

Клінічний випадок синдрому Клейне — Левіна: що робити?

М.Я. Орел, Т.І. Ілляш

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Анотація. Наведено власне клінічне спостереження випадку синдрому Клейне — Левіна у молодого чоловіка. Детально описано перебіг захворювання, клінічні симптоми, діагностичні заходи та лікувальну тактику.

Ключові слова: синдром Клейне — Левіна, пацієнт, діагностика, лікування.

Вступ

Синдром Клейне — Левіна (СКЛ) — рідкісне порушення сну, що разом із ідіопатичною гіперсомнією та нарколепсією належить до первинних гіперсомній центрального генезу. Захворювання характеризується періодами надмірного сну (18–20 год на добу), переїданням, дратівливістю, неухважністю, погіршенням пам'яті, зниженим фоном настрою, інколи гіперсексуальними потягами. Відмічають мовні порушення, такі як відсутність спонтанної мовної активності, сповільнення мови, вербальні персеверації, збіднення словникового запасу. Зрідка відзначають короткочасну амнезію, галюцинації, відчуття дереалізації. Епізоди зазначених розладів тривають від кількох тижнів до 2 міс, решту часу будь-яка симптоматика у пацієнтів відсутня [1].

СКЛ розглядають як вкрай рідкісний розлад сну, жодних популяційних досліджень щодо його поширеності як в Україні, так в усьому світі, не проведено. Орієнтовно патологію відмічають з частотою 1 випадок на 1 млн населення, а за період 1962–2004 рр. у світі повідомлено про 186 випадків. Захворювання уражує переважно підлітків. Середній вік початку захворювання становить 15 років, при цьому 81% випадків розвинулися протягом 2-го десятиліття життя [2]. Більшість випадків є спорадичними, але повідомляють про кілька сімейних випадків розвитку цього синдрому [3]. Вперше систематизовані дані про синдром представив науковій спільноті невролог В. Клейн у 1929 р. [4]. Пізніше М. Левін поглибив вивчення хвороби, пов'язуючи її поширення з недостатнім харчуванням населення країн Європи в період 1928–1936 рр., та дав патології її нинішню назву — синдром Клейна — Левіна [5]. У 1990 р. Шмідт встановив для синдрому діагностичні критерії, а саме: поширеність серед підлітків чоловічої статі; дебют у підлітковому віці; періодична гіперсомнія; поліфагія; асоційовані поведінкові та психологічні зміни; доброякісний клінічний перебіг зі спонтанним одужанням; відсутність інших неврологічних або психіатричних симптомів. Пізніше того самого року наведені критерії змінені в Міжнародній класифікації розладів сну, де синдром визначений як такий, що складається з повторюваних епізодів надмірної сонливості, що тривають декілька днів, і які можуть бути пов'язані або не пов'язані з гіперфагією та аномальними порушеннями поведінки [6].

Етіологія

Щодо етіології СКЛ провідною є версія генетичної схильності: внаслідок мутацій алелів гена *HLA-DR2* та *DQ1* активується аутоімунна реакція Т-лімфоцитів проти олігодендрогліального глікопротеїну центральної нерво-

вої системи. Припускають, що тригером такої аутоімунної активності можуть виступати інфекційні агенти. Вони провокують виділення патогенасоційованих молекулярних протеїнів (РАМР), які знижують поріг для активації Т-клітин [7, 8]. У тому числі відзначали рецидиви захворювання у пацієнтів після перенесеної інфекції COVID-19 [9, 10].

Патогенез

Патогенез синдрому до кінця не встановлено, однак його провідною ланкою прийнято вважати фокальне аутоімунне запалення, що, у свою чергу, призводить до транзиторної локальної гіперперфузії тканин головного мозку. Шляхом проведення однофотонної емісійної томографії та магнітно-резонансної спектроскопії встановлено, що найчастіше ця гіперперфузія, а також метаболічні зміни (накопичення глутаміну) локалізуються в ділянці таламуса та базальних ядер [11, 12]. Проведено ряд досліджень для встановлення кореляції між ділянкою ураження та клінічними проявами, зокрема показано, що симптоматика деперсоналізації та дереалізації пов'язана з двобічною гіперперфузією зони на межі тім'яної та скроневої часток головного мозку. Апатія та аномальна харчова поведінка, які відмічають при СКЛ, можуть бути спричинені гіперперфузією правої медіальної префронтальної кори та орбітофронтальної кори [13].

