

Kleine-Levin 综合征 6 例临床分析及文献复习

陈 珉 傅建梅

(莆田市第一医院 神经内科 福建 莆田 351100)

【摘要】目的: 探讨 Kleine-Levin 综合征(KLS) 的临床特点。方法: 回顾性分析 6 例 KLS 患者的临床表现、辅助检查结果并复习文献, 总结 KLS 的临床特点。结果: 本组 6 例患者以周期性发作性嗜睡、病理性贪食、精神行为异常为主要特点, 辅助检查无明显异常。结论: KLS 临床少见, 以周期性发作性嗜睡、病理性贪食、精神行为异常为主要特点, 病因不明, 中枢神经兴奋剂、心境稳定剂及部分抗癫痫药物有一定疗效, 预后良好。

【关键词】Kleine-Levin 综合征; 嗜睡; 贪食

【中图分类号】R 749.1 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2016.05.021

Kleine-Levin syndrome: Clinical analysis in 6 case with literature review

CHEN Min, FU Jianmei

Department of Neurology, No.1 Hospital of Putian City, Putian 351100, China

【Abstract】Objective: To analyze the clinical features of Kleine-Levin syndrome(KLS). **Methods:** Retrospective analysis was performed in 6 cases of KLS regarding its clinical pictures, findings of supplemental examinations. The literatures associated with KLS were reviewed and the clinical features were analyzed. **Results:** Clinical symptoms of KLS was characterized by periodic paroxysmal drowsiness, pathological adaphagia and mental disorder, yet supplemental examination revealed no obvious abnormalityies. **Conclusion:** KLS is a rare disease in clinic characterized by periodic paroxysmal drowsiness, pathological adaphagia and mental disorder. The etiology for KLS remains unclear, however, central verve stimulant, mood stabilizer and certain antiepileptic drugs can be curative effect and lead to better prognosis for this condition.

【Key words】 Kleine-Levin syndrome; somnolence; adaphagia

Kleine-Levin 综合征(KLS) 是一种临床少见的以周期性过度睡眠为特征的疾病, 伴有病理性贪食以及认知、行为的异常^[1], 又称为周期性过度睡眠、反复发作性过度睡眠、睡眠贪食综合征^[2-3]。国内从 1999 年至今仅有数十例报道。为提高对本病的认识, 本文回顾性分析莆田市第一医院神经内科临床诊断为 KLS 6 例患者的临床特点、诊断及治疗体会, 结合文献复习报道如下。

1 资料与方法

选取 2003 年 8 月~2015 年 6 月本院诊治的 6 例诊断为 Kleine-Levin 综合征患者的资料, 其中男 5 例, 女 1 例, 就诊时年龄 11~52 岁, 发病年龄 9~35 岁。6 例患者均依据国际疾病分类草案 ICD-10 的诊断标准: ①一种发作性睡眠、饮食和行为障碍; ②

发作期表现为明显的嗜睡和睡眠时间延长、进食量增加; ③不固定的人格改变, 可表现为易激惹性, 幻觉和抑郁等; ④发作持续几天到几周, 发作间期完全正常。其嗜睡等临床症状与其他类型睡眠障碍无关, 也不能用其他躯体或精神疾病解释, 如甲状腺功能减退、癫痫、睡眠呼吸暂停综合征、发作性睡病等。

2 结果

2.1 临床表现 本组 6 例患者均出现周期性过度睡眠; 其中 4 例食欲增加, 1 例食欲减退, 1 例食欲正常。6 例中 2 例患者出现情绪改变, 表现为易激惹、焦虑、抑郁; 2 例认知功能改变, 表现为记忆力减退、学习成绩下降; 1 例性欲异常, 表现为手淫、勃起增多。4 例患者每次发作持续时间 3~5 日, 2 例每次发作持续时间 1~2 周。其中 1 例患者每次发作前

收稿日期: 2016-03-28

作者简介: 陈 珉(1974-), 男, 副主任医师, (电话) 13615988388, (电子信箱) ptschenmin@ 163.com.

基本上都是在考试前学习紧张时;另1例女性患者,月经期发作频繁,且发作持续时间较长,发作期伴有肢体冰冷。查体:1例患者出现四肢肌张力偏低,腱反射迟钝,其余病例均无异常体征。参照国内邢氏的KLS分类^[4]:本组6例KLS患者中2例同时出现周期性发作性嗜睡、病理性食欲增加、精神行为异常,属于典型病例;3例患者仅表现为周期性发作性嗜睡和病理性食欲增加,属于不完全病例;另外1例患者食欲未见增加,反而出现食欲减退,应归类为不典型病例。

2.2 既往史 6例患者中,1例有高血压病,1例有头部外伤史,1例发病前有上呼吸道感染史。

2.3 辅助检查

2.3.1 影像学 6例患者中,1例行头颅螺旋CT未发现异常,其余5例均行颅脑MRI(3.0T磁共振)检查,其中1例伴高血压病的患者发现双侧额颞叶硬膜下少量积液,左侧丘脑陈旧性腔隙性脑梗死,其余患者均未见异常信号。

