

## Síndrome de Kleine-Levin: diagnóstico diferencial en los síndromes encefalíticos recurrentes del adolescente

Anna Duat-Rodríguez, Inmaculada Martínez-Albaladejo, Isabel Pérez-Sebastián, Verónica Cantarín-Extremera, Antonio Hedrera-Fernández, Juan José García-Peñas

**Introducción.** El síndrome de Kleine-Levin es una enfermedad rara de causa desconocida que se caracteriza por episodios recurrentes autolimitados de hipersomnia acompañados de alteración cognitiva y conductual. Entre los episodios, los pacientes tienen un patrón de sueño y cognitivo normal.

**Casos clínicos.** Se presentan tres pacientes de 14 años, dos chicos y una chica. Comenzaron tras un desencadenante (vacuna, una infección respiratoria por influenza B; en el caso de la chica, coincidían con la menstruación). En el episodio agudo mostraban tendencia al sueño y en vigilia destacaba bradipsiquia, inquietud motora y gran labilidad emocional, con tendencia al llanto y necesidad de la presencia de los familiares. Presentaron una duración aproximada de 10-15 días y periodicidad mensual, y se mostraron asintomáticos entre los episodios. Los tres pacientes fueron valorados por pediatras, diagnosticados y tratados de encefalitis autoinmune. Sólo uno cumplía la tríada típica de hipersomnia, hiperfagia e hipersexualidad, pero ninguno de los tres datos se había recogido en la historia clínica inicial y la familia sólo lo refería tras una anamnesis dirigida.

**Conclusiones.** En el síndrome de Kleine-Levin, los síntomas neurológicos durante el cuadro agudo son aún más frecuentes que los psiquiátricos. La tendencia al sueño y el hecho de que durante la vigilia no estén asintomáticos y se muestren lentos, apáticos, lábiles e irascibles, sitúa en primer lugar la sospecha de síndrome encefalítico. Debemos tener presente esta entidad en encefalitis recurrentes de etiología no filiada.

**Palabras clave.** Diagnóstico diferencial. Encefalitis. Hipersexualidad. Hipersomnia. Síndrome de Kleine-Levin. Trastornos del sueño.

### Introducción

El síndrome de Kleine-Levin es una rara enfermedad de causa desconocida que se caracteriza por episodios recurrentes autolimitados de hipersomnia acompañados de alteración cognitiva y conductual. La periodicidad y duración de los episodios es variable y, entre los episodios, los pacientes tienen un patrón de sueño y cognitivo normal [1]. Suele comenzar en la adolescencia y generalmente los primeros episodios son valorados por pediatras, por lo que consideramos que el conocimiento de esta entidad puede llevar a un diagnóstico de sospecha precoz tras descartarse otras entidades.

Nuestro objetivo es dar a conocer las características clínicas del inicio de esta entidad y que sea incluida en el diagnóstico diferencial en casos de síndromes encefalíticos.

### Casos clínicos

#### Caso 1

Niña de 14 años, que consultó por un cuadro pro-

gresivo de bradilalia y somnolencia que alternaba con períodos de irritabilidad, inquietud motora y llanto inconsolable de 48 horas de evolución. Previo al inicio del cuadro presentó cefalea con sensación 'rara' en las piernas y mareo. No se referían antecedentes familiares o personales de interés, ni clínica infecciosa, ni traumatismo previo, ni ingesta de medicación o tóxicos. En la exploración destacaba una marcada somnolencia, y en vigilia presentaba bradipsiquia y bradilalia, e impresionaba el ánimo bajo con escasa colaboración. El resto de la exploración neurológica no mostraba alteraciones. Todas las pruebas complementarias realizadas y referidas en la tabla I fueron normales, salvo el electroencefalograma, que mostró un registro muy alterado, con una actividad bioeléctrica cerebral globalmente lentificada. Ante la sospecha de un síndrome encefalítico se inició tratamiento con aciclovir intravenoso hasta la negatividad de los virus neurotrofos e inmunoglobulina intravenosa y metilprednisolona ante la sospecha de origen autoinmune. Puntualmente precisó loracepam para el manejo de los episodios de irritabilidad. En los días posteriores se produjo una mejoría paulatina, con recuperación completa en un total de 15 días desde su inicio.