Діагностика

Діагностика синдрому ускладнена тривалими безсимптомними періодами, відсутністю надійних методів інструментальних досліджень та патогномонічних неврологічних симптомів. Аналізи ліквору, що проводили для виключення інфекційної етіології стану пацієнтів, не демонстрували значних відхилень від норми, хоча в деяких пацієнтів виявляли підвищення рівня метаболітів серотоніну [14]. Зміни, що виявляють під час проведення електроенцефалографії, в більшості випадків не є специфічними (скорочення тривалості періодів повільного сну, дифузне уповільнення фонові активності альфа-частотного діапазону до 7–8 Гц, поодинокі низькочастотні високоамплітудні δ - або θ -хвилі в скроневої або скронево-лобній ділянках головного мозку). При цьому характерна для епілепсії активність відсутня [15]. Комп'ютерна томографія головного мозку та магнітно-резонансна томографія були нормальними в усіх досліджених випадках СКЛ [16].

Таким чином, діагностування синдрому базується головним чином на клінічних критеріях.

Лікування

Підхід до лікування СКЛ залишається симптоматичним. Жодних рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень на цю тему у світі не проведено, тому підбір терапії здійснюють емпірично. Стимулятори, включаючи метилфенідат, модафініл, пемолін-пірацетам-меклофеноксат, D-амфетамін, ефедрин, метамфетамін, амфетамін тощо можна застосовувати для лікування сонливості, проте вони були ефективними лише в 40–70% випадків, залежно від препарату. Для редукції психотичної симптоматики у 41% випадків були ефективними препарати літїю, також повідомляли про успішні випадки застосування карбамазепіну. Застосування таких препаратів, як флумазеніл, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, галоперидол, тіоридазин, клозапін і рисперидон, виявилось неефективним. Електросудомна терапія та інсулінокоматозна терапія не впливали на симптоми СКЛ [17, 18].

Протягом періоду ремісії в різний час пропонували застосування стабілізаторів настрою, таких як літїю, карбамазепін, вальпроат натрію, фенітоїн і фенобарбітал, однак з цих засобів лише літїю виявляв певний позитивний ефект порівняно з повною відсутністю медикаментозної терапії (зниження ймовірності рецидивів). З огляду на аутоімунну етіологію хвороби, перспективним залишається застосування імуносупресивних препаратів, зокрема кортикостероїдів, однак досліджень на цю тему проведено недостатньо [19, 20].

Клінічний випадок

Пацієнт Л., 22 роки, студент. Звернувся на консультативний прийом до поліклініки КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва» кілька місяців тому зі скаргами на напади «довгого сну» (14–18 год на добу), що тривають впродовж останніх 2–3 тиж. Відмічає дратівливість, неухважність, зниження пам'яті. Зазначені симптоми відмічаються з 14-річного віку, виникають з періодичністю близько 1 разу на 3 міс та тривають кілька тижнів. У періоди між нападами стан пацієнта не порушений. Вищезазначені епізоди значно ускладнюють навчання та погіршують якість життя.

З анамнезу відомо, що пацієнт народився від вагітності, що супроводжувалася загрозою переривання, з асфіксією (оцінка за шкалою Апгар 5 балів). У подальшому ріс та розвивався відповідно до вікових норм. Сімейний анамнез не обтяжений. Хронічні захворювання відсутні.

