

Narcolepsie bij kinderen met een psychiatrische stoornis

D. DE MAN, D. DEBOUTTE, S. BAL, E. VAN DEN HAUTE, A. DEGELS,
K. DHONDT

SAMENVATTING Kinderen met een psychiatrische stoornis hebben vaak slaapklachten. Deze klachten correct interpreteren vraagt multimodaal onderzoek op zowel internistisch, psychiatrisch als neurologisch vlak. Aan de hand van een gevalsbeschrijving van een 8-jarig meisje worden de differentiaaldiagnostiek van narcolepsie en het diagnostisch protocol bij kinderen besproken.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 53(2011)11, 865-870]

TREFWOORDEN differentiaaldiagnose, kinderen, narcolepsie

Narcolepsie is een stoornis gekenmerkt door hypersomnie en slaapfragmentatie. Bijkomende symptomen zijn hypnagoge hallucinaties, slaaparalyse en kataplexie (plots tonusverlies met bewaard bewustzijn, uitgelokt door emotionele triggers). Slechts in 10% van de gevallen is er sprake van al deze symptomen (Challamel e.a. 1994). Algemeen wordt verondersteld dat narcolepsie start in de late adolescentie of rond de leeftijd van 30 jaar (Dauvilliers e.a. 2001). Challamel e.a. (1994) rapporteren echter dat minstens een derde van de patiënten reeds voor de leeftijd van 15 jaar symptomen ervaart, 16% voor de leeftijd van 10 jaar en 4,5% voor hun 5de jaar. In de praktijk wordt slechts 4% van de diagnoses gesteld voor de leeftijd van 15 jaar. Hoe kunnen we verklaren dat de diagnose narcolepsie vaak pas op latere leeftijd gesteld wordt?

Een mogelijke verklaring is wellicht de brede differentiaaldiagnose van hypersomnie (zie tabel 1). Ook wordt een vroege diagnose vaak bemoeilijkt omdat het klinische beeld van narcolepsie bij kinderen anders is dan bij volwassenen.

Verschillen narcolepsie bij ouderen en kinderen

Ten eerste kunnen bij kinderen, in tegenstelling tot bij volwassenen, kataplectische episodes partieel zijn, soms zonder duidelijke aanwezigheid van emotionele triggers (Dhondt e.a. 2009; Serra e.a. 2008). Meestal blijft het kind bewust en duurt de aanval korter dan een minuut. Een derde van de patiënten valt daadwerkelijk op de grond (Stores 2006), maar vaak is er slechts beperkt observeerbare verslapping: knieën plooiën, ptose van de oogleden of protrusie van de tong en voorovervallen van hoofd en/of schouders. Soms blijft het beperkt tot een algemeen gevoel van zwakte.

Ten tweede kunnen bij kinderen met narcolepsie gedragsproblemen met agressie en angst op de voorgrond staan (Stores 2006). Door vermoeidheid en slaperigheid kan namelijk een toename van activiteit ontstaan. In combinatie met de door slaperigheid gedrukte concentratie, kan dit beeld zelfs leiden tot een (foutieve) diagnose van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD; Peacock & Benca 2010; Stores e.a. 2007). Bovendien worden frequent psychosociale problemen gerapporteerd. Deze worden hoofdzakelijk toegeschre-

ven aan de chronisch verstoorde slaap. De symptomen op zich veroorzaken ook vaak angst en schaamte (Benca 2007; Kotagal 2009). Stores e.a. (2007) rapporteren significant meer moeilijkheden op het vlak van gedrag, cognitieve vaardigheden en emotionele ontwikkeling in vergelijking met leeftijdsgenoten.