Sección de Neuropediatría; Hospital Universitario Niño Jesús; Madrid (A. Duat-Rodríguez, I. Martínez-Albaladejo, I. Pérez-Sebastián, V. Cantarín-Extremera, J.J. García-Peñas). Unidad de Neuropediatría; Hospital Universitario Río Hortega; Valladolid, España (A. Hedrera-Fernández)

#### Correspondencia:

Dra. Anna Duat Rodríguez.  
Sección de Neuropediatría.  
Hospital Universitario Niño Jesús.  
Avda. Menéndez Pelayo, 65.  
E-28009 Madrid.

#### E-mail:

anna.duat@salud.madrid.com

Aceptado tras revisión externa:  
08.02.17.

#### Cómo citar este artículo:

Duat-Rodríguez A, Martínez-Albaladejo I, Pérez-Sebastián I, Cantarín-Extremera V, Hedrera-Fernández A, García-Peñas JJ. Síndrome de Kleine-Levin: diagnóstico diferencial en los síndromes encefalíticos recurrentes del adolescente. Rev Neurol 2017; 64: 313-8.

© 2017 Revista de Neurología

Un mes después, tras un período asintomático, inició de nuevo un cuadro clínico de similares características. Se repitieron las pruebas complementarias con idéntico resultado, y el tratamiento con inmunoglobulinas y corticoides. Durante su estancia se constató que dormía una media de 16 horas al día con una gran voracidad por la comida, que rehistóriando a la familia, ya presentaba en el anterior episodio. Además, al preguntar de forma dirigida, se refería que ambos episodios se iniciaban en los 3-4 días previos al inicio de la menstruación. Se diagnosticó un síndrome de hipersomnia recurrente de tipo Kleine-Levin en su variante asociada al ciclo menstrual. Tras un período asintomático presentó un tercer episodio igual a los descritos en el siguiente mes y se inició tratamiento profiláctico con anticonceptivos orales. Entre los episodios estaba asintomática, y presentaba insomnio de conciliación los primeros días tras finalizar la clínica. Su evolución ha sido favorable y en los siguientes seis meses no ha presentado nuevos episodios, aunque en dos ocasiones con la menstruación ha referido sentirse más lenta sin llegar a manifestar toda la clínica.

### Caso 2

Niño de 14 años que consultó porque a las 48 horas de un cuadro febril autolimitado con síntomas catarrales comenzó de manera brusca con cambio de comportamiento, tendencia al sueño y anorexia, y respondió de manera incoherente a algunas preguntas. Estaba emocionalmente muy lábil, repetía 'mamá, mamá, te quiero mucho.' No destacaban antecedentes personales y familiares de interés, salvo migrañas en la rama materna. En la exploración se mostraba desorientado, con escasa colaboración, y alternaba inquietud motriz y tendencia al llanto. Todas las pruebas resultaron normales (Tabla I), salvo virus de la influenza B en el exudado faríngeo positivo y una leve lentificación difusa, sin evidenciar anomalías epileptiformes en el electroencefalograma. Inicialmente recibió aciclovir por sospecha de encefalitis herpética y un ciclo de metilprednisolona ante un posible origen autoinmune. Mejoró a partir del séptimo día con normalización completa a los 15 días. Un mes después, sin cuadro infeccioso previo, comenzó de manera brusca con trastorno de comportamiento, tendencia al sueño y anorexia. Se repitieron las pruebas complementarias, y todas fueron normales. Se realizó evaluación y seguimiento en psiquiatría. Al sexto día del episodio se administró placebo, y el paciente mejoró progresivamente en unos 2-3 días con insomnio de conciliación que precisó loracepam en el momento del

alta. Al mes siguiente ingresó en nuestro centro por un episodio similar. Tras una anamnesis dirigida, se refería una hipersomnia llamativa en el inicio de los episodios y se sospechó un síndrome de Kleine-Levin. Se inició tratamiento profiláctico con ácido valproico, se mantuvo asintomático tres meses, y de nuevo presentó un episodio más leve en intensidad y duración.

