

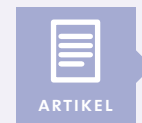
Een puber met periodiek vreemd gedrag en slaperigheid: syndroom van Kleine-Levin

F. DAUWE, L. IMERAJ, K. DHONDT

SAMENVATTING Het syndroom van Kleine-Levin is een zeldzame neuropsychiatrische aandoening. De voornamelijk jonge, mannelijke patiënten hebben klachten van hypersomnie, cognitieve disfunctie, gewijzigde perceptie, eetstoornis (bijv. hyperfagie) of ontremd gedrag (bijv. hyperseksualiteit). Psychiatrische symptomen zoals apathie, wanen en hallucinaties, depressieve stemming en dwanghandelingen komen eveneens vaak voor en leiden frequent tot een psychiatrische doorverwijzing, maar dienen tijdig onderscheiden te worden van psychiatrische aandoeningen, teneinde de patiënten niet foutief te gaan behandelen. We beschrijven een 11-jarige jongen bij wie psychiatrische symptomen aanvankelijk op de voorgrond stonden.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)9, 564-568

TREFWOORDEN hypersomnie, kleine-levinsyndroom, psychiatrische symptomen



Het syndroom van Kleine-Levin (KLS) is een zeldzame aandoening met onbekende etiologie, op de grens tussen neurologie en psychiatrie (Arnulf e.a. 2012). De stoornis kenmerkt zich door recidiverende hypersomnolentie, cognitieve disfunctie, perceptiestoornis, eetstoornis en/of ontremd gedrag (American Academy of Sleep Medicine 2014). Ondanks dit specifiek symptomenbeeld blijft een correcte diagnose vaak uit (Lavault e.a. 2015).

In deze gevalsbeschrijving beschrijven wij een patiënt met een atypische presentatie van dit syndroom wegens de jonge leeftijd van de patiënt en de cognitieve én gedragsveranderingen die tot een psychiatrische doorverwijzing leidden.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 11-jarige, normaal begaafde jongen, werd door de kinderarts doorverwezen naar de kinder- en jeugdpsychiater wegens plots ontstane verwardheid en ontremd gedrag met hoofdpijn en buikpijn. Er werd een voorafgaand licht hoofdtrauma gemeld. Bij de jongen was eerder de diagnose ADHD gesteld, waarvoor hij dagelijks 30 mg langwerkend methylfenidaat gebruikte.

De uitslagen van reeds uitgevoerd toxicologisch onderzoek, CT-scan van de hersenen en lumbaalpunctie, ter uit-

sluiting van een intoxicatie, een infectie (wegens het samengaan met somatische klachten) of een intracranieel proces, waren normaal. Het ontbreken van een medisch-somatische verklaring voor deze gedrags- en cognitieve stoornissen met hallucinaties, leidden tot een doorverwijzing naar de psychiater.

Bij klinisch onderzoek zagen wij een angstige, motorisch onrustige jongen met een gestoorde contactname.

Heteroanamnestisch meldden de ouders van de jongen hypersomnolentie, toegenomen eetlust (ongezonde voeding), motorische onrust met dwanghandelingen (toiletbezoeken), seksueel getinte uitspraken, interesseverlies en emotionele regressie (functioneerde op het niveau van een angstige kleuter). Daarnaast was er sprake van verwardheid met hallucinaties en de waanidee dat zijn vader gestorven was.

Differentiaaldiagnostisch dacht de kinderpsychiater aan stoornissen binnen zowel het psychiatrisch als neurologisch/somatisch spectrum. De sterke angst wees in de richting van een paniecreactie (maar er werd geen trigger gevonden in de heteroanamnese), en de wanen en hallucinaties deden denken aan een psychotische stoornis (zeer onwaarschijnlijk gezien de leeftijd). De gedragsveranderingen en slaperigheid deden het vermoeden ontstaan van

epilepsie, intoxicatie (de ouders meldden desgevraagd dat de jongen geen toegang had tot verboden middelen of gevaarlijke huishoudproducten), delirium, metabole stoornis of intracranieel proces (bijv. een bloeding ten gevolge van het lichte hoofdtrauma).

De kinderneuroloog werd in advies gevraagd. Uitgebreide metabole screening, elektro-encefalogram, MRI van de hersenen en een polysomnografie met *multiple sleep latency test* (wegens vermoeden van centrale hypersomnolentie, bijv. narcolepsie) toonden normale bevindingen.