Ten slotte zijn er beperkingen van de technische onderzoeken voor kinderen. Met polysomnografie (PSG) registreert men ademhaling (thorax en abdomenbeweging), luchtstroom (nasaal en oraal), hartfrequentie (ecg), spieractiviteit (EMG) waaronder oogbewegingen, polssaturatie en slaapfasen (eeg) tijdens de nachtrust. Bij een *multiple sleep latency test* (MSLT) krijgt de patiënt overdag de kans om 5 vastgelegde tijdstippen gedurende 20 minuten te slapen in een donkere kamer. Dezelfde parameters worden geregistreerd als in een PSG. De slaaplatentietijd (tijd nodig om in slaap te vallen) wordt berekend, alsook het aantal vervroegde remfases ('rem' is de afkorting van *rapid eye movement*).

Remslaap binnen het uur tijdens een PSG of tijdens een dutje is pathognomonisch en wordt gedefinieerd als *sleep onset REM period* (SOREMP). Klinisch veroorzaken plotse remfenomenen de hypnagoge hallucinaties en het tonusverlies uitgelokt door emotie. Bij volwassenen gebruikt men als diagnostische criteria een slaaplatentietijd < 8 min en het voorkomen van 3 SOREMP. Zelfs indien kinderen in staat zijn een PSG en een MSLT correct uit te voeren, blijft de vraag of deze criteria voor volwassenen geëxtrapoleerd kunnen worden naar kinderen. Kinderen zijn soms angstig en hyper-alert omdat ze zich in een vreemde omgeving bevinden, begrijpen niet steeds de instructies of verzetten zich tegen het inslapen. Dit kan de gemiddelde slaaplatentietijd verlengen.

Hypocretinebepaling

Pathofysiologische studies hebben aangetoond dat narcolepsie veroorzaakt wordt door het verlies van hypocretineproducerende neuronen in de hypothalamus. Hypocretine (Hcrt-1) is

een neuropeptide dat samenhangt met het slaap-waakritme. De koppeling met de diagnose narcolepsie/kataplexie is zeer specifiek (99%) en sensitief (87-98%). Hcrt-1 wordt gedetecteerd in het cerebrospinaal vocht. Men veronderstelt vroege maturatie van hypocretine, en er worden geen leeftijdsverschillen gerapporteerd in studies waarbij men de Hcrt-1-waarden meet bij kinderen onder de 4 maanden en volwassenen. Wanneer de Hcrt-1-waarde < 40 pg/ml is, wijst dit ook bij kinderen op een deficiëntie. Een bepaling van Hcrt-1 is dus bij kinderen noodzakelijk om de diagnose op een betrouwbare wijze te stellen (Kubota e.a. 2003).

Aan de hand van onderstaande gevalsbeschrijving belichten we de differentiaaldiagnostiek van narcolepsie met partiële kataplexie bij een achtjarig meisje. We besteden vooral aandacht aan de verschillen met volwassenen.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte A is een 8-jarige meisje, die deel uitmaakte van een twee-eiige tweeling. Als gevolg van vruchtbaarheidsproblemen kwam de zwangerschap tot stand na een hormonale behandeling. Postnataal werd patiënte A kort opgenomen op de afdeling Neonatologie. Er werden geen specifieke voedings-, slaap- of regulatieproblemen vermeld.

Gedurende patiëntes eerste levensjaren werd de zorg voor haar bemoeilijkt door psychiatrische problemen bij beide ouders. Rond patiëntes vierde verjaardag begonnen de slaapklachten: omkering in het slaap-waakritme, *night terrors*, slaapwandelen en nachtmerries. Overdag was er sprake van uitgesproken slaperigheid met plotse slaapaanvallen. De kleuterjuf merkte een toename van agressief gedrag op. Ook aandacht, werktempo en zelfredzaamheid waren zwak. In het eerste leerjaar werden leermoeilijkheden opgemerkt waardoor patiënte overstapte naar bijzonder onderwijs.

Aanhoudende gedragsproblemen leidden op 7-jarige leeftijd tot een opname. Op basis van de DSM-IV-criteria (APA 2000) werden de diagnoses oppositioneel opstandige gedragsstoornis en reac-

tieve hechtingsstoornis op vroege kinderleeftijd gesteld. Op dat ogenblik werden de slaapstoornissen niet gediagnosticeerd.