2.3.2 脑电图 6例患者发作期行动态脑电图检查,其中1例发现双侧额颞部 θ 波活动增多,其余正常。4例患者间歇期复查脑电图均未发现异常。

2.3.3 实验室检查 6例患者血、尿、粪常规均正常;乙肝两对半、抗HCV-Ab、抗HAV-Ab正常;血甲状腺功能、ACTH、FSH、LH、E2T、PRL均正常,其中1例患者血生化检查ALT 89 U/L,ALP 319 U/L,LD 282 U/L,血磷 1.77 mmol/L,余均正常;5例患者脑脊液压力、常规、生化、细胞学及脑脊液TORCH检查,其中1例脑脊液蛋白 562 mg/dL,其余均正常。

2.4 治疗经过 6例患者中1例口服利他林3 d后嗜睡缓解;1例口服利他林、补充B族维生素等,12 d后患者痊愈出院;1例患者口服碳酸锂1周后,无再嗜睡;1例口服丙戊酸钠5 d后症状缓解,出院后随访1年无再发作;1例口服卡马西平,6 d后嗜睡好转,但复查血常规示:WBC $2.89 \times 10^9/L$,改口服丙戊酸钠,患者病情稳定,无再嗜睡,出院后继服上述药物,随访11个月无再发作;1例予控制血压、口服卡马西平、静脉滴注胞二磷胆碱等处理,患者病情稳定,无再嗜睡,出院后继服上述药物,随访14个月无再发作。

3 讨论

KLS是一种临床上较为少见的睡眠障碍。Kleine和Levin先后描述了此病的临床表现,1942年Critchley等首次应用Kleine-Levin综合征命名此病。该病的诊断至少应包括^[5]:①以周期性、发作

性过度嗜睡为主诉;②每天嗜睡发作持续时间不少于18 h;③每年过度嗜睡发作至少1~2次,每次发作持续时间3日~3周;④嗜睡不能用其他躯体或精神疾病解释,如甲状腺功能减退、抑郁、癫痫等;⑤临床症状与其他类型睡眠障碍无关,如睡眠呼吸暂停综合征、不宁腿综合征、发作性睡病等。此外,发作期可伴有其他临床表现:如病理性贪食、精神紊乱、性功能异常等。

诊断KLS时首先需要与颅内器质性病变所致的复发性嗜睡鉴别,器质性病变所致的复发性嗜睡发病部位常见于丘脑、脑干或第三脑室周围,如肿瘤、炎症、脱髓鞘、外伤等,这些疾病借助神经系统阳性体征、脑脊液化验和影像学检查即可鉴别。此外还需注意与以下疾病鉴别:①发作性睡病:本病以不可控制的病理性睡眠、猝倒发作、睡眠瘫痪和睡眠幻觉四大主症为特点,但睡眠持续时间从几分钟到几小时不等,每日可多次发作。②睡眠障碍所致的过度嗜睡:如睡眠呼吸暂停综合征、不安腿综合征、周期性腿动等,这些疾病通过多导睡眠图监测呼吸暂停低通气指数、入睡期的肢体运动、夜间睡眠PLM即可明确鉴别。③非惊厥性癫痫持续状态:本病的过度睡眠与意识障碍程度有关,部分可伴有自动症,嗜睡持续时间短,通过发作期脑电图检出癫痫样放电即可鉴别。

KLS男性多发,且多于青春期起病,常在15岁左右发病^[6]。本组6例KLS患者中,男性5例,女性1例,男女比例为5:1;其中5例患者均于青少年期发病,与上述文献报道结果相近。国外的Chokroverty^[7]和Hasegawa^[8]分别报道1例31岁和45岁的患者,国内李宁报道1例54岁患者^[9]。本组6例KLS患者中也有1例35岁开始发病,但这些成年发病者临床少见,均为个别病例,且此例患者月经期发作频繁,发作持续时间较长,发作期肢体冰冷,提示与月经期激素分泌改变有关。此病临床尚无客观的检查手段确诊,颅脑影像学检查多无异常发现,结合脑电图、多导睡眠监测和睡眠潜伏试验有助于KLS的诊断,但目前仍处于研究阶段。国内有学者通过PET检查1例KLS患者发现双侧丘脑区葡萄糖代谢减低明显,提示丘脑区存在脑代谢及功能的异常^[10]。本组6例患者发作期行动态脑电图检查,仅1例发现双侧额颞部 θ 波活动增多;4例患者间歇期复查脑电图均未发现异常,所以我们发现本病的脑电图特征主要表现为发作期基本节律变慢,间歇期大多正常,与文献报道结果基本相符^[11]。另有1例患者查颅脑MRI发现双侧额颞叶硬膜下少量积液,

左侧丘脑陈旧性腔隙性脑梗死,笔者认为丘脑腔隙性脑梗死后可能继发多巴胺和 5-羟色胺递质失调,但是否与其临床症状有确切的关联性,仍值得斟酌,有待于进一步收集临床资料。