До звернення неодноразово лікувався за місцем проживання з діагнозом «Вегетосудинна дистонія, церебрас-тенічний синдром», приймав вітамін D 2000 ОД, поліненасичені жирні кислоти омега-3 1000 мг, холіну альфосцерат 100 мг, темгіколурил 1000 мг на добу. Напади гіперсомнії періодично продовжувалися. Повторні курси вищезазначених лікарських препаратів не дали позитивного ефекту. Консультований психіатром; застосування сертраліну (50 мг на добу) призвело до збільшення тривалості сну, внаслідок чого препарат відмінено.

На момент огляду стан задовільний. Пацієнт гіпотрофічної статури (зріст 182 см, маса тіла 60 кг, індекс маси тіла 13,11 кг/м²). Шкіра чиста, звичайного кольору. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені, молочні залози без особливостей. Температура тіла 36,6 °С. Пульс 78 уд./хв, ритмічний. Артеріальний тиск 90/60 мм рт. ст. Частота дихання 16 за хв. У легенях дихання везикулярне. Тони серця звучні, ритмічні. Живіт м'який, безболісний

при пальпації, печінка біля краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний. Тазові функції контролює.

Неврологічний статус: свідомість ясна, правильно орієнтований, менінгеальні знаки відсутні. Очні щілини симетричні, зіниці D=S, фотореакції збережені. Об'єм рухів очних яблук повний, конвергенція достатня, ністагм відсутній. Лице в спокої та при мімічних рухах симетричне. Бульбарних розладів немає. Язик у роті посередині, при висовуванні в бік не відхиляється. Мова не порушена. Субкортикальні рефлексії негативні. Парезів кінцівок немає. Сила, тонус не змінені. Рефлексії з рук дещо по-жвавлені, D=S, черевні — збережені, колінні та ахіллові помірної жвавості, симетричні; підшовні викликаються. Патологічних стопних знаків не виявлено. Чутливих розладів не показує. Координаторні проби виконує задовільно. У позі Ромберга стійкий.

В амбулаторних умовах проведено наступні обстеження:

Загальний аналіз крові (15.03.2023 р.): гемоглобін 148 г/л, еритроцити 4,94·10¹²/л, гематокрит 42,8%, лейкоцити 6,4·10⁹/л (нейтрофіли 48%, лімфоцити 45%, моноцити 6%, еозинофіли 1%, базофіли 0%), тромбоцити 250·10⁹/л, швидкість осідання еритроцитів 3 мм/год.

Загальний аналіз сечі (15.03.2023 р.): без патології.

Біохімічний аналіз крові: глюкоза 4,3 ммоль/л, глікозильований гемоглобін 4,9%, сечовина 3,5 ммоль/л, креатинін 88,4 мкмоль/л, загальний білок 75,9 г/л, альбумін 42 г/л, феритин 59,49 нг/мл, трансферин 247,58 мг/дл, аланінамінотрансфераза 14,9 Од./л, аспаратамінотрансфераза 11,8 Од./л, лужна фосфатаза 55,9 Од./л, γ-глутамілтрансфераза 11,9 Од./л, загальний білірубін 5,6 мкмоль/л, прямий білірубін 2,5 мкмоль/л, непрямий білірубін 3,1 мкмоль/л, холестерин 4,4 ммоль/л.

Електроліти: натрій 138 ммоль/л, калій 3,58 ммоль/л, хлор 95,2 ммоль/л.

Вітаміни: ціанокобаламін 300,2 пг/мл, фолієва кислота 3,12 нг/мл, вітамін D₃ 51,75 нмоль/л.

Залізо 15,08 мкмоль/л, мідь 0,560 мг/л (норма 0,7–1,4 мг/л), цинк 93 мкг/дл, церулоплазмін 11,1 мг/дл (норма 20–60 мг/дл).

Гормони щитоподібної залози: тиреотропний гормон 4,45 мОД./л, T₄ 1,22 нг/дл, антитіла до тиреопероксидази 13,78 МО/мл, антитіла до тиреоглобуліну 30,58 МО/мл.

Ультразвукове дослідження щитоподібної залози: ультразвукові ознаки аутоімунного тиреоїдиту (класифікація ACR TIRADS 1).

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини: ознаки поліпозу жовчного міхура.