Intussen klaarde het beeld volledig op. De jongen was rustig, goed georiënteerd en adequaat in contact, hetgeen gepaard ging met amnesie voor wat voorafging. Echter, een maand later herhaalde zich hetzelfde beeld, om na 2 weken weer uit te doven. Onze patiënt vertoonde zo 4 cycli van circa 2 weken.

De symptomen van hypersomnolentie, seksueel getinte uitspraken en eetstoornis tijdens dergelijke repetitieve episodes deden het vermoeden van KLS rijzen. Geen enkel onderzoek was afwijkend, waardoor de tentatieve diagnose van KLS werd gesteld. Bijkomend werd hypocretine bepaald in het lumbaalvocht, met normale waarden als resultaat. Daar de episodes zich herhaalden, werd carbamazepine opgestart als stemmingsstabilisator. Hiermee nam het aantal episodes af tot 3 in anderhalf jaar tijd.

BESPREKING

Symptomen

Recidiverende periodes van hypersomnolentie, in combinatie met eetstoornissen, cognitieve disfunctie, gewijzigde perceptie of ontremd gedrag (o.a. hyperseksualiteit), vormen de diagnostische criteria voor KLS (TABEL 1).

Onder hypersomnie of uitgesproken slaperigheid verstaat men minstens 2 dagen 12 tot 24 uur per etmaal slapen. De hypersomnolentie is centraal van oorsprong en dient gedifferentieerd te worden van andere centrale hypersomnieën (Dye e.a. 2015) (TABEL 2).

Een ander opmerkelijk symptoom is een significante verandering in het eetgedrag: in hoofdzaak toegenomen eetlust, maar ook voorkeur voor ongezonde voeding, of juist gedaalde eetlust (Arnulf e.a. 2005; 2008; Lavault e.a. 2015). Arnulf e.a. (2005; 2008) beschreven hyperseksueel gedrag (zowel handelingen als uitspraken) bij ongeveer de helft van de patiënten, voornamelijk mannen.

De significante cognitieve beperkingen, zoals verwarring, concentratie-, aandachts-, geheugen- en spraakstoornissen, beschreven door Arnulf e.a. (2005), werden in een latere studie door Lavault e.a. (2015) opnieuw gerapporteerd. Beide groepen auteurs suggereerden hierbij dat deze symptomen beschouwd kunnen worden als een van de kernsymptomen. In dezelfde studies bleek derealisatie, het

AUTEURS

FRAN DAUWE, kinder- en jeugdpsychiater, Vrije Universiteit Brussel/Universitair Ziekenhuis Brussel - PAiKa.

LINDITA IMERAJ, kinder- en jeugdpsychiater, Vrije Universiteit Brussel/Universitair Ziekenhuis Brussel - PAiKa.

KARLIEN DHONDT, kinder- en jeugdpsychiater en kliniekhofd, Slaapkliniek Pediatrie, Universitair Ziekenhuis Gent.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Fran Dauwe, PAiKa – UZ Brussel, Laarbeeklaan 101, 1090 Brussel, België.

E-mail: fran.dauwe@gmail.com

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 8-3-2017.

gevoel alles in een droom te beleven, de meest storende ervaring. Irritabiliteit trad op bij bijna alle patiënten, voornamelijk wanneer zij gehinderd werden in slapen of eten.

De overige symptomen worden samengevat als 'ontremd gedrag'. Deze restgroep omvat een grote verscheidenheid aan symptomen, die een belangrijk aandeel hebben in het klinische ziektebeeld. Veelal betreft het psychiatrische symptomen waardoor patiënten frequent diagnoses binnen deze discipline krijgen. Beschreven werden symptomen passend bij stemmingsstoornissen en schizofrenie (visuele en auditieve hallucinaties, alsook paranoïde wanen), die kunnen leiden tot angst, agressief gedrag en compulsies (Arnulf e.a. 2005).

Hoewel deze niet opgenomen is als diagnostisch criterium, rapporteerde de helft van de patiënten depressieve stemming, met suïcidale gedachten bij 15% van hen. Samen met de frequent optredende apathie, leidden deze symptomen vaak tot de diagnose 'depressieve stoornis'. Sporadisch ontstond een hypomaan beeld aan het einde van een episode (Arnulf e.a. 2005).

Van doorslaggevend belang in de differentiaal diagnose zijn de symptoomvrije periodes tussen de actieve fases en de afwezigheid van andere psychiatrische/neurologische antecedenten (Arnulf e.a. 2008), met uitzondering van de bipolaire I-stoornis (Geoffroy e.a. 2013).