Proeftherapie met methylfenidaat op 7-jarige leeftijd (10 mg 3 dd) werd afgebroken wegens gebrek aan resultaat. Voor de stemmings- en angstproblemen werd behandeling met duloxetine (30 mg 2 dd), buspiron (10 mg 3 dd) en valproïnezuur (300 mg 3 dd) opgestart. Desondanks bleven stemmingsschommelingen en doodsgedachten op de voorgrond staan. Bij agressie werd quetiapine (100 mg) als noodmedicatie toegediend. Dit kon telkens de nodige rust brengen. Ondanks de combinatie met mediatie therapie, individuele en groepstherapie brachten de 10 maanden opname weinig verandering. Patiënte werd voor herevaluatie doorverwezen.

Patiënte bleek een vrij apathisch meisje met obesitas en een uiterlijk conform haar kalenderleeftijd. Zij meldde visuele hallucinaties en vertelde geesten te zien bij het inslapen. Forse stemmingsschommelingen kleurden de contactname. Zij had een negatief zelfbeeld, een lage frustratietolerantie en dacht dichotoom. Ze gedroeg zich vaak agressief en dreigde met suïcide in conflictsituaties. Neuropsychologisch onderzoek toonde een zwakke begaafdheid (totaal IQ van 80, verbaal 79 en per formaal 85 op de *Wechsler Intelligence Scale for Children*; WISC-III) en gedrukte aandachtsfuncties.

Tijdens het kinderpsychiatrisch onderzoek werden episodes van plots verlies van spiertonus in het gelaat en bovenlichaam, zonder verlies van bewustzijn, geobserveerd bij extreme emoties (lachen, excitatie). Dit begon met spiertrekkingen in het gezicht waarbij de oogleden bijna volledig dichtvielen, waarna zij met hoofd en schouders voorover viel op tafel, de armen slap hangend langs haar lichaam. Zij viel niet van haar stoel. Gedurende deze korte periode (< 1 minuut) kon patiënte de onderzoeker horen. Ze sprak onduidelijk, als met een dubbele tong. Daarnaast vielen plotse slaapmomenten op, verspreid over de dag. Dit werd op de leefgroep ervaren als lui, oppositioeneel en ontwijkend gedrag. Het tonusverlies en patiëntes moeilijkheden om 's ochtends op te

staan werden geïnterpreteerd als theateraal gedrag. Wanneer de duloxetine afgebouwd werd, zagen we een manifeste toename van de slaapdruk en van de momenten van tonusverlies.

Differentiaaldiagnostisch werd behalve aan ADHD, oppositioneel-opstandige gedragsstoornis, reactieve hechtingsstoornis op vroege kinderleeftijd, posttraumatische stressstoornis, psychotische stoornis, depressie en epilepsie ook aan narcolepsie gedacht. Een neurologisch onderzoek volgde, waarbij routinebloedanalyse, eeg en MRI-scan geen afwijkingen toonden.

Aangezien er argumenten waren voor narcolepsie met partiële kataplexie (slaperigheid, gefragmenteerde slaap, hypnagoge hallucinaties en partiële kataplexie) werd dit diagnostische traject zorgvuldig gevolgd. Een PSG, MSLT en HLA-bepaling werden in eerste instantie uitgevoerd. Het PSG toonde een zeer korte slaaplatentietijd < 5 minuten en een remslaaplatentie tijd < 1 uur. Tijdens de MSLT sliep ze 4 keer van de 5 gestructureerde dutjes, waarbij ze telkens in remfase ging. Het HLA-type werd bepaald en dit was DQB1*0602. Deze bevindingen waren zeer suggestief voor narcolepsie. Hcrt-1-bepaling werd uitgevoerd op lumbaal vocht voor definitieve diagnosestelling (Kubota e.a. 2003) en was afwezig. Dit bevestigde de diagnose narcolepsie met partiële kataplexie.

