作的前半期 NREM 显著减少, 而在后半期尽管临床仍处于发作期, 但 NREM 的比例逐渐恢复至与间歇期相似; 而 REM 在前半期是正常的, 而在后半期减少。即使在发作期的不同时段, PSG 的表现也不同。MSLT 检查发现, 发病期睡眠潜伏期缩短, 可在睡眠起始阶段即进入 REM^[1, 13]。本例患者在发作间歇期行 PSG 检查, 因此无法提供更多的对诊断有用的信息。

2.4 诊断和鉴别诊断 睡眠障碍国际分类标准关于 KLS 的诊断有如下标准: 间歇性过度睡眠; 发作时每天睡眠时间至少 18 h; 每年发作至少 1 次, 持续 3 d 至 3 周; 除外其他疾病。因此 KLS 所伴随的一些症状如贪食、性欲亢进是否出现不是诊断 KLS 的必备条件, 诊断主要依据临床表现, PSG 等辅助检查仅有参考意义。根据其临床特点, KLS 容易与发作性睡病、特发性睡眠增多症等睡眠增多性疾病鉴别, 还需要进一步除外的是导致嗜睡发作的一些器质性疾病, 如影响到下丘脑的肿瘤、炎症、外伤、脱髓鞘等, 所以头颅影像学的检查是必需的。另外还需要与情感性精神病、精神分裂症和某些特殊类型的癲 鉴别。

2.5 治疗 目前仍缺乏有关 KLS 双盲、随机、安慰剂对照治疗的研究。苯丙胺、哌甲酯和莫达非尼等中枢兴奋剂似乎可减少患者的过度睡眠, 但不能减轻伴随的行为和认知障碍, 反而会增强已存在的性欲亢进, 因此兴奋剂有无必要使用有待商榷。神经安定类药物、电抽搐和胰岛素休克治疗对精神和行为症状无效。包括三环类、5-羟色胺再摄取抑制剂在内的抗抑郁药对 KLS 发作无预防效果。Poppe 等^[14]对个别病例采用锂盐治疗, 发现可以减少发作频率, 减轻发作严重程度和缩短发作时间, 尤其对那些发作频率高和行为异常比较明显者效果更为明显。抗癲 药物丙戊酸钠和拉莫三嗪也对部分 KLS 病例有治疗效果^[15-16]。鉴于总体治疗效果不佳, 该病治疗的重点应该是发作时加强看护, 并教育患者认识到此病是一种良性疾病。

[参 考 文 献]

- [1] Arnulf I, Zeitzer J M, File J, Farber N, Mignot E. Kleine-Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in the literature [J]. *Brain*, 2005, 128(Pt 12): 2763-2776.
- [2] 唐 伟. 周期性嗜睡贪食综合征 1 例报告 [J]. *上海精神医学*, 2006, 18: 238.
- [3] Pearce J M. Kleine-Levin syndrome: history and brief review [J]. *Eur Neurol*, 2008, 60: 212-214.
- [4] Young T J, Silber M H. Hypersomnias of central origin [J]. *Chest*, 2006, 130: 913-920.
- [5] Dauvilliers Y, Mayer G, Lecendreau M, Neidhart E, Peraïta-Adrados R, Sonka K, et al. Kleine-Levin syndrome: an autoimmune hypothesis based on clinical and genetic analyses [J]. *Neurology*, 2002, 59: 1739-1745.
- [6] BaHammam A S, GadElRab M O, Owais S M, Alswat K, Hamam K D. Clinical characteristics and HLA typing of a family with Kleine-Levin syndrome [J]. *Sleep Med*, 2008, 9: 575-578.
- [7] Arnulf I, Lin L, Gadoth N, File J, Lecendreau M, Franco P, et al. Kleine-Levin syndrome: a systematic study of 108 patients [J]. *Ann Neurol*, 2008, 63: 482-493.
- [8] Engström M, Vignren P, Karlsson T, Landtblom A M. Working memory in 8 Kleine-Levin syndrome patients: an fMRI study [J]. *Sleep*, 2009, 32: 681-688.
- [9] Huang Y S, Guilleminault C, Kao P F, Liu F Y. SPECT findings in the Kleine-Levin syndrome [J]. *Sleep*, 2005, 28: 955-960.
- [10] Hong S B, Joo E Y, Tae W S, Lee J, Han S J, Lee H W. Episodic diencephalic hypoperfusion in Kleine-Levin syndrome [J]. *Sleep*, 2006, 29: 1091-1093.
- [11] Hoexter M Q, Shih M C, Mendes D D, Godeiro-Junior C, Felicio A C, Fu Y K, et al. Lower dopamine transporter density in an asymptomatic patient with Kleine-Levin syndrome [J]. *Acta Neurol Scand*, 2008, 117: 370-373.
- [12] Gadoth N, Kesler A, Vainstein G, Peled R, Lavie P. Clinical and polysomnographic characteristics of 34 patients with Kleine-Levin syndrome [J]. *J Sleep Res*, 2001, 10: 337-341.
- [13] Huang Y S, Lin Y H, Guilleminault C. Polysomnography in Kleine-Levin syndrome [J]. *Neurology*, 2008, 70: 795-801.
- [14] Poppe M, Friebe D, Reuner U, Todt H, Koch R, Heubner G. The Kleine-Levin syndrome-effects of treatment with lithium [J]. *Neuropediatrics*, 2003, 34: 113-119.
- [15] Adlakha A, Chokroverty S. An adult onset patient with Kleine-Levin syndrome responding to valproate [J]. *Sleep Med*, 2009, 10: 391-393.
- [16] Surges R, Walker M C. A case of late-onset Kleine-Levin syndrome responding to lamotrigine [J]. *Sleep Med*, 2009, 10: 394.

[本文编辑] 贾泽军