

Het syndroom van Kleine-Levin en de behandeling met methylfenidaat

S.H.A. BROUNS, J. SCHIEVELD, C. LEUE

SAMENVATTING Een 17-jarige jongeman werd naar de medisch-psychiatrische unit verwezen wegens recidiverende slaapaanvallen, gepaard gaande met hyperfagie, hyperseksualiteit en cognitieve veranderingen. In 3 jaar had hij meer dan 10 periodes van hypersomnie met een duur van 8 tot 16 dagen. De klinische presentatie deed denken aan het kleine-levinsyndroom. De symptomen verdwenen na behandeling met methylfenidaat, maar het was niet duidelijk of dit toe te schrijven was aan de medicatie of aan het zelflimiterende karakter van de aandoening. Door de variatie van de symptomen en het ontbreken van objectiverend diagnostisch onderzoek wordt dit syndroom klinisch vaak niet herkend.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)8, 747-751]

TREFWOORDEN episodische hypersomnie, kleine-levinsyndroom, psychostimulantia, stemmingsstabilisatoren

Het syndroom van Kleine-Levin (KLS) is een zeldzame, zelflimiterende hersenaandoening. Deze werd voor het eerst in 1862 beschreven door Brierre de Boismont (1862) en vervolgens door Kleine (1925) en Levin (1936) (Arnulf e.a. 2005). KLS wordt gekenmerkt door een recidiverende primaire hypersomnie die gepaard gaat met cognitieve klachten, gedragsveranderingen (hyperseksualiteit, hyperfagie) en stemmingsklachten. Tussen de episodes functioneren patiënten normaal (Arnulf e.a. 2008; Billiard e.a. 2011; Huang e.a. 2010).

In een overzichtsartikel van 168 gevalsbeschrijvingen was het merendeel van de patiënten (68%) mannelijke adolescenten. De ziekte presenteert zich voor het eerst tijdens het tweede decennium, met een gemiddelde leeftijd van 16,9 jaar. De ziekteduur is ongeveer 8 jaar met gemiddeld 7 episodes van circa 10 dagen. Uiteindelijk volgt spontane remissie (Arnulf e.a. 2005). Bewijs voor succesvolle behandelingen is schaars en uiteenlopend. Beschreven wordt behandeling met onder

andere lithium, carbamazepine, methylfenidaat of modafinil (Arnulf e.a. 2005; 2008; Huang e.a. 2010; Lisk 2009; Pearce 2008; Visscher e.a. 1989).

Wij zagen een jongeman bij wie wij KLS diagnosticerden en die goed herstelde.

GEVALSBESCHRIJVING

Een 17-jarige mannelijke patiënt, met blanco psychiatrische en somatische voorgeschiedenis, werd verwezen naar de Med-Psych-Unit (MPU) van het Academisch Ziekenhuis Maastricht (MUMC) wegens recidiverende slaapaanvallen. Tijdens opname vermeldde patiënt en ouders dat hij in 3 jaar meer dan 10 periodes van hypersomnie had doorgemaakt, in duur variërend van 8 tot 16 dagen. Initieel bedroeg de frequentie 1-2 maal per maand met tussentijds een klachtenvrije periode van 9 maanden. Daarbij werd 3 maal een luxerende factor geïdentificeerd: 1 keer koorts bij infectie en 2 keer alcoholinname. Meestal bleef de uitlokkende factor onbekend.

De symptomatische episodes gingen gepaard met 16-20 uur slaap per dag, een verlaagd bewustzijn en in de wakkere tussenfasen desinteresse en gebrek aan aandrift. Het gedrag toonde verder een gemengd karakter met momenten van opstandige ontregeling, eetbuien (excessief schranzen) en hyperseksualiteit (dagelijks frequent masturberen en handtastelijkheden). Tijdens symptomatische episodes reageerde patiënt nauwelijks op omgevingsstimuli. Na een episode leek hij kortdurend drukker dan normaal. In symptoomvrije intervallen was er geen afwijkend gedrag. Een hypersomnolente periode werd soms voorafgegaan door een prodromale fase met verminderde interesse, moeheid en vroeger naar bed gaan.

Uit de ontwikkelingsanamnese kwam patiënt naar voren als een creatief en lichamelijk hyperactief kind, zonder agressiviteit. Op de basisschool werd groep 2 en 5 gedoubleerd als gevolg van concentratieproblemen. Algemeen lichamelijk en specifiek neurologisch onderzoek toonden geen afwijkingen.