### Caso 3

Niño de 14 años que, tras la vacuna de difteria y tétanos, padeció un cuadro febril autolimitado y 48 horas después tenía cansancio generalizado, llegando a dormir hasta 20 horas al día. En los períodos de vigilia estaba raro, con escaso apetito, excesivamente cariñoso con los más cercanos, más sensible, y con ideas repetitivas y miedos que antes no tenía. Tras una semana de evolución, la hipersomnia ya no era llamativa, pero ingresó al iniciar síntomas delirantes (refería que eran alienígenas o animales). No presentaba antecedentes familiares y personales de interés y tenía una exploración neurológica normal. La duración total aproximada fue de 10-15 días con pruebas complementarias normales, salvo enlentecimiento generalizado del electroencefalograma (Tabla I). Ante la sospecha de una encefalitis autoinmune se instauró tratamiento con corticoides e inmunoglobulinas. A los 15 días del inicio del cuadro estaba asintomático. Presentó un nuevo episodio aproximadamente al mes del inicio, y se valoró la posibilidad de que se tratara de una psicosis por corticoide. Cuando acudió a nuestro centro habían pasado seis meses desde el inicio y había presentado seis episodios de unos 10 días de duración con intervalos asintomáticos. Estuvo en seguimiento por el servicio de psiquiatría. Sus cuadros recurrentes eran de similares características a los del primero, pero sin síntomas delirantes, y ya no cursaban con anorexia, sino que se despertaba para comer de forma compulsiva. Presentaba erecciones y conductas autoestimulantes. Entre los episodios estaba totalmente asintomático. Se mostraba preocupado y era capaz de reconocer el comienzo del cuadro por el cansancio. Al finalizar recordaba los episodios de manera muy confusa, que describía como estar en un sueño. Tanto la hipersomnia como la hiperfagia y la hipersexualidad han sido referidas tras una anamnesis dirigida. Se le diagnosticó un síndrome de hipersomnia recurrente de tipo Kleine-Levin, y se inició tratamiento profiláctico con ácido valproico. En los dos meses posteriores presentó otros dos episodios, pero de menor duración e intensidad.

**Tabla I.** Datos clínicos y pruebas complementarias de los tres casos.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
	Menstruación	Influenza B	Vacuna DT
Desencadenante en el primer episodio			
Número de episodios en el primer semestre	3	4	6
Asintomáticos entre los episodios	Sí	Sí	Sí
Hipersomnia de unas 20 horas/día	Sí	Sí	Sí
Hiperfagia	Sí	No	Sí
Anorexia	No	Sí	No
Hipersexualidad	No	No	Sí
Tríada típica (hipersomnia, hiperfagia, hipersexualidad)	No	No	Sí
Apatía	Sí	Sí	Sí
Bradipsiquia	Sí	No	No
Irascibilidad	Sí	Sí	Sí
Gran labilidad emocional	Sí	Sí	Sí
Síntomas autonómicos, como cefalea, fotofobia, fonofobia o sudoración	Sólo en el episodio 1	No	No
Ansiedad de separación de sus familiares más allegados	Leve	Sí	Sí
Síntomas delirantes con alucinaciones	No	No	Sí
Reconocimiento del inicio del episodio	Sí	Sí	Sí
Alteración de la percepción (poco definida, se sienten raros como en un sueño)	Sí	Sí	Sí
Insomnio al finalizar los primeros días tras el episodio	Sí	Sí	No
Hemograma, función hepática, renal, iones	Normal	Normal	Normal
Amonio, láctico, homocisteína	Normal	Normal	Normal
Inmunoglobulinas, hormonas tiroideas, anti-TPO, marcadores de enfermedad celiaca, complemento, ASLO, anti-Ro, anti-La, anti-SM, anti-Jo	Normal	Normal	Normal
Aminoácidos en la sangre y la orina, ácidos orgánicos y orótico en la orina	Normal	Normal	Normal
HLA-DQB1*02	Normal	Normal	Positivo
Test de Hoesch en la orina (porfirias)	Normal	Normal	Normal
Tóxicos en la orina	Normal	Normal	Normal
LCR: citoquímica de láctico y cultivo	Normal	Normal	Normal
PCR en el LCR: enterovirus, herpes de tipo 1 y 2, varicela zóster, citomegalovirus, Epstein-Barr	Normal	Normal	Normal
LCR: anticuerpos antineuronales anti-NMDA LGI1, Caspr2, GABAA, GABAB, mGluR5	Normal	Normal	Normal
LCR: anticuerpos IgG-NMO/AQP-4 e IgG-MOG	No realizado	Normal	No realizado
Estudio de la barrera hematoencefálica	Normal	Normal	Normal
Electroencefalograma en el primer episodio (primeras 48 horas)	Enlentecido	Enlentecido	Enlentecido
Electroencefalograma entre los episodios	Normal	Normal	Normal
Electroencefalograma en los episodios posteriores	Enlentecido	Normal	Enlentecido
Neuroimagen: resonancia magnética craneal	Normal	Normal	Normal
Estudio de hipocretinas (LCR y suero)	No realizado	Normal	No realizado
Estudio de neurotransmisores en el LCR	No realizado	Normal	No realizado
Influenza B en exudado faríngeo	No realizado	Positivo	Negativo

