

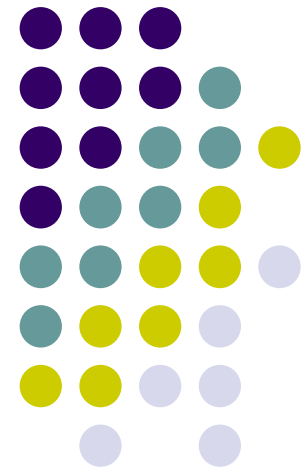
Narcolepsia

A. Escartin

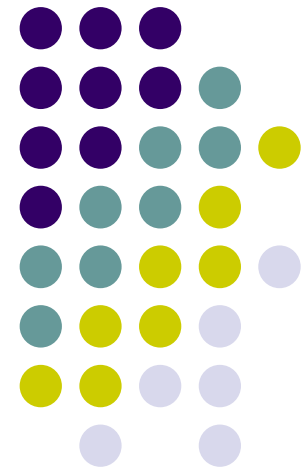
Neurología.

Hospital de la Santa
Creu i Sant Pau.

Universitat Autònoma
Barcelona.



Enfermedad neurológica crónica
caracterizada por una excesiva
somnolencia diurna, cataplejía, y
frecuentemente alucinaciones
hipnagógicas y parálisis del sueño.



Narcolepsia



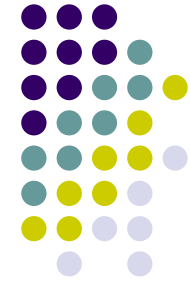
- Somnolencia diurna 100%
- Cataplejia 70%
- Parálisis del sueño 30-50%
- Alucinaciones hipnagógicas 20-40%

- Los 4 síntomas 11-14%

Narcolepsy: signs, symptoms, differential diagnosis, and management. P. M. Green.

Arch Fam Med. 1998;7:472-478.

Historia



Caffé	1862	Enfermedad del sueño
Fout	1866	Hipnolepsia
Westphal	1877	Primera descripción en literatura médica
Gelineau	1880	Narcolepsia
Loewenfeld	1902	Cataplejia
Wilson	1928	Parálisis sueño
Prinzmetal	1935	Primer uso de anfetaminas como tratamiento de la narcolepsia
Ganado	1958	Breves periodos de sueño
Vogel	1960	Sleep onset REM periods
Richardson	1970	Test Latencias Múltiples
Honda	1983	Asociación HLA DR2
Matsuki	1992	Asociación HLA DQB1*0602
DeLecea	1998	Descripción hipocretina

A hundred years of narcolepsy research. Emmanuel Mignot. Arch Ital Biol. 2001 Apr;139 (3):207-20

Epidemiología



- Prevalencia 4-7/10.000
 - x2 prevalencia Esclerosis Múltiple
 - ½ prevalencia Enfermedad de Parkinson
- Edad inicio 11-21 años
- Ligeramente más frecuente en varones

Etiología



- **Genética**

- 1-2% de familiares de primer grado desarrollan la enfermedad (x10-40 respecto a la población general)
- deleciones *Hcrtr2* en perros Doberman
- estudios en gemelos no sugieren una influencia genética importante