Магнітно-резонансна томографія головного мозку: даних на користь вогнищевих змін, об'ємних новоутворень, гострого порушення мозкового кровообігу, геморагічних змін чи травматичного ураження головного мозку не виявлено.

Транскраніальна доплерографія: кровообіг у басейні внутрішньої сонної артерії праворуч знижено, стеноз на 11,6%; у вертебробазиллярному басейні кровообіг знижено ліворуч, в стандартному положенні стеноз на 20,5%, при повороті вправо на 23,2%, вліво на 39,8% за ангіогіпотонічним типом з ознаками затrudнення венозного відтоку в пробах з поворотами. Гемодинамічно значимих стенозів не виявлено.

Електроенцефалографія у спокої та під час сну: основна активність сформована відповідно до віку з гіпер-

синхронізацією α -ритму. Реактивність на аферентні подразники нормальна. Епілептиформної активності та регіонального сповільнення під час дослідження не виявлено. Сон сформований за стадіями. Фізіологічні патерни сну виражені.

З приводу виявлених відхилень у параклінічних методах дослідження проведена консультація ендокринолога. Встановлено діагноз «Аутоімунний тиреоїдит, легка форма, субклінічний гіпотиреоз», призначено комплекс, що містить екстракт кореня перстачу білого, екстракт низки трироздільної, екстракт коренів локриці, L-тирозин, цинку цитрат, вітамін B₁₅, селен та аскорбат кальцію, по 1 таблетці 3 рази на добу. Разом з тим, на нашу думку, ця патологія не може спричиняти виражені порушення сну, що відмічені у пацієнта.

Виявлено зниження рівня міді та церулоплазміну в крові, однак воно не є клінічно значимим, що дозволило віддиференціювати стан пацієнта від хвороби Вільсона — Коновалова.

Висновок

Таким чином, спираючись на скарги (періоди патологічно тривалого сну з супутніми емоційними та когнітивними змінами), дані анамнезу (початок хвороби в підлітковому віці, чоловіча стать), лабораторних та інструментальних обстежень (відсутність специфічних змін в аналізах крові, при магнітно-резонансній томографії головного мозку та електроенцефалографії) клінічно встановлено діагноз «синдром Клейна — Левіна». Щодо спроб встановлення етіології захворювання, а саме пошуку можливості генетичного дослідження — наші спроби не увінчалися успіхом; також неможливим стало проведення однофотонної емісійної комп'ютерної томографії головного мозку. Отже, зазначений діагноз встановлено лише на основі клінічних ознак. Разом з тим ми вирішили опублікувати цей клінічний випадок.

Список використаної літератури

- Ramdurg S. (2010) Kleine — Levin syndrome: Etiology, diagnosis, and treatment. *Ann. Indian. Acad. Neurol.*, 13(4): 241–246. doi: 10.4103/0972-2327.74185.
- Huang Y.S., Arnulf I. (2015) The Kleine — Levin Syndrome. *Sleep Med. Clin.*, 10(2): 151–161. doi: 10.1016/j.jsmc.2015.02.001.
- Katz J.D., Ropper A.H. (2002) Familial Kleine-Levin syndrome: Two siblings with unusually long hypersomnic spells. *Arch. Neurol.*, 59: 1959–1961. DOI: 10.1001/archneur.59.12.1959.
- Kleine W. (1925) Periodische schlafsucht. *Monats Psychiatr. Neurol.*, 57: 285–320.
- Levin M. (1936) Periodic somnolence and morbid hunger: A new syndrome. *Brain*, 59: 494–504.
- Pizza F., Filardi M., Moresco M. et al. (2020) Excessive daytime sleepiness in narcolepsy and central nervous system hypersomnia. *Sleep Breath*, 24(2): 605–614. doi: 10.1007/s11325-019-01867-7.