Prevalentie en etiopathogenese

Er zijn geen exacte prevalentiecijfers voorhanden. Men gaat ervan uit dat de aandoening zeldzaam is: naar schatting 1 tot 5 per miljoen (Arnulf e.a. 2012). Onderzoek toonde een meerderheid van mannelijke patiënten, met een mediane ontstaansleeftijd van 15 jaar.

TABEL 1 Diagnostische ICSD-3-criteria voor syndroom van Kleine-Levin (AASM 2014)

- A. De patiënt ervaart minstens 2 recidiverende episodes van excessieve slaperigheid en slaapduur, elk gedurende 2 dagen tot 5 weken
- B. Episodes treden meestal meer dan eenmaal per jaar op en minstens elke 18 maanden
- C. De patiënt vertoont normale alertheid, cognitieve functies, gedrag en stemming tussen de episodes
- D. De patiënt moet minstens een van de volgende kenmerken vertonen tijdens een episode
 - cognitieve disfunctie
 - gewijzigde perceptie
 - eetstoornis (anorexie of hyperfagie)
 - ontremd gedrag (zoals hyperseksualiteit)
- E. De hypersomnolentie en gerelateerde symptomen worden niet beter verklaard door een andere slaapstoornis, andere medische, neurologische of psychiatrische stoornissen (voornamelijk bipolaire stoornis), of gebruik van drugs of medicatie

TABEL 2 Hypersomnieën van centrale oorsprong bij kinderen (Dhondt e.a. 2013)

Primaire hypersomnie

- Narcolepsie
- Idiopathische hypersomnie
- Syndroom van Kleine-Levin

Secundaire hypersomnie

- Syndroom van Prader-Willi
- Ziekte van Niemann-Pick
- Encefalitis
- Tumoren
- Auto-immuunziekten
- Myotone dystrofie

Andere oorzaken van hypersomnie

- Obstructieve slaapapneu
- Rusteloze benensyndroom
- Aandoeningen van het circadiaanse slaap-waakritme
- Aandachtstekort- met hyperactiviteitsstoornis
- Gedragsgeïnduceerde insufficiënte slaap

gelokaliseerde, multifocale encefalopathie kan gaan. Beschreven uitlokkende factoren omvatten onder andere een infectie, alcohol- of marihuana-gebruik, hoofdtrauma, fysieke stress, heelkundige ingreep, lactatie en menses (Arnulf e.a. 2005; Huang e.a. 2012).

Recent werd een stoornis in de neurotransmissie van *arousal* (waak) gerapporteerd. Hypocretine-1, een neuropeptide die als biomarker in de pathofysiologie van narcolepsie wordt gezien, bleek verlaagd in het cerebrospinale vocht tijdens een actieve KLS-episode (Lopez e.a. 2015).

Diagnostisch onderzoek

Uit de literatuur blijkt dat klinisch onderzoek en bloedanalyses geen afwijkingen vertonen (Arnulf e.a. 2005). Het eeg tijdens de actieve episode vertoont frequent een niet-specifieke diffuse vertraging van de achtergrondactiviteit (Arnulf e.a. 2012).

De polysomnografische resultaten zijn vaak moeilijk te interpreteren en variëren in en tussen verschillende episodes. Ook beeldvormend onderzoek kon tot op heden geen onderliggende aandoening aantonen (Arnulf e.a. 2012). De diagnose KLS is bijgevolg een uitsluitingsdiagnose.

Behandeling

Aangezien de pathofysiologie onopgehelderd is, is er ook geen eenduidigheid over therapeutische mogelijkheden. Bovendien leert het klinische verloop dat de stoornis in de loop van de tijd vermindert in frequentie en intensiteit, om uiteindelijk definitief uit te doven. Een balans tussen het effect van de aandoening op de levenskwaliteit van jonge mensen en de eventuele bijwerkingen van medicatie is doorslaggevend. In de literatuur werden verschillende medicamenteuze behandelingen beschreven, met wisselend effect.

De ziekte is zelflimiterend en duurt gemiddeld 8 jaar. In deze periode kunnen enkele tot meerdere episodes optreden, met een gemiddelde duur van 10 dagen, afgewisseld door symptoomvrije intervallen.