- **Asociación HLA**

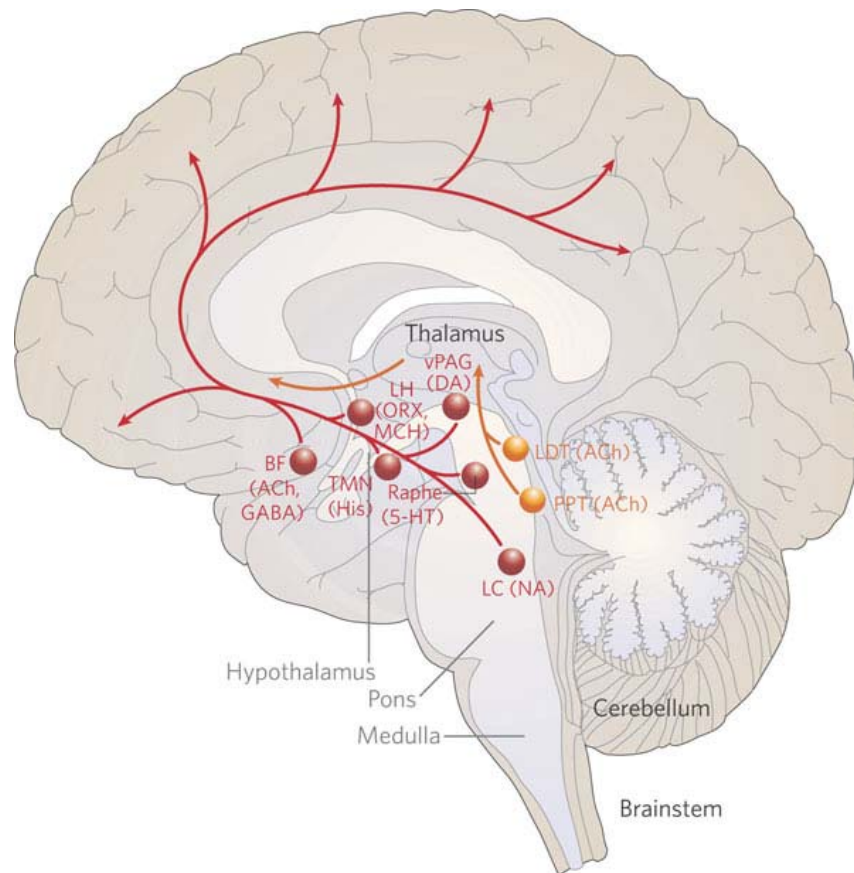
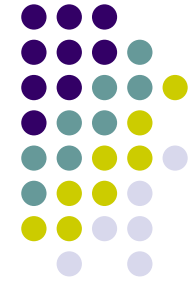
- DR2, DQB1*0602, DQA1*0102

- **Narcolepsia secundaria** (lesiones en hipotálamo posterior)

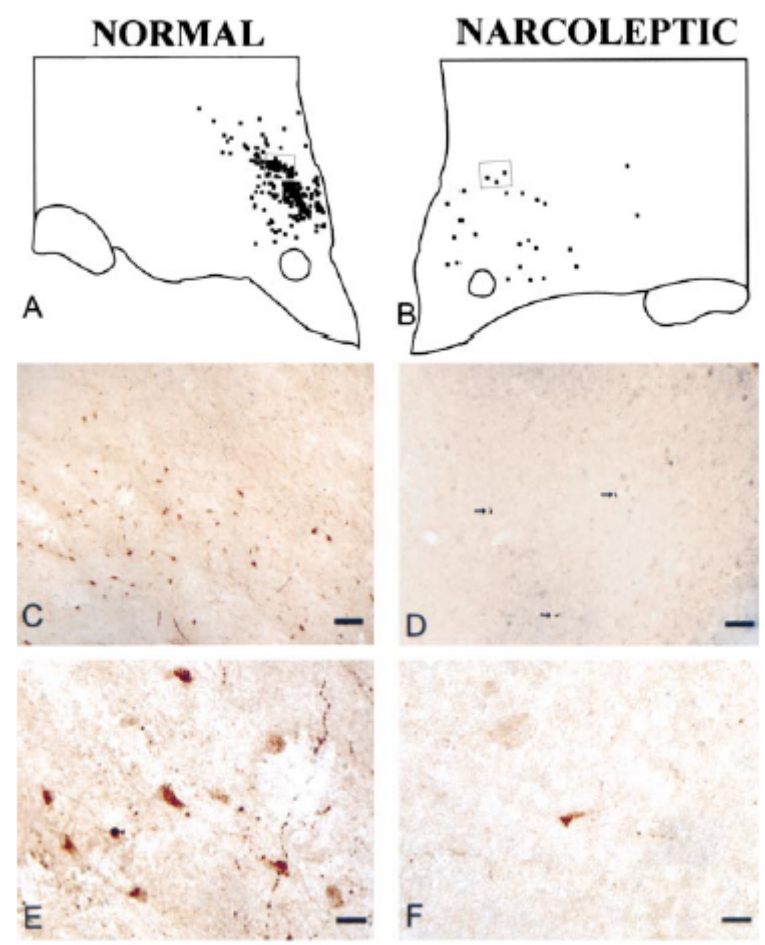
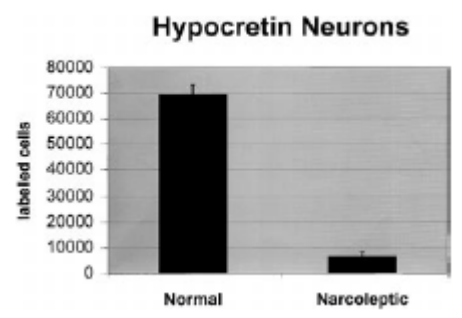
- Trauma
- Desmielinizante
- Tumor
- Encefalitis