Aanvullend onderzoek

Zowel magnetischeresonantie-imaging (MRI) als single photonemissiecomputertomografie (SPECT) liet geen afwijkingen zien. Ook polysomnografie toonde geen afwijkingen. Diverse eeg-registraties tijdens en buiten episodes toonden een normaal achtergrondpatroon, zonder epileptiforme afwijkingen. SPECT van de hersenen gaf geen aanwijzing voor een perfusiestoornis.

Neuropsychologisch onderzoek, verricht op een neurologische polikliniek buiten het MUMC, op 16-jarige leeftijd, onthulde een bovengemiddeld niveau van intellectueel functioneren. Cognitieve prestaties waren niet afwijkend. Er was sprake van een verhoogde lijdensdruk met ziekte besef en inzicht. Patiënt had onvoldoende controle en inhibitie over zijn gedrag en gevoelens, er was echter geen sprake van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD).

Differentiaaldiagnose

Differentiaaldiagnostisch dachten wij aan KLS, temporale epilepsie, een stemmingsstoornis, een dissociatieve stoornis of conversiestoornis, bij een mogelijk problematische persoonlijkheidsontwikkeling. Temporale of andere vormen van epilepsie waren niet aannemelijk vanwege herhaaldelijk niet-afwijkende eeg's. Een dissociatieve stoornis en een conversiestoornis werden verworpen omdat er geen psychologische factoren aan te wijzen waren in de ontstaansgeschiedenis. Hypersomnolente episodes, met benedengemiddelde stemming tijdens, en een drukke periode na de episode, kunnen passen bij een stemmingsstoornis. Echter, op grond van het kernsymptoom, namelijk de recidiverende hypersomnie, dachten wij primair aan een slaapstoornis. Het cyclisch karakter, de hyperfaag imponerende aanvallen na het ontwaken en de hyperseksualiteit maakten het syndroom van Kleine-Levin het waarschijnlijkst.

Behandeling

Op basis van diverse werkhypothesen werden buiten het MUMC verschillende poliklinische behandelingen ingesteld, onder andere met levodopa, foliumzuur, L-tryptofaan en vitamine B₆; deze bleven alle zonder effect. Aangezien ook stemmingsstabiliserende middelen (carbamazepine, valproaat, lithium) niet tot behandelresultaat hadden geleid, werd methylfenidaat tijdens MPU-opname eerste keuze van interventie. Wij kozen daarbij voor een continue behandeling omdat er bij intermitterende toediening palpitations werden gerapporteerd. Uiteindelijk werd een dosering van 54 mg (CR) per dag plus 18 mg eenmaal per 2 dagen toegevend. Tijdens behandeling met methylfenidaat namen aanvalsfrequentie en aanvalsduur af. Op resterende aanvalsmomenten tijdens dosisopbouw waren er verminderde bewustzijnsdaling en minder ontremd gedrag. Tussen aanvalsperiodes waren er geen depressieve klachten meer.

Na een uiteindelijk bereikte klachtenvrije periode van 2 jaar werd methylfenidaat afgebouwd. De patiënt bleef sinds zijn 20ste levensjaar medicatievrij. Bij neuropsychologisch onderzoek na medicatieafbouw werden geen cognitieve functiestoornissen geobserveerd. De prestaties waren conform eerder onderzoek en er was geen sprake van cognitieve problematiek. De patiënt was op het moment van schrijven ruim 3 jaar klachtenvrij.

BESPREKING

Klinisch beeld

Hoewel KLS een zeldzame aandoening is, blijkt uit het retrospectief onderzoek van Arnulf e.a. (2008) een vermoedelijk hogere prevalentie dan tot nu toe werd gedacht. Tevens werden een langere ziekteduur (8,9–13,6 in plaats van 8 jaar) en een hogere frequentie van episodes (19 in plaats van 7) gerapporteerd vergeleken met eerdere literatuur (Arnulf e.a. 2005; 2008).

KLS presenteert zich met neurologische en psychiatrische symptomen. De pathogenese blijft onduidelijk (Huang e.a. 2010). Basale motorische, sensorische en cerebellaire functies zijn intact, maar hogere cognitieve functies en het slaappatroon zijn veranderd (Arnulf e.a. 2008; Billiard e.a. 2011).