DT: difteria y tétanos; LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

**Tabla II.** Criterios de síndrome de hipersomnias recurrentes de tipo Kleine-Levin (según la clasificación internacional de los trastornos del sueño revisada en 2014) [2]. Se deben cumplir todos los criterios.

- A. Al menos dos episodios de hipersomnias que duran entre dos días y cinco semanas
- B. Los episodios ocurren con una frecuencia de al menos uno cada 18 meses, pero habitualmente aparecen varios episodios al año
- C. Entre los episodios, el paciente tiene un estado de alerta normal, buen funcionamiento cognitivo conductivo y humor
- D. Durante los episodios debe manifestar al menos uno de los siguientes:
  1. Disfunción cognitiva
  2. Alteración de la percepción (desrealización)
  3. Alteración de la conducta alimentaria (anorexia o hiperfagia)
  4. Comportamiento desinhibido (hipersexualidad)
- E. La somnolencia diurna y los signos relacionados no se explican mejor por otro trastorno del sueño, enfermedad médica, metabólica, neurológica o psiquiátrica, o por el uso de drogas o medicamentos

Los tres pacientes cumplen todos los criterios diagnósticos de la clasificación internacional de los trastornos del sueño de síndrome de hipersomnias recurrentes de tipo Kleine-Levin [2] (Tabla II).

## Discusión

El síndrome de Kleine-Levin se caracteriza por episodios autolimitados de hipersomnias, acompañados de alteración cognitiva y conductiva que se repiten periódicamente, y los pacientes están asintomáticos en los períodos intercríticos. Se trata de un síndrome raro, con una frecuencia de 1-5 casos por millón y predominio en el sexo masculino [1,3].

Su etiología se desconoce. Aunque inicialmente se relacionó con HLA-DQB1\*02 [4] y está descrita su presencia en todos los miembros de algunos casos familiares [5], en estudios posteriores se observó que sólo estaba presente en un 18% de pacientes [3,6]. En la mayoría de casos, el primer episodio se produce tras un factor desencadenante. En la cohorte de Huang et al, hasta un 96,6% se produce tras infecciones respiratorias [7], pero también se ha descrito tras la ingesta de alcohol, la privación de sueño, traumatismos y anestesia [8,9]. No hemos encontrado ningún otro caso tras la vacuna DT, como en el caso 3, pero hay descrito uno tras la vacuna del meningococo, que desencadena a su vez una púrpura trombocitopénica, un síndrome de Kleine-Levin y otros tres casos sin especificar [10,11].

Durante el episodio agudo duermen unas 15-20 horas. En ocasiones pueden mostrarse agresivos, especialmente cuando se les impide el descanso [12].

Además, es característico que durante los tiempos en que permanecen en vigilia no estén asintomáticos, y muestren alteraciones cognitivas y de la percepción en todos los casos [6,12]. La mayoría refiere estar como en un sueño, con sentimientos de desrealización de los sentidos [12]. Tienen un comportamiento extraño. Se muestran apáticos, confusos, irascibles, con gran labilidad emocional y con ansiedad de separación de sus familiares más allegados. Sus tiempos de vigilia no incluyen actividades de ocio propias de su edad, como teléfonos móviles, tabletas, etc. [3]. Algunos pacientes presentan síntomas autonómicos, como cefalea, foto o fonofobia o sudoración. Con menor frecuencia (< 30%) pueden presentar síntomas delirantes con alucinaciones durante breves períodos, que ceden espontáneamente al remitir el episodio agudo [12]. Cuando el episodio termina, generalmente con una duración de unos 10 días, vuelven a la normalidad y están totalmente asintomáticos. Los primeros días tras la finalización pueden sufrir insomnio y amnesia parcial, aunque pueden recordar fragmentos o preguntar a los familiares si vivieron determinados eventos producidos durante el inicio o en los últimos días y que recuerdan vagamente. La mayoría muestra preocupación por lo que le ha ocurrido y pregunta si le volverá a ocurrir. Se han descrito casos de ansiedad [3] por este motivo. Pueden reconocer el inicio del episodio si ya han presentado otros, referir que se sienten raros y la familia observar que están menos habladores, con cierto entumecimiento cognitivo y cansados. El cuadro se instaurará en las horas posteriores de forma paulatina.