The Neurobiology, Diagnosis,
and Treatment of Narcolepsy.
Thomas E. Scammell. Ann
Neurol 2003;53:154–166

Fisiopatogenia



- **Hipersensibilidad del sistema colinérgico muscarínico**
 - activan tálamo durante sueño REM provocando desincronía cortical
 - vías descendentes provocan la atonía
- **Defecto en la regulación monoaminérgica (5HT-rafe; NA-locus coeruleus) del sueño REM**
 - inhiben las neuronas productoras de sueño REM durante la vigilia y el sueño NREM
- **Alteración en neuronas secretoras de hipocretina en el hipotálamo lateral**
 - inhibe sueño REM y mantiene la vigilia



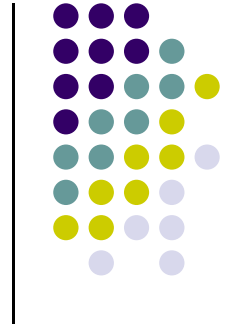
- disminución niveles hipocretina en LCR (si cataplejia)
- disminución neuronas productoras de hipocretina en estudios postmortem
- identificación mutación gen precursor hipocretina

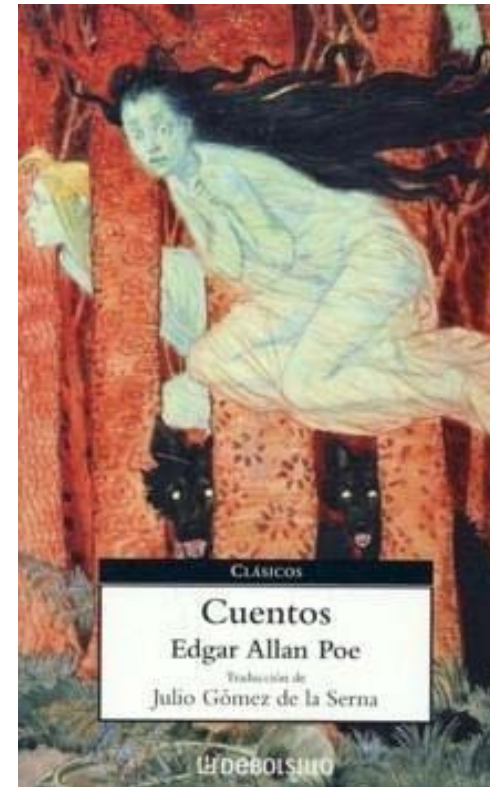
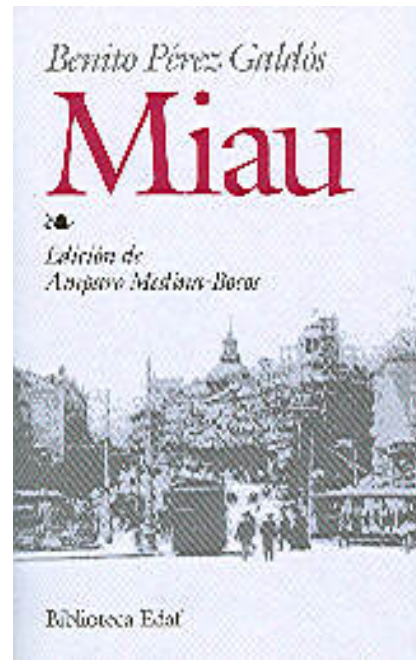
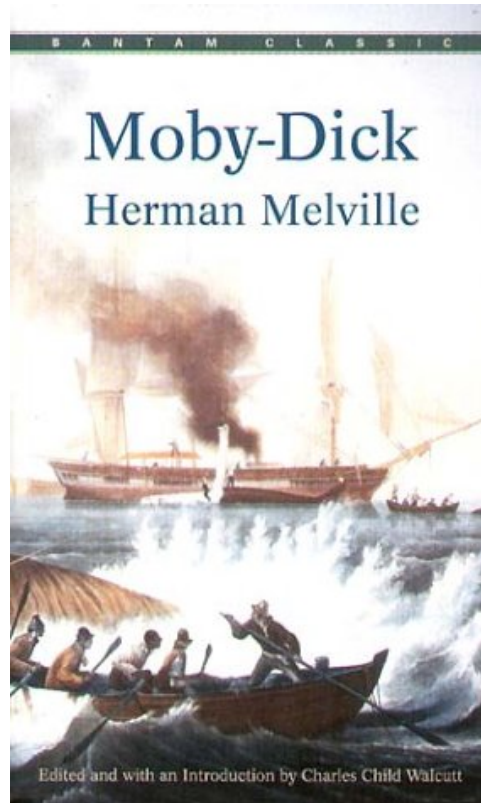
Reduced Number of Hypocretin Neurons in Human Narcolepsy. T. C. Thannickal et al. Neuron, Vol. 27, 469–474, September, 2000.