目前 KLS 的发病机理仍不清楚,结合本组 6 例患者临床特点,考虑可能与以下几个方面有关:①多巴胺和 5-羟色胺递质失调:有 KLS 患者出现多巴胺和 5-羟色胺递质失调的现象,且上述递质与睡眠、进食和精神行为有关;②大脑-下丘脑-边缘系统功能失调:下丘脑是控制睡眠、饮食、性行为、警觉性的中枢,脑干或第三脑室周围组织等结构与睡眠觉醒中枢和上行网状激活系统有关,上述部位病变可出现自主神经功能异常症状;③病毒感染:本组 1 例患者发病前有鼻塞、流涕等上呼吸道感染症状,推测病毒感染可能影响本例发病;但结合文献研究发现目前仅有 1 项病理学研究报告了 1 例女性 KLS 患者存在下丘脑的炎性反应^[12]。此外,部分学者认为此病可能与松果体囊肿、头部外伤、脑供血不足、精神因素、自身免疫因素、代谢紊乱、月经等病因有关。本组 6 例患者中 1 例有头部外伤史,笔者认为可能与颅脑外伤后引起间脑牵拉、扭转、移位形成器质性损害有关。

本病的病因尚不明了,目前以对症治疗为主。KLS 治疗主要包括改善发病期的过度睡眠和预防症状的复发。通常采用中枢神经兴奋剂来减轻患者的嗜睡,如苯丙胺、甲氯芬酯、利他林等药物,其机制是由于此类药物可以提高大脑皮质的兴奋性,改善丘脑下部和高位脑干网状结构的觉醒状态^[5];鉴于 KLS 与情感性精神障碍的相似性,部分患者在 KLS 发作后可出现短暂的抑郁或欣快症状,可应用心境稳定剂来治疗和预防 KLS 的复发,本研究中有 1 例患者口服碳酸锂 1 周后,无再嗜睡,结合文献复习,我们发现锂盐的有效性得到广泛的证实^[6,13]。本研究中有 2 例患者分别应用卡马西平、丙戊酸钠后症状缓解,出院后继续服药,并随访 1 年左右,均无再发作。提示卡马西平、丙戊酸钠等抗癫痫药物,也有良好的疗效,而且起效很快,值得临床推广应用。但用药期间应注意监测肝功能、血常规等。此外,为预防本病的发生,消除外伤、心身过度疲劳、感冒、饮酒等诱因也是不可忽视的。

虽然 KLS 预后较好,多数患者随年龄增长可自愈,但只有大约 20%~30% 的患者经过 4~5 年左右才自发缓解。该病患者在发作期因为不可抑制的过度睡眠会明显影响其日常学习和工作能力,而且在发作间期可能遗留轻微的认知功能和心理方面的损害,常被临床医师忽视,这些症状又使此病反复发作,逐渐积累而形成某些认知和精神行为方面的临床症状,因此进行发作间期的认知功能和心理方面评估,及早给予诊断治疗,可以进一步改善该病患者的预后。

【参考文献】

- [1] ARNULF I,RICO TJ,MIGNOT E.Diagnosis,disease course,and management of patients with Kleine-Levin syndrome [J].Lancet-neurol 2012,11:918-928.
- [2] 老帼慧,蓝晓嫦.周期性嗜睡-贪食综合征 5 例报告[J].中国神经精神疾病杂志 2006,32(6):568-569.
- [3] PEARCE JM.Kleine Levin syndrome: history and brief review [J].Eur Neurol 2008,60:212-214.
- [4] 邢昂,谭兰.Kleine-Levin 综合征[J].脑与神经疾病杂志 2005,13(1):71-72.
- [5] ANDERSEN B,KAWA B.Kleine-Levin syndrome is diagnostic challenge [J].Neurotherapeutics 2012,174:2638-2639.
- [6] DAUVILLIERS Y,MAYER G.Kleine-Levin syndrome: An autoimmune hypothesis based on clinical and genetic analyses [J].Neurology 2002,59(11):1739-1745.
- [7] CHOKROVERTY S.An adult-Onset patient with Kleine-Levin syndrome Responding to Valproate Treatment [J].American Academy of Neurology,1999,52(6):79-80.
- [8] HASEGAWA YO,MORISHITA M,SUZUMURA A.Novel chromosomal aberration in a patient with a unique sleep disorder [J].Journal of Neurology,Neurosurgery & Psychiatry,1998,64(1):113-116.
- [9] 李宁,王玉平.Kleine-Levin 综合征 11 例临床报告 [J].中国医刊 2008,43(11):42-44.
- [10] 邹志礼,汪瑾宇,黄雨兰.Kleine-Levin 综合征患者正电子发射计算机断层显像-计算机断层成像一例 [J].中国精神科杂志,2014,47(6):382-383.
- [11] 谭玉玲.临床脑电图与脑地形图学 [M].北京:人民卫生出版社,1999:199.
- [12] TAKRANI LB,CRONIN D.Kleine-Levin syndrome in a female patient [J].Can Psychiatr Assoc J,1976,21:315-318.
- [13] POPPE M,FRIEBEL D,REUNER U et al.The Kleine-Levin syndrome effects of treatment with lithium [J].Neuropediatrics,2003,34:113-119.