Psycho-educatie stelde patiënte en haar ouders gerust wat betreft de hallucinaties. Zij vreesden namelijk een psychotische stoornis. Narcolepsie/kataplexie is een invaliderende, maar behandelbare neurologische aandoening, zonder regressieve tendensen. Op de leefgroep bracht voorlichting begrip bij de verpleging voor de verhoogde slaapdruk, de gefragmenteerde slaap en het tonusverlies. Methylfenidaat 5 mg 3 dd in combinatie met een aanpassing van de slaapgewoonten met gestructureerde dutjes verminderden de slaperigheid. De kataplectische episodes waren niet invaliderend aangezien ze partieel voorkwamen en werden voorlopig niet behandeld. Op basis van het kinderpsychiatrisch onderzoek konden de reeds gestelde psychiatrische diagnoses bevestigd worden.

BESPREKING

We bespreken achtereenvolgens de differentiaaldiagnostiek van hypersomnie (zie tabel 1), hallucinaties en kataplexie. Daarbij wijzen we op de verschillen in symptomen en diagnostiek van narcolepsie bij kinderen versus volwassenen.

Hypersomnie

Hypersomnie kan onder meer passen binnen inadequate slaaphygiëne, obstructief slaapapnoe, restless-legssyndroom of somatische oorzaken zoals schildklierlijden. Hypersomnie kan optreden als bijwerking van medicatie, bijv. neuroleptica, en kan een belangrijk symptoom zijn binnen een psychiatrische stoornis zoals een stemmingsstoornis (Kotagal 2009). De uitgesproken slaperigheid kan echter ook geïnterpreteerd worden als lui, ontwijkend en oppositioneel gedrag.

In de slaapanamnese bij onze patiënte bevestigden de ouders de hypersomnie gedurende de gehele ontwikkeling, naast het persisteren van dutjes na de leeftijd van 3-4 jaar. Het klinische beeld van de hypersomnie met verhoogde slaapdruk, aangevuld met de anamnestiche gegevens, gaf een eerste aanwijzing in de richting van een (comorbide) slaapstoornis.

Onderscheid met vermoeidheid Het is diagnostisch belangrijk onderscheid te maken tussen overdreven slaperigheid overdag en vermoeidheid (Benca 2007; Peacock & Benca 2010). Beide symptomen komen frequent samen voor en worden vaak aan elkaar gelijkgesteld. Toch wijst vermoeidheid eerder op energieverlies, zonder de werkelijke tendens op ongepaste momenten in slaap te vallen. Vaak is er dan sprake van insomnie en lethargie. Deze vermoeidheid hangt voornamelijk samen met medische en psychiatrische stoornissen.

Meestal vertonen patiënten met vermoeidheid andere resultaten bij een PSG of MSLT (Peacock & Benca 2010): er is vaak een lange slaaplatentietijd en een remslaaplatentietijd > 1 uur, tijdens de MSLT slapen deze patiënten vaak niet en is er afwezigheid van remslaap (Vgontzas e.a. 2000). Bij patiënten met narcolepsie verwachten we bij een PSG juist een korte slaaplatentietijd (< 8 minuten) en een remslaaplatentietijd < 1 uur. Tijdens MSLT zien we een remfase bij minstens 3 op de 5 dutjes (Benca 2007).

Bij onze patiënte waren de resultaten suggestief voor narcolepsie, maar gezien de jonge leeftijd werd ook een Hcrt-1-bepaling uitgevoerd. Bij haar was geen Hcrt-1 detecteerbaar, wat de diagnose narcolepsie met partiële kataplexie bevestigde.