Clínica



- Excesiva somnolencia diurna (ESD)
- Alteraciones sueño REM (ASR): intrusiones del sueño REM en vigilia
 - Cataplejía
 - Parálisis del sueño
 - Alucinaciones hipnagógicas





L'ONANISME.
DISSERTATION
SUR LES MALADIES

PRODUITES

PAR LA MASTURBATION;
PAR TISSOT,

DOCTEUR ET PROFESSEUR EN MÉDECINE,
Médecin de Sa Majesté Britannique, membre de la
Société royale de Londres, de l'Académie de
Bâle, etc. etc.

NOUVELLE EDITION.



A PARIS,

Chez L. DUPRAT-DUVERGER,
Rue des Grands-Augustins, N°. 21.

1810.

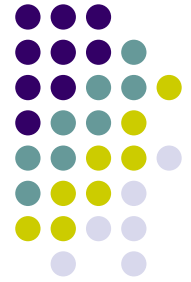


TABLE.
SECTION IV.

Moyens de l'Auteur. page 21

SECTION V.

masturbation chez les femmes 4

ARTICLE II.

LES CAUSES.

SECTION VI.

de la liqueur séminale. 5

SECTION VII.

*des circonstances qui accompa-
gnent l'émission:* 64

SECTION VIII.

*Causes de danger, particulières à la mas-
turbation.* 81

ARTICLE III.

LA CURATION.

SECTION IX.

*Moyens de guérison proposés par les autres
Médecins.* 91

DES ARTICLES. 7

SECTION X.

Pratique de l'auteur. page 114

L'air. 118

Les alimens. 122

Le sommeil. 140

Les mouvemens. 144

Les évacuations. 146

Les passions. 149

Les remèdes. 152

ARTICLE IV.

MALADIES ANALOGUES.

SECTION XI.

Les Pollutions nocturnes. 182

Digression sur les maladies occasionnées

par trop de semence. 184

SECTION XII.

Gonorrhée simple. 205

FIN DE LA TABLE.



Clínica: ESD (I)

- Somnolencia crónica con desorganización ritmo sueño/vigilia
 - Ataques de sueño
 - Microsueños
 - Latencia de sueño acortada

- Intensidad varía según momento del día
- Más problemática si inactividad
- Mejoría tras una breve siesta



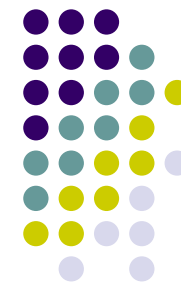
Clínica: ESD (y II)

- Otros síntomas como consecuencia de la somnolencia excesiva:
 - Conductas automáticas
 - Trastornos memoria
 - Diplopia, visión borrosa
 - Terrores
 - Ronquidos