De klachtenpresentatie is in gevalsbeschrijvingen zeer uiteenlopend. De in het vervolg beschreven klassieke symptomen van KLS waren bij onze patiënt duidelijk aanwezig. Hypersomnie, het essentiële symptoom, dient aanwezig te zijn om de diagnose te kunnen stellen (Arnulf e.a. 2008). Tevens zijn er bij 75% van de patiënten periodieke veranderingen in eetgedrag. De meerderheid van patiënten neemt grote hoeveelheden voedsel (hyperfagie) in. KLS gaat tijdens de ziekte-episodes dikwijls gepaard met cognitieve klachten zoals verwardheid, verminderde concentratie en een stoornis van het kortetermijngeheugen. Bij 50% van de patiënten zijn er stemmingsklachten (Arnulf e.a. 2008). Andere vaak voorkomende symptomen zijn prikkelbaarheid en impulsiviteit.

Hyperseksualiteit gedefinieerd als een zelfgerapporteerde toename van de libido en/of toename van seksuele handelingen komt vooral voor bij mannelijke patiënten (Arnulf e.a. 2005). In de periodes tussen episodes wordt bij nagenoeg geen enkele patiënt afwijkend gedrag geconstateerd.

Stellen van de diagnose

Door de variatie van de symptomen en het ontbreken van objectiverend diagnostisch onderzoek wordt KLS klinisch vaak niet herkend. De latentietijd tussen het begin van de klachten bij deze patiënt en de uiteindelijke diagnosestelling bedroeg 3 jaar. De diagnose KLS wordt gesteld op grond van de klinische presentatie. CT of MRI van de hersenen toont geen afwijkingen. In sommige casussen wordt er een abnormale perfusie gevonden met SPECT. In het onderzoek van Huang e.a. (2005) is de thalamus de enige hersenstructuur die consequent aangedaan is tijdens symptomatische perioden. Andere gebieden met hypoperfusie waren onder andere de basale ganglia, de temporale cortex en de frontale cortex. Een deel van de hypoperfusiegebieden correleert met histologische afwijkingen in de amygdala, de lobus temporalis en de thalamus (Carpenter e.a. 1982; Huang e.a. 2005).

Bij 25% van de patiënten met KLS werd een normaal eeg geobserveerd tijdens episodes; 70% van de patiënten had een niet-specifieke diffuse vertraging van achtergrondactiviteit (Arnulf e.a. 2005).

Pathogenese

Verschillende pathogenetische factoren worden gesuggereerd. Hoewel KLS in de meeste gevallen sporadisch voorkomt, is er mogelijk een genetische predispositie. Onderzoek van BaHammam e.a. (2008) bij 6 getroffen familieleden gaf aanwijzingen voor betrokkenheid van HLA-DR2, DQ1 en DR5 in de ontwikkeling van de aandoening.

Het vermoeden van een auto-immune of infectieuze pathogenese werd gebaseerd op microscopische afwijkingen, bestaande uit inflammatoire infiltraten die post mortem gevonden werden in de thalamus (Papacostas 2000). Een intermitterende hypothalamische disfunctie is aannemelijk vanwege de rol in de regulatie van slaap, honger en aandrift (Papacostas 2000). Aangezien er bij veel patiënten sprake is van hyperseksuele symptomen, wordt er een relatie gezien met een limbische of endocriene disfunctie (Papacostas 2000). Een verhoogde omzetting van 5-hydroxytryptamine en dopamine suggereert de betrokkenheid van serotonine en dopamine in de neurotransmissie (Papacostas 2000). Andere mogelijk precipiterende factoren zijn een hoofdtrauma of een psychiatrische aandoening (Arnulf e.a. 2005).

Behandeling

Verschillende behandelingsmethoden, met onder andere antidepressiva, elektroconvulsietherapie, stemmingsstabilisatoren en anti-epileptica, werden ingezet bij patiënten met KLS (Arnulf e.a. 2005; Pearce 2008). Alleen bij behandeling met de stemmingsstabilisator lithium lijkt de respons beter dan bij geen behandeling (Arnulf e.a. 2005). Tevens lijkt modafinil de duur van symptomatische episodes te minderen (Huang e.a. 2012). Gevalsbeschrijvingen over behandeling met methylfenidaat zijn schaars, maar veelbelovend (Arnulf e.a. 2005; Lisk 2009; Visscher e.a. 1989).

Echter, ook bij onze patiënt kunnen we niet duidelijk vaststellen of verbetering van het symptoombelooftoe te schrijven is aan de medicamenteuze interventie of aan het zelflimiterende karakter van de aandoening. Omdat er geen duidelijk beleid voor medicamenteuze therapie bestaat, blijft de behandeling primair gericht op educatie over KLS en ondersteuning voor patiënt en familie. Daarbij moet de clinicus benadrukken dat de symptomen van voorbijgaande aard zijn en meestal spontaan verdwijnen. Indien nodig volgt symptomatische medicamenteuze behandeling.