TABEL 1 Differentiaaldiagnose van hypersomnie bij kinderen (Sheldon e.a. 2005)

Neurologische aandoeningen	epilepsie en anticonvulsieve therapie tumoren met toegenomen intracranieële druk narcolepsie
Primaire slaapstoornissen	insomnie upper airway resistance syndrome (UARS) obstructieve slaapapnoesyndroom (OSAS) restless legs syndrome
Gedragstoornissen	chronische vermoeidheid kleine-levin-syndroom ADHD
Stemmingsstoornissen	
Circadiane ritmestoornissen	delayed sleep phase syndrome
Internistische aandoeningen	infectie spieraandoening metabolische aandoening prader-willi-syndroom
Bijwerking van medicatie	neuroleptica

Hallucinaties

Hallucinaties komen voor bij twee derde van de mensen met narcolepsie, meestal bij het inslapen (hypnagoge) of ontwaken (hypnopompe). Naast visuele hallucinaties worden ook tactiele, kinetische en auditieve fenomenen beschreven. Deze kunnen foutief geïnterpreteerd worden als symptoom van een psychotische stoornis (Benca 2007; Peacock & Benca 2010). Hoewel bij beide stoornissen auditieve hallucinaties kunnen voorkomen, komen deze frequenter voor bij schizofrenie. Visuele hallucinaties worden vaker gerapporteerd bij patiënten met narcolepsie (Dahmen e.a. 2002). Soms worden de emotionele reacties op de beangstigende hallucinaties (en slaapparalyse) gezien als nachtmerries, paniekaanvallen of sleep terror (Stores 2006). De anamnese van dit fenomeen is niet eenvoudig bij jonge kinderen. Onze patiënte meldde als kleuter geesten te zien bij het inslapen.

Kataplexie

Kataplexie kan verkeerd geïnterpreteerd worden als onhandigheid, syncope, aandachtlopeisend gedrag, simulatie, atone of akinetische aanvallen, epilepsie of dissociatieve (conversieve) fenomenen (Stores 2006). Bij onze patiënte was er enkel sprake van een partiële kataplexie van het bovenlichaam, uitgelokt door een emotionele trigger. Dit werd door de omgeving geïnterpreteerd als aandacht vragen. De aandacht werd op deze aanvallen gefocust toen bij het afbouwen van de serotonine-noradrenaline-heropnameremmer (SNRI) een uitdrukkelijke toename optrad van de aanvallen. Dit is niet onlogisch gezien het bekende reboundeffect bij plots stoppen van een selectieve serotonine-heropnameremmer (SSRI) bij patiënten met kataplexie. Kataplexie wordt behandeld met een SSRI of SNRI, aangezien deze antidepressiva remslaap onderdrukken en plotse slaap-waakovergangen stabiliseren (Izzi e.a. 2009).

CONCLUSIE

Bij kinderen met een psychiatrische diagnose is het belangrijk alert te zijn op hypersomnie om misinterpretatie te voorkomen. Met deze gevalbeschrijving willen we de aandacht vestigen op de brede differentiaaldiagnose van hypersomnie (zie tabel 1), het wisselend klinisch beeld van narcolepsie en de vaak slechts partiële kataplexie bij kinderen. De diagnostische criteria van volwassenen (slaaplatentietijd < 8 min en het voorkomen van 3 SOREMP) kunnen niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar kinderen. Voorlopig lijkt hypocretinebepaling noodzakelijk om bij hen de diagnose op een betrouwbare wijze te stellen (Kubota e.a. 2003).

Een tijdige doorverwijzing naar ervaren slaapspecialisten (kinderneurologen/kinderpsychiaters) kan leiden tot een vroege diagnose. Zo kan behandeling de psychosociale problemen beperken.

LITERATUUR

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4de, herz. versie). Arlington; APA: 2000.
- Benca RM. Narcolepsy and excessive daytime sleepiness: diagnostic considerations, epidemiology, and comorbidities. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 5-8.
- Challamel MJ, Mazzola ME, Nevsimalova S, Cannard C, Louis J, Revol M. Narcolepsy in children. *Sleep* 1994; 17: 17-20.
- Dahmen N, Kasten M, Mittag K, Muller MJ. Narcoleptic and schizophrenic hallucinations. Implications for differential diagnosis and pathophysiology. *Eur J Health Econ* 2002; 3 (suppl2): S94-8.
- Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N, Carlander B, Ondze B, Besser A, e.a. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology* 2001; 57: 2029-33.
- Dhondt K, Verhelst H, Pevernagie D, Slap F, Van Coster R. Childhood narcolepsy with partial facial cataplexy: A diagnostic dilemma. *Sleep Med* 2009; 10: 797-8.
- Izzi F, Placidi F, Marciani MG. Effective treatment of narcolepsy-cataplexy with duloxetine: a report of three cases. *Sleep Med* 2009; 10: 153-4.