El diagnóstico diferencial tradicionalmente incluye principalmente patología psiquiátrica. Sin embargo, la mayoría de los pacientes son valorados por pediatras o neuropediatras en sus primeros episodios [7], dado que comienzan en la adolescencia y los síntomas neurológicos durante el cuadro agudo son más frecuentes que los psiquiátricos [12]. La hipersomnias se refiere en la anamnesis como tendencia al sueño o somnolencia, y sitúa en primer lugar la sospecha de encefalitis. Es la alteración cognitiva que presentan estos adolescentes durante la vigilia lo que suele llamar la atención de las familias y por lo que suelen consultar, incluso aún más que la hipersomnias. Se muestran lentos, confusos, irascibles y apáticos. Por eso, tras descartar consumo de alcohol y otros tóxicos, suele realizarse una neuroimagen, que resulta normal, y realizar una punción lumbar ante la sospecha de encefalitis. Los tres casos que presentamos fueron valorados en el inicio en tres centros distintos, pero todos se diagnosticaron y trataron por probable encefalitis. Dada la

clínica y los parámetros normales del análisis del líquido cefalorraquídeo y la negatividad de las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa para virus del herpes, junto con la falta de fiebre en todos, se sugirió una etiología autoinmune. Por ello, los tres casos recibieron terapia con corticoides y en dos de ellos se asociaron inmunoglobulinas. Al tratarse de cuadros agudos recurrentes, pero autolimitados, se valoró la posibilidad de que mejoraran con dicho tratamiento y la recaída ocurriera al suspender o disminuir el corticoide, por lo cual en el segundo episodio se repitió dicha pauta en los casos 1 y 3. Sin embargo, en el caso 2 se administró placebo, y se produjo igualmente la autolimitación del cuadro con una duración similar.

Es adecuado inicialmente pensar y descartar estas y otras entidades (Tabla III). Además, el diagnóstico del síndrome de Kleine-Levin se realiza por criterios clínicos que exigen al menos la presencia de dos episodios en 18 meses y haber descartado que los síntomas se deban a otras entidades [2]. Algunos autores consideran una variante cuando se produce asociado al síndrome menstrual [8]. A pesar de haberse encontrado alteraciones en la neuroimagen funcional [13,14] y una orexina A (hipocretina 1) en el límite bajo en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes durante los episodios [15], no existe actualmente una prueba diagnóstica.

Aunque su frecuencia es escasa, es muy importante tener presente esta entidad en adolescentes con encefalitis recurrentes sin diagnóstico etiológico. En muchos casos se les va a realizar seguimiento en unidades de psiquiatría a pesar de no haber llegado a un diagnóstico de síndrome de Kleine-Levin, dada la normalidad de las pruebas complementarias y la recurrencia de los episodios [3,16].

Todos los pacientes presentan hipersomnia [3,12], aunque la tríada típica de hipersomnia, hiperfagia e hipersexualidad la presentan menos del 45% de los pacientes [3,12] y tiende a disminuir en episodios posteriores [3]. La hipersomnia es más marcada en el inicio del cuadro, pero posteriormente puede predominar la patología psiquiátrica, como en el caso 2. La hiperfagia y la hipersexualidad no tienen por qué estar presentes. La hiperfagia se presenta en menos del 66% de pacientes [12], quienes comen de forma compulsiva con rapidez y se vuelven a dormir posteriormente. Hasta un 34% presenta hiporexia, como el caso 2. En cuanto a la hipersexualidad, sólo la presentan el 39% [3], es más frecuente en varones y no siempre la refieren espontáneamente los familiares. Así pues, el hecho de que la hipersexualidad y la hiperfagia no tengan por qué presentarse en todos los pacientes complica aún más el diagnóstico