De oorzaak van dit typische symptomencomplex is nog niet opgehelderd. SPECT-onderzoek toonde een verband aan met hypoperfusie van thalamus en hypothalamus (Kas e.a. 2014). Daar functionele beeldvorming en eeg betrokkenheid van de thalamus, temporale kwab en frontale kwab aantonen, suggereerden Arnulf e.a. (2012) dat het om een

Antipsychotica, antidepressiva en elektroconvulsietherapie bleken ineffectief. Onder de stimulantia had enkel amfetamine een positief effect op de hypersomnolentie, maar geen effect op de cognitieve en gedragsveranderingen. Retrospectief bleek lithium het enige middel dat significant effectiever was dan geen behandeling (Arnulf e.a. 2005), met afname in intensiteit en frequentie, tot uitblijven van nieuwe episodes, echter zonder curatief effect (Arnulf e.a. 2012). Behandeling met carbamazepine, amantadine en claritromycine werd beschreven in casuïstiek. Het merendeel van de patiënten heeft echter baat bij geruststelling en rigoureuze maatregelen in de thuiscontext, zoals een goede slaaphygiëne, geen alcoholgebruik en (ouderlijk) toezicht tijdens episodes met respect voor slaaperiodes (Arnulf e.a. 2012).

CONCLUSIE

KLS is een zeldzame, zelflimiterende aandoening voorkomend in de jonge adolescentie, met een belangrijke weerslag op de levenskwaliteit. Tot nog toe kon geen sluitend bewijs gevonden worden voor de pathofysiologische oorzaken, noch voor een doeltreffende behandeling. Het beeld van KLS kan erg verschillen, met significante psychiatrische symptomen op de voorgrond. Psychiaters en kinderartsen dienen hier alert op te zijn, om te vermijden dat patiënten jarenlang door het leven moeten met een foute diagnose en verkeerde of onnodige behandeling.

LITERATUUR

- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien: AASM; 2014.
- 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.
- Arnulf I, Lin L, Gadoth N, File J, Lecendreux M, Franco P, e.a. Kleine-Levin syndrome: a systematic study of 108 patients. *Ann Neurol* 2008; 63: 482-92.
- Arnulf I, Rico TJ, Mignot E. Diagnosis, disease course, and management of patients with Kleine-Levin syndrome. *Lancet Neurol* 2012; 11: 918-28.
- Dhondt K, e.a. Narcolepsie en andere centrale hypersomnieën bij kinderen. In: Verbraeken J, Buyse B, Hamburger H, Van Kasteel V, Van Steenwijk R, red. *Leerboek slaap en slaapstoornissen*. Leuven: acco; 2013.
- Dye TJ, Jain SV, Kothare SJ. Central hypersomnia. *Semin Pediatr Neurol* 2015; 22: 93-104.
- Geoffroy PA, Arnulf I, Etain B, Henry C. Kleine-Levin syndrome and bipolar disorder: a differential diagnosis of recurrent and resistant depression. *Bipol Disord* 2013; 15: 899-902.
- Huang YS, Guilleminault C, Lin K, Hwang F, Liu F, Kung Y. Relationship between Kleine-Levin syndrome and upper respiratory infection in Taiwan. *Sleep* 2012; 35: 123-29.
- 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.
- Lavault S, Goldmard JL, Groos E, Brion A, Dauvilliers Y, Lecendreux M, e.a. Kleine-Levin syndrome in 120 patients: differential diagnosis and long episodes. *Ann Neurol* 2015; 77: 529-40.
- Lopez R, Barateau L, Chenini S, Dauvilliers Y. Preliminary results on CSF biomarkers for hypothalamic dysfunction in Kleine-Levin syndrome. *Sleep Med* 2015; 16: 194-6.

SUMMARY

A young boy with periodic strange behavior and hypersomnia: Kleine-Levin syndrome

F. DAUWE, L. IMERAJ, K. DHONDT

Kleine-Levin syndrome is a rare neuro-psychiatric disease. Most of the young patients are males who present with hypersomnia, cognitive dysfunction, altered perception, eating disorder (e.g. hyperphagia) or disinhibited behaviour (e.g. hypersexuality). Psychiatric symptoms such as apathy, delusions and hallucinations, depressed mood and compulsive behaviours also appear often and result frequently in a psychiatric referral. These symptoms, however, should be distinguished from those of psychiatric diseases as early as possible in order to ensure that patients do not receive the wrong treatment. We present the case of an 11-year-old boy in whom the psychiatric symptoms were initially the most prominent ones.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)9, 564-568

KEY WORDS hypersomnia, Kleine-Levin syndrome, psychiatric symptoms