- Kotagal S. Hypersomnia in children: interface with psychiatric disorders. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am* 2009; 18: 967-77.
- Kubota H, Kanbayashi T, Tanabe Y, Masahiro I, Takanashi J, Kohno Y, e.a. Decreased cerebrospinal fluid hypocretin-1 levels near the onset of narcolepsy in 2 prepubertal children. *Sleep* 2003; 26: 555-7.
- Peacock J, Benca RM. Narcolepsy: Clinical features, co-morbidities & treatment. *Indian J Med Res* 2010; 131: 338-49.
- Serra L, Montagna P, Mignot E, Lugaresi E, Plazzi G. Cataplexy features in childhood narcolepsy. *Mov Disord* 2008; 23: 858-65.
- Sheldon SH, Ferber R, Kryger MH. Principles and practice of pediatric sleep medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 184.
- Stores, G. The protean manifestations of childhood narcolepsy and their misinterpretation. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 307-10.
- Stores G, Montgomery P, Wiggs L. The psychosocial problems of children with narcolepsy and those with excessive daytime sleepiness of uncertain origin. *Pediatrics* 2007; 118: 1116-23.
- Vgontzas AN, Bixler EO, Kales A, Criley C, Vela-Bueno A. Differences in nocturnal and daytime sleep between primary and psychiatric hypersomnia: diagnostic and treatment implications. *Psychosom Med* 2000; 62: 220-6.

AUTEURS

DIETLINDE DE MAN was ten tijde van het schrijven van dit artikel arts in opleiding tot kinder- en jeugdpsychiater; thans kinder- en jeugdpsychiater, Psychiatrisch Ziekenhuis De Heilige Familie, De Korbeel, Kortrijk, en Centrum Geestelijke Gezondheidszorg Mandel en Leie.

DIRK DEBOUTTE is hoogleraar Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Universiteit van Gent en Antwerpen, en afdelingshoofd, ZNA Universitair Centrum voor Kinder- en Jeugdpsychiatrie Antwerpen en Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute - youth mental health, Antwerpen.

SARAH BAL is doctor in de psychologie, Universitair Ziekenhuis Gent, Afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Gent.

ELFI VAN DEN HAUTE is kinder- en jeugdpsychiater, Universitair Ziekenhuis Gent, Afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Gent.

AUGUST DEGELS is kinder- en jeugdpsychiater, Psychiatrisch Ziekenhuis De Heilige Familie, De Korbeel, Kortrijk.

KARLIEN DHONDT is kinder- en jeugdpsychiater, Slaapcentrum voor kinderen, Universitair ziekenhuis Gent, Afdeling Kinderneurologie, Gent.

Correspondentieadres: Dietlinde De Man, Groeningepoort 4, 8500 Kortrijk, België.

E-mail: dietlinde.deman@dekorbeel.be.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 11-5-2011.

SUMMARY

Narcolepsy in children with a psychiatric disorder – D. De Man, D. Deboutte, S. Bal, E. Van den haute, A. Degels, K. Dhondt –

SUMMARY Children with a psychiatric disorder often have sleep problems. To interpret these problems correctly one needs to conduct a multimodal investigation at three levels: internal, psychiatric and neurological. On the basis of a case study we discuss the differential diagnostic considerations for narcolepsy and a diagnostic protocol for children.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 53(2011)11, 865-870]

KEY WORDS children, differential diagnosis, narcolepsy