

Análisis comparativo de un grupo de pacientes con narcolepsia-cataplejía, narcolepsia sin cataplejía e hipersomnias idiopáticas



José E. Martínez-Rodríguez^a, Álex Iranzo^a, Roser Casamitjana^b, Francesc Graus^a y Joan Santamaria^a

^aServicio de Neurología. Hospital Clínic. ^bDepartamento de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona. España.

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: Analizar la distribución de variables clínicas, electrofisiológicas y biológicas, así como su relación con los valores de hipocretina 1 (Hcrt-1) en el líquido cefalorraquídeo (LCR), en pacientes con hipersomnias central diagnosticadas, según los criterios de la segunda revisión de la Internacional Classification of Sleep Disorders (ICSD-2), como narcolepsia-cataplejía (NC), narcolepsia sin cataplejía (NnC) e hipersomnias idiopáticas (HI).

PACIENTES Y MÉTODO: A todos los pacientes se les realizaron una entrevista clínica, un polisomnograma nocturno y un test de latencias múltiples de sueño, tipificación de antígenos de histocompatibilidad (HLA) y análisis de Hcrt-1 en el LCR (valores bajos ≤ 110 pg/ml).

RESULTADOS: De un total de 51 pacientes, se diagnosticó a 32 de NC, a 11 de NnC y a 8 de HI, y en 34 (66,7%) se encontraron valores bajos de Hcrt-1 (29 con NC, 3 con NnC y uno con HI). Entre los pacientes con NC, un 96,1% fueron positivos para HLA DQB1*0602 y el 91% presentó valores bajos de Hcrt-1. Las variables más frecuentemente encontradas en pacientes con NC y en aquéllos con valores bajos de Hcrt-1 fueron la cataplejía, el sueño nocturno fragmentado, siestas cortas reparadoras, conductas automáticas, el HLA DQB1*0602 y, en el test de latencias múltiples de sueño, una latencia media de sueño reducida, un número mayor de episodios de sueño REM y una latencia media reducida de éstos. El tiempo de sueño nocturno prolongado o las dificultades en el despertar, 2 variables incorporadas a la ICSD-2 en el diagnóstico de HI, no diferenciaron los distintos grupos.

CONCLUSIONES: Las hipersomnias centrales presentan una superposición de diversas características clínicas, electrofisiológicas y biológicas que dificultan su diagnóstico diferencial. La determinación de Hcrt-1 en LCR puede facilitar el diagnóstico en casos con escasa definición clínica y/o electrofisiológica.

Palabras clave: Narcolepsia. Cataplejía. Hipersomnias idiopáticas. Hipocretina. Orexina. Test de latencias múltiples de sueño (MSLT). Inicio de sueño en REM (SOREM).

Comparative analysis of patients with narcolepsy-cataplexy, narcolepsy without cataplexy and idiopathic hypersomnia

BACKGROUND AND OBJECTIVE: To evaluate the distribution of clinical, electrophysiological and biological variables, and their relationship with the CSF hypocretin-1 levels, in patients with central hypersomnias diagnosed as narcolepsy-cataplexy (NC), narcolepsy without cataplexy (NnC) and idiopathic hypersomnia (IH) based on the ICSD-2 criteria.

PATIENTS AND METHOD: We performed in all patients a clinical interview, a nocturnal polysomnogram and a multiple sleep latency test (MSLT), HLA analysis and measurement of CSF Hcrt-1 levels (low ≤ 110 pg/mL).

RESULTS: Out of 51 patients, 31 were classified as NC, 11 as NnC and 8 as IH. 34 patients (66.7%) had low CSF Hcrt-1 levels (29 NC, 3 NnC and 1 IH). In the NC group, 96.1% were HLA DQB1*0602 positive and 91% had low CSF Hcrt-1 levels. The most frequent variables found in NC patients and in those with a low CSF Hcrt-1 levels were cataplexy, fragmented nocturnal sleep, short refreshing naps, automatic behavior, HLA DQB1*0602, and, in the MSLT, a short mean sleep latency, a higher number of REM sleep episodes and a short mean latency of REM sleep episodes. A long nocturnal sleep time and morning sleep drunkenness, 2 variables used in the ICSD-2 for the diagnosis of IH, were not different among the three groups of hypersomnias.