CONCLUSIE

Vanwege het variërende ziektebeloop en het ontbreken van diagnostisch en therapeutisch onderzoek voor KLS zijn er geen geobjectiveerde gegevens over incidentie en prevalentie van deze aandoening en over de behandeling. Bij iedere adolescent met periodieke hypersomnie die samengaat met psychiatrische, gedragsmatige en/of cognitieve veranderingen moet KLS in de differentiële diagnose staan.

LITERATUUR

- Brierre de Boismont A. Des hallucinations. (3e druk). Paris: Germer Baillière; 1862. p. 339-40.
- Arnulf I, Zeitzer JM, File J, Faber 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.
- Huang YS, Lakkis C, Guilleminault C. Kleine-Levin syndrome: current status. *Med Clin North Am* 2010; 94: 557-62.
- Billiard M, Jaussent I, Dauvilliers Y, Besset A. Recurrent hypersomnia: a review of 339 cases. *Sleep Med Rev* 2011; 15: 247-57.
- BaHammam AS, Gad-el-Rab MO, Owais SM, Alskwat K, Hamam KD. Clinical characteristics and HLA typing of a family with Kleine-Levin syndrome. *Sleep Med* 2008; 9: 575-8.
- Billiard M. The Kleine-Levin syndrome: a paramedian thalamic dysfunction. *Sleep* 2005; 28: 915-6.
- Carpenter S, Yassa R, Ochs R. A pathologic basis for Kleine-Levin syndrome. *Arch Neurol* 1982; 39: 25-8.
- Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Marques C, Mattos P, Versiani M. Persistent neuropsychological deficits in the Kleine-Levin syndrome. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 304-5.
- Huang YS, Guilleminault C, Kao PF, Liu FY. SPECT Findings in the Kleine-Levin syndrome. *Sleep* 2005; 28: 955-60.
- Justo LP, Calil HM, Prado-Bolognani SA, Muszkat M. Kleine-Levin syndrome: interface between neurology and psychiatry. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65: 150-2.
- 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.

- Lisk DR. Kleine-Levin syndrome. *Pract Neurol* 2009; 9: 42-5.
- Papacostas SS, Hadjivasilis V. The Kleine-Levin syndrome. Report of a case and review of the literature. *Eur Psychiatry* 2000; 15: 231-5.
- Pearce JM. Kleine-Levin syndrome: history and brief review. *Euro Neurology* 2008; 60: 212-4.
- Visscher F, Smit LM, Smith F, Boer F, Njiokiktjien C. Kleine-Levin syndroom. *Tijdschr Kindergeneesk* 1989; 57: 218-21.

AUTEURS

STEFFIE BROUNS was geneeskundestudent aan het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC), Universiteit Maastricht, Maastricht; thans: basisarts.

JAN SCHIEVELD is kinderpsychiater, zorglijn Kinderpsychiatrie en Kinderpsychologie, RVE GGZ van het MUMC, Maastricht.

CARSTEN LEUE is psychiater, zorglijn Psychische en Somatische Comorbiditeit, RVE GGZ van het MUMC, Maastricht.

Correspondentieadres: dr. Carsten Leue, MUMC, afd. Psychiatrie en Medische Psychologie, Postbus 616 (Drt 10), 6200 MD Maastricht.

E-mail: c.leue@mumc.nl.

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 2-1-2012.

SUMMARY

The Kleine-Levin syndrome and the treatment with methylphenidate – S.H.A. Brouns, J. Schievel, C. Leue –

A 17-year-old man was referred to the Med-Psych-Unit because of recurrent episodes of hypersomnia, megaphagia, hypersexual behaviour and cognitive disturbances. Over the period of three years he suffered more than 10 episodes of hypersomnia each lasting 8 to 16 days. The clinical presentation was suggestive of the Kleine-Levin syndrome. The symptoms disappeared after treatment with methylphenidate, but it was not clear whether this could be attributed to the medication or to the self-limiting character of the illness. The Kleine-Levin syndrome is often clinically not recognised due to the variation in the symptoms and the lack of objective diagnostic examination.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)8, 747-751]

KEY WORDS episodic hypersomnia, Kleine-Levin syndrome, mood stabilisers, psychostimulants