Відомості про авторів:

Орел Марія Яківна — лікар-інтерн кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна. E-mail: mariya2000x@gmail.com
Ілляш Тетяна Іванівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна. E-mail: illyash.neurology@gmail.com

- Mogavero M.P., DelRosso L.M., Bruni O., Salem M. (2023) Genetics and epigenetics of rare hypersomnia. *Trends in Genetics*. DOI: 10.1016/j.tig.2023.02.003.
- AlShareef S.M., Smith R.M., BaHammam A.S. (2018) Kleine-Levin syndrome: clues to aetiology. *Sleep Breath*, 22(3): 613–623. doi: 10.1007/s11325-017-1617-z.
- Nasrullah A., Javed A., Ashraf O., Malikb Kh. (2021) Possible role of COVID-19 in the relapse of Klein-Levin Syndrome. *Respir. Med. Case Rep.*, p. 33. doi: 10.1016/j.rmcr.2021.101445.
- Marčić M., Marčić L., Marčić B. (2021) SARS-CoV-2 Infection Causes Relapse of Kleine-Levin Syndrome: Case Report and Review of Literature. *Neurol. Int.*, 13(3): 328–334. doi: 10.3390/neurolint13030033.
- Poryazova R., Schnepf B., Boesiger P., Bassetti C.L. (2007) Magnetic resonance spectroscopy in a patient with Kleine — Levin syndrome. *J. Neurol.*, 254(10): 1445–1446. doi: 10.1007/s00415-007-0531-x.
- Engström M., Karlsson T., Landtblom A.M. (2014) Thalamic activation in the Kleine — Levin syndrome. *Sleep*, 37(2): 379–387. doi: 10.5665/sleep.3420.
- Kas A., Lavault S., Habert M.O., Arnulf I. (2014) Feeling unreal: a functional imaging study in 41 patients with Kleine — Levin syndrome. *Brain*, 137(7): 2077–87. doi: 10.1093/brain/awu112.
- Koerber R.K., Torkelson R., Haven G. et al. (1984) Increased cerebrospinal fluid 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid in Kleine — Levin syndrome. *Neurology*, 34: 1597–1600. DOI: 10.1212/wnl.34.12.1597.
- Huang Y.S., Lin Y.H., Guillemainault C. (2009) Polysomnography in Kleine — Levin syndrome. *Neurology*, 70: 795–801. DOI: 10.1212/01.wnl.0000304133.00875.2b.
- Engström M. (2013) *Neuroimaging of Sleep and Sleep Disorders*. Cambridge University Press, pp. 240–245. doi.org/10.1017/CBO9781139088268.032.
- Arnulf I., Lin L., Gadoth N. et al. (2008) Kleine — Levin Syndrome: A Systematic Study of 108 Patients. *Ann. Neurol.*, 63: 482–492. doi: 10.1002/ana.21333.
- Bruni O. (2023) Approach to a sleepy child: Diagnosis and treatment of excessive daytime sleepiness in children and adolescents. *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, 42: 97–109. doi: 10.1016/j.ejpn.2022.12.009.
- Al Suwayri S.M., BaHammam A.S. (2017) The «known unknowns» of Kleine — Levin syndrome: a review and future prospects. *Sleep Med. Clin.*, 12(3): 345–358. doi: 10.1016/j.jsmc.2017.03.012.
- Léotard A., Groos E., Chaumereuil Ch., Peter-Derex L. (2018) IV steroids during long episodes of Kleine-Levin syndrome. *Neurology*, 90(17): e1488–e1492. doi: 10.1212/WNL.0000000000005349.

A clinical case of Kleine — Levin syndrome: what to do?

M.Ya. Orel, T.I. Ilyash

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract. The actual clinical observation of a case of Kleine — Levin syndrome in a young man is presented. The course of the disease, clinical symptoms, diagnostic measures and treatment tactics are described in detail.

Key words: Kleine — Levin syndrome, patient, diagnosis, treatment.

Information about the authors:

Orel Maria Ya. — intern at the Department of Neurology of the O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine. E-mail: mariya2000x@gmail.com
Ilyash Tetyana I. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Neurology Department of the O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine. E-mail: illyash.neurology@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 10.10.2023

Прийнято до друку/Accepted: 13.11.2023