CONCLUSIONS: Central hypersomnias have a superposition of several clinical, electrophysiological and biological variables that makes sometimes difficult the differential diagnosis. The measurement of CSF Hcrt-1 levels may help in the diagnosis of those patients with unclear clinical or electrophysiological forms.

Key words: Narcolepsy. Cataplexy. Idiopathic hypersomnia. Hypocretin. Orexin. Multiple sleep latency test (MSLT). Sleep onset rapid eye movement (SOREM).

Correspondencia: Dr. J. Santamaria. Servicio de Neurología. Hospital Clínic. Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España. Correo electrónico: jsantama@clinic.ub.es

Recibido el 5-5-2006; aceptado para su publicación el 12-9-2006.

La narcolepsia-cataplejía (NC) es una enfermedad crónica, que se caracteriza por excesiva somnolencia diurna y manifestaciones clínicas derivadas de una alteración de la regulación del sueño de movimientos oculares rápidos o REM (*rapid eye movement*), siendo la cataplejía la manifestación más característica de esta entidad¹. Electrofisiológicamente, los pacientes con narcolepsia presentan una latencia media de sueño reducida y varios inicios de sueño en REM (SOREM, de *sleep onset rapid eye movements*) en el test de latencias múltiples de sueño o MSLT (*multiple sleep latency test*). Cuando dicha combinación de características clínicas y electrofisiológicas está presente, el diagnóstico de NC no suele presentar dificultades². Por otra parte, los casos de hipersomnias de origen central sin cataplejía que presentan SOREM en el MSLT se clasifican como narcolepsia sin cataplejía (NnC), y aquéllos con hipersomnias de origen central sin cataplejía ni SOREM se clasifican como hipersomnias idiopáticas (HI) una vez excluido que sea secundaria a otras causas². Sin embargo, las diferencias clínicas, electrofisiológicas y biológicas entre estas 3 entidades no son siempre evidentes, lo que dificulta en muchas ocasiones el diagnóstico diferencial. Mientras que la etiología de la HI es incierta, la NC se relaciona con anomalías del sistema hipotalámico hipocretinérgico (orexinérgico)³⁻⁵ y presenta una asociación con el sistema de antígenos de histocompatibilidad (HLA), lo que invita a pensar en una probable etiología autoinmunitaria⁶⁻⁹.

Recientemente, la clasificación internacional de los trastornos del sueño (International Classification of Sleep Disorders, ICSD-2), en su segunda revisión, ha incluido la determinación de hipocretina 1 (Hcrt-1) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) como una prueba adicional para el diagnóstico de narcolepsia, dada su alta sensibilidad y especificidad para esta entidad^{2,5}. Diversos estudios previos han analizado los valores de Hcrt-1 en el LCR de pacientes con hipersomnias central^{5,10,11}. Sin embargo, hay pocos estu-

dios que evalúen de forma conjunta y detallada aspectos clínicos, electrofisiológicos y biológicos de las 3 entidades principales^{12,13}. El objetivo del presente estudio ha sido analizar, en una serie de pacientes de la población española diagnosticados de hipersomnia central de acuerdo con la ICSD-2, sus características clínicas, electrofisiológicas y biológicas, así como la posible relación de estas variables con los valores de Hcrt-1 en LCR.

Pacientes y método

Durante el período comprendido entre enero de 2001 y abril de 2004, se evaluó consecutivamente a pacientes con hipersomnia central en la unidad multidisciplinaria de sueño del Hospital Clínic de Barcelona. A todos ellos se les realizaron una entrevista clínica detallada, escala de somnolencia de Epworth, medición del índice de masa corporal (IMC), estudio electrofisiológico completo, tipificación del HLA DQB1*0602 y determinación de los valores de Hcrt-1 en LCR.