**Tabla III.** Diagnóstico diferencial [1,3].

Intoxicaciones: alcohol, drogas, fármacos
Enfermedades metabólicas: hiperamoniemia, porfiria aguda intermitente, trastornos de los neurotransmisores
Encefalitis y meningoencefalitis infecciosas: enfermedad de Lyme, virus herpes
Encefalitis de origen autoinmune
Epilepsia: crisis parciales del lóbulo temporal
Migraña con aura de troncoencéfalo
Otros trastornos del sueño: narcolepsia, hipersomnia idiopática...
Lesiones temporales o frontotemporales: síndrome de Klüver-Bucy, tumores, inflamación, infarto, hematoma...
Patología psiquiátrica: depresión, psicosis, trastorno bipolar...

diferencial. En ocasiones, como ocurrió en los casos presentados, la clínica es característica y se observan casi todos los síntomas, fundamentalmente en los primeros episodios, pero no están recogidos en la anamnesis y es tras la sospecha clínica con una anamnesis dirigida cuando son informados a pesar de estar presentes desde el inicio.

Se refiere un curso benigno, dado que tiende a remitir con la edad. Sin embargo, la duración media de la enfermedad es de unos  $13 \pm 4$  años [8] y a largo plazo se han descrito déficits cognitivos que afectan a la velocidad de procesamiento, el razonamiento lógico o la memoria verbal [17]. Se consideran factores de mal pronóstico el sexo masculino, el inicio antes de los 12 años o después de los 20, la presencia de hipersexualidad durante los episodios o la asociación con una patología psiquiátrica comórbida [1]. Los pacientes mayores de 20 años tienen menos tendencia a la remisión de los episodios [12], y los más jóvenes, un mayor número de episodios [12]. Los episodios asociados a la menstruación se consideran una variante, que suele responder a tratamiento anticonceptivo hormonal, con un mejor pronóstico [1].

No existe tratamiento curativo. Se han usado distintos fármacos [18] como profilaxis. Entre los antiépilépticos, el ácido valproico es el que se ha asociado a un mayor número de éxitos. Pero, en la actualidad, el litio es la única terapia que ha demostrado una disminución del número de episodios [19].

Aunque el síndrome de Kleine-Levin es raro, en los episodios agudos se acudirá al pediatra, por lo cual debemos conocer esta entidad e incluirla en nuestro diagnóstico diferencial para realizar desde

el inicio una buena orientación del cuadro clínico. Datos característicos de esta entidad estaban presentes ya en los primeros episodios, pero no habían sido preguntados a la familia o se les había restado importancia, por lo cual no se incluyeron en la historia clínica. Dado que el diagnóstico se establece por criterios clínicos, nos parece de gran importancia conocer y tener presente esta enfermedad, principalmente en los casos de encefalitis recurrentes de etiología no filiada con períodos asintomáticos entre ellas. Aunque no tenga tratamiento curativo, el diagnóstico precoz permite iniciar un fármaco para la profilaxis de los episodios y, sobre todo, evitar un gran número de pruebas complementarias en posteriores episodios o que sean considerados de otra patología psiquiátrica.