Los pacientes se clasificaron como NC cuando presentaban catapleja, definida como pérdida del tono muscular, de aparición súbita y transitoria, relacionada con emociones y sin pérdida del conocimiento. A los pacientes sin catapleja clara y cuya excesiva somnolencia diurna no estaba justificada por otras causas se les clasificó como NnC o HI según presentaran en el MSLT 2 o más SOREM o menos de 2 SOREM, respectivamente². Para su inclusión en el estudio, todos los pacientes tenían que presentar una somnolencia diurna excesiva de más de un año de duración y que no estuviera justificada por otras causas², así como una latencia media de sueño en el MSLT menor de 8 min. Aparte de la catapleja, para el análisis estadístico se dicotomizó la presencia o ausencia de las siguientes variables clínicas de acuerdo con la entrevista clínica y la ICSD-2: a) parálisis de sueño; b) alucinaciones hipnagógicas o hipnopómpicas; c) sueño nocturno fragmentado; d) ataques súbitos e incoercibles de sueño a cualquier hora del día; e) episodios cortos de sueño reparador; f) conductas automáticas en relación con la excesiva somnolencia diurna; g) dificultades prolongadas en el despertar por la mañana (*sleep drunkenness*), y h) sueño nocturno prolongado (> 10 h). Las últimas 2 variables se destacan es-

pecialmente en la ICSD-2 para el diagnóstico de la HI. Se evaluó exhaustivamente la presencia de tratamientos concomitantes con efecto sobre el sistema nervioso central que pudieran tener efectos modificadores sobre la clínica y las pruebas electrofisiológicas, principalmente estimulantes del sistema nervioso central y fármacos antidepresivos.

El estudio electrofisiológico consistió en un polisomnograma nocturno (realizado entre las 23.00 y las 7.30 h), seguido de un MSLT¹⁴ al día siguiente, realizándose 5 siestas de 20 min de duración a intervalos de 2 h. Las variables electrofisiológicas evaluadas fueron: a) eficacia de sueño (cociente entre el tiempo de sueño total y el tiempo total del registro, multiplicado por 100); b) índice de despertares (número de despertares por hora)¹⁵; c) índice de movimientos periódicos durante el sueño (número de PLM *periodic leg movements* por hora en el registro electromiográfico en los músculos tibiales anteriores)¹⁶; d) latencia media de inicio de sueño en el MSLT; e) número de episodios de SOREM en el MSLT, y f) latencia media de inicio de SOREM en el MSLT.

Tras consentimiento informado por escrito, se realizó a los pacientes una punción lumbar entre las 9.00 y las 11.00 h de la mañana, y se procedió a la conservación del LCR a -80 °C hasta la determinación de Hcrt-1 mediante radioinmunoanálisis directo usando controles internos de referencia según la técnica descrita previamente⁵. El análisis se repitió 2 o 3 veces en cada muestra para asegurar la fiabilidad de los resultados. Por lo que se refiere a los valores de Hcrt-1 en LCR, se consideraron situados por debajo del intervalo de detección de la técnica los menores de 40 pg/ml; bajos, los menores o iguales a 110 pg/ml; intermedios, los valores entre 110 y 200 pg/ml, y normales los mayores de 200 pg/ml⁵. Los valores de Hcrt-1 se compararon con los encontrados en otros pacientes con y sin hipersomnia utilizados como controles (encefalitis paraneoplásica anti-Ma2, 4 casos; lesiones hipotalámicas con hipersomnia, 3 casos; síndrome de Guillain-Barré, 3 casos; demencia con cuerpos de Lewy, 2 casos; hidrocefalia normotensiva, 2 casos; manía, un caso; fibromialgia, un caso; hipersomnia subjetiva no objetivada, un caso).

Análisis estadístico

Para las variables no paramétricas se utilizaron la prueba de la χ^2 , el test exacto de Fischer y el test de la U de Mann-Whitney. Para las variables paramétricas se usó el test de la t de Student. Se estableció un valor de p inferior a 0,05 como estadísticamente significativo. En primer lugar, se analizó la distribución en

los 3 grupos diagnósticos según la ICSD-2 (NC, NnC, HI) de todas las variables clínicas, electrofisiológicas y biológicas. Posteriormente, se analizaron las mismas variables en los pacientes con valores bajos de Hcrt-1 en LCR asumiendo una hipotética fisiopatología narcoleptica. El número reducido de pacientes en los grupos de NnC e HI no permitió un análisis estadístico para alguna de las variables estudiadas (tabla 1). El presente estudio fue aprobado por el comité ético local de nuestra institución.

Resultados

Se evaluó a un total de 51 pacientes -35 varones y 16 mujeres-, con una edad media (desviación estándar) de 41,6 (16,5) años (extremos: 15-70). En la tabla 1 se muestran las características clínicas, electrofisiológicas y biológicas de los pacientes clasificados según la ICSD-2 en NC (n = 32), NnC (n = 11) e HI (n = 8). En la tabla 2 se presentan las mismas variables distribuidas entre los pacientes clasificados según el valor de Hcrt-1 en LCR fuera menor (n = 34) o mayor (n = 17) de 110 pg/ml. En el momento de la evaluación, en el grupo de NC, un paciente recibía tratamiento con fármacos estimulantes, otros 2 con antidepresivos y 5 con ambos; en el grupo de NnC, uno recibía tratamiento estimulante, otros con antidepresivos y un tercero con ambos, y en el grupo de HI, 2 recibían antidepresivos y uno estimulantes y antidepresivos. La presencia o ausencia de estos tratamientos no modificó los resultados del análisis estadístico de las variables evaluadas.

Variables clínicas

Los pacientes clasificados como NC refirieron significativamente más sueño nocturno fragmentado y episodios cortos de

TABLA 1

Características clínicas, electrofisiológicas y biológicas de pacientes con narcolepsia-catapleja (NC), narcolepsia sin catapleja (NnC) e hipersomnia idiopática (HI), clasificados de acuerdo con la segunda revisión de la International Classification of Sleep Disorders

	NC (n = 32)	NnC (n = 11)	HI (n = 8)	p		
				NC-NnC	NC-HI	NnC-HI
Edad (años)	41,69 (16,94)	35 (14,28)	50,4 (15,2)	0,25	0,1	0,037
Sexo (varón/mujer)	26/6	6/5	3/5			
Catapleja	32 (100%)	0	0			
Parálisis de sueño	19 (59%)	2 (18%)	2 (25%)	0,067	0,12	
Alucinaciones	16 (50%)	3 (25%)	0	0,3	0,013	
Sueño nocturno fragmentado	27 (84%)	5 (41%)	3 (37%)	0,018	0,015	
Ataques de sueño	24 (75%)	8 (73%)	4 (50%)	1	0,17	
Siestas cortas reparadoras	27 (84%)	5 (41%)	5 (62,5%)	0,018	0,32	
Conductas automáticas	21 (66%)	3 (27%)	2 (25%)	0,07	0,05	
Tiempo de sueño prolongado (h)	10 (6,31)	12,36 (6,34)	10 (6,3)	0,26	0,65	0,39
Dificultades en el despertar	7 (22%)	4 (36%)	1 (12,5%)	0,43	1	
Escala de Epworth	18,34 (3,4)	16,8 (4,34)	19 (1,3)	0,36	0,82	0,34
Eficiencia de sueño (%)	83,53 (8,93)	83,64 (16,67)	85,75 (7,2)	0,98	0,68	0,65
Índice de despertares	24,44 (17,56)	19,46 (8,69)	18 (6,4)	0,62	0,59	0,62
Índice de PLM	15,63 (21,56)	4,74 (11,83)	5,6 (9,75)	0,13	0,178	0,93
Latencia media de sueño (MSLT) (min)	2,05 (1,95)	2,38 (2,38)	3,7 (1,65)	0,97	0,006	0,126
SOREM	3,32 (1,5)	3,27 (1,1)	0	0,96	< 0,001	
Latencia media de SOREM (MSLT) (min)	3,14 (2,09)	7,01 (3,1)	-	0,001		
Índice de masa corporal (kg/m ²)	29,4 (5,11)	27,96 (7,44)	25,6 (5,23)	0,48	0,07	0,45
HLA DQB1*0602	31 (96,9%)	6 (67%)	4 (50%)	0,011	0,003	0,66
Valor de Hcrt-1 en líquido cefalorraquídeo						
Indetectable	29 (91%)	3 (27%)	0	< 0,001	< 0,001	
Bajo (< 110 pg/ml)	30 (94%)	3 (27%)	1 (12,5%)	< 0,001	< 0,001	

Valores expresados media (desviación estándar) o número de pacientes (porcentaje). Hcrt-1: hipocretina 1; HLA: antígenos de histocompatibilidad; MSLT: test de latencias múltiples de sueño; PLM: movimientos periódicos durante el sueño; SOREM: inicio de sueño en REM.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3802265>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3802265>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)