### Bibliografía

1. Arnulf I, Rico TJ, Mignot E. Diagnosis, disease course, and management of patients with Kleine-Levin syndrome. *Lancet Neurol* 2012; 11: 918-28.
2. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual, third edition. Westchester: AASM; 2014.
3. Lavault S, Golmard JL, Groos E, Brion A, Dauvilliers Y, Lecendreux M, et al. Kleine-Levin syndrome in 120 patients: differential diagnosis and long episodes. *Ann Neurol* 2015; 77: 529-40.
4. Dauvilliers Y, Mayer G, Lecendreux M, Neidhart E, Peraíta-Adrados R, Sonka K, et al. Kleine-Levin syndrome: an autoimmune hypothesis based on clinical and genetic analyses. *Neurology* 2002; 59: 1739-45.
5. BaHamam AS, GadElRab MO, Owais SM, Alswat K, Hamam KD. Clinical characteristics and HLA typing of a family with Kleine-Levin syndrome. *Sleep Med* 2008; 9: 575-8.
6. Arnulf I, Lin L, Gadoth N, File J, Lecendreux M, Franco P, et al. Kleine-Levin syndrome: a systematic study of 108 patients. *Ann Neurol* 2008; 63: 482-93.
7. Huang YS, Guilleminault C, Lin KL, Hwang FM, Liu FY, Kung YP. Relationship between Kleine-Levin syndrome and upper respiratory infection in Taiwan. *Sleep* 2012; 35: 123-9.
8. Arnulf I, Zeitzer JM, File J, Farber N, Mignot E. Kleine-Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in the literature. *Brain* 2005; 128: 2763-76.
9. Pike M, Stores G. Kleine-Levin syndrome: a cause of diagnostic confusion. *Arch Dis Child* 1994; 71: 355-7.
10. Amirifard H, Barzkar F, Fazeli SA, Hashemi SM. An unusual occurrence of Kleine-Levin syndrome in a man with refractory immune thrombocytopenic purpura: a case report. *J Med Case Rep* 2015; 9: 76.
11. Billiard M, Jaussent I, Dauvilliers Y, Besset A. Recurrent hypersomnia: a review of 339 cases. *Sleep Med Rev* 2011; 15: 247-57.
12. Arnulf I. Kleine-Levin syndrome. *Sleep Med Clin* 2015; 10: 151-61.
13. Kas A, Lavault S, Habert MO, Arnulf I. Feeling unreal: a functional imaging study in patients with Kleine-Levin syndrome. *Brain* 2014; 137: 2077-87.
14. Engstrom M, Karlsson T, Landtblom AM. Thalamic activation in the Kleine-Levin syndrome. *Sleep* 2014; 37: 379-86.
15. Wang JY, Han F, Dong SX, Li J, An P, Zhang XZ, et al. Cerebrospinal fluid orexin A levels and autonomic function in Kleine-Levin syndrome. *Sleep* 2016; 39: 855-60.
16. Iqbal M, Prasad M, Ritey C. Recurrent encephalopathy? No, I'm a sleeping beauty! *J Pediatr Neurosci* 2014; 9: 82-4.
17. Uguccioni G, Lavault S, Chaumereuil C, Golmard JL, Gagnon JF, Arnulf I. Long-term cognitive impairment in Kleine-Levin syndrome. *Sleep* 2016; 39: 429-38.
18. De Oliveira MM, Conti C, Prado GF. Pharmacological treatment for Kleine-Levin syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 5: CD006685.
19. Leu-Semenescu S, Le Corvec T, Groos E, Lavault S, Golmard JL, Arnulf I. Lithium therapy in Kleine-Levin syndrome: an open-label, controlled study in 130 patients. *Neurology* 2015; 85: 1655-62.

### Kleine-Levin syndrome: differential diagnosis in recurrent encephalitic syndromes in adolescence

**Introduction.** The Kleine-Levin syndrome is a rare disease of unknown origin characterized by recurrent and self-limited episodes of hypersomnia that are also accompanied by a cognitive and behavioral dysfunction. Patients present normal sleeping and behavior patterns between episodes.

**Case reports.** We present three patients who are 14 years old: two boys and one girl. They started having the episodes after a predisposing factor (vaccine, influenza B and menstruation). During the episode they presented hypersomnolence and while wakefulness they were bradipsychic, in motor restlessness and with emotional lability. They also presented a tendency towards crying and claimed the presence of relatives constantly. The episodes lasted between 10 and 15 days and they appeared monthly, being asymptomatic between episodes. All three patients were attended initially by pediatricians, diagnosed and treated as autoimmune encephalitis. Only one of our cases had the three typical symptoms of hypersomnia, hyperphagia and hypersexuality. However, none of the three had been asked initially and the family only referred to it after the directed anamnesis.

**Conclusions.** The Kleine-Levin syndrome presents neurologic symptoms initially more frequently than psychiatric ones. Hypersomnia and behavioural disturbances during wakefulness, bradypsychia, apathia and emotional lability make us suspect that it could be an encephalitis process. We should be aware of this entity if we face a patient with recurrent encephalitis of unknown origin.

**Key words.** Differential diagnosis. Encephalitis. Hypersexuality. Hypersomnia. Kleine-Levin syndrome. Sleep disorder.