Clínica: ASR (I)



- Cataplejía
 - Atonia brusca, de menos de 1 minuto de duración
 - Estímulos emocionales
 - Intrusión atonía REM en vigilia
 - Casi exclusivamente en narcolepsia
 - Los episodios severos provocan atonía bilateral con caídas
 - Fisiopatología: actuación excesiva de las vías motoras descendentes inhibitoras



Clínica: ASR (II)



- Parálisis del sueño
 - Imposibilidad de moverse o hablar al inicio del sueño o al despertarse
 - Puede asociarse a sensación intensa de miedo o asfixia

Clínica: ASR (y III)



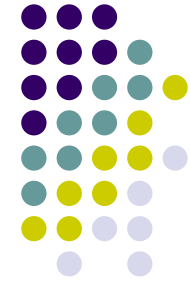
- Alucinaciones
 - Hipnagógicas
 - Hipnopómpicas
- Generalmente visuales
- Visiones de personas o animales
- No intrusiones en el pensamiento del paciente (lo diferencia de la esquizofrenia)

Diagnóstico



- Manifestaciones clínicas
- Polisomnografía nocturna
- Test latencias cortas sueño
- Hipocretina en LCR
- HLA

Criterios diagnósticos de la narcolepsia con cataplejía



- A.- Somnolencia diurna excesiva, casi diariamente durante al menos 3 meses
- B.- Antecedentes claros de cataplejía (episodios súbitos y transitorios de pérdida del tono muscular desencadenados por las emociones)
- C.- Confirmar el diagnóstico con una polisomnografía nocturna seguida de una MSLT (latencia sueño media ≤ 8 min, ≥ 2 SOREMP). Alternativamente, las concentraciones de hipocretina-1 en LCR son ≤ 110 pg/ml
- D.- La hipersomnía no puede explicarse mejor por ningún otro trastorno del sueño, médico o neurológico o uso de medicación.

Criterios diagnósticos de la narcolepsia sin cataplejía

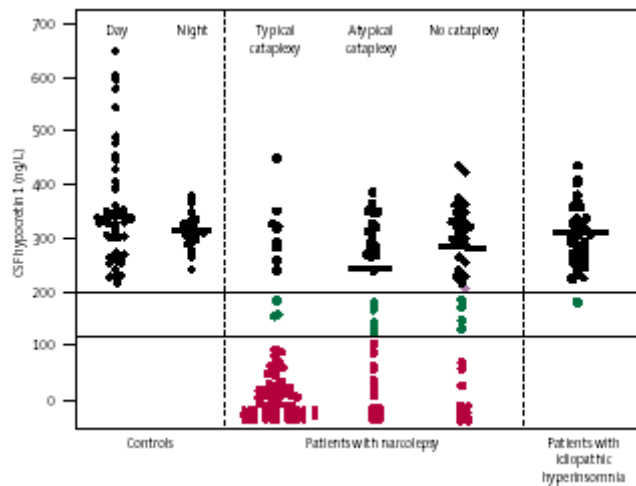


- A.- Somnolencia diurna excesiva, casi diariamente durante al menos 3 meses
- B.- No hay cataplejía típica, aunque pueden describirse episodios dudosos o atípicos
- C.- Confirmar el diagnóstico con una polisomnografía nocturna seguida de una MSLT (latencia sueño media ≤ 8 min, ≥ 2 SOREMP)
- D.- La hipersomnia no puede explicarse mejor por ningún otro trastorno del sueño, médico o neurológico o uso de medicación.

Diagnóstico



- Detección hipocretina en LCR
 - aproximadamente en el 90% de los pacientes con cataplejía no se detecta en LCR, a pesar de pocos meses de evolución
 - si no cataplejía, casi siempre niveles normales



Mignot E, Lammers G, Ripley B, et al. The role of CSF hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. Arch Neurol 2002;59:1553–1562.

Narcolepsy with cataplexy. Yves Dauvilliers, Isabelle Arnulf, Emmanuel Mignot. Lancet 2007; 369: 499–511



Diagnóstico diferencial

- SAOS
 - Episodios repetidos de apneas obstructivas durante el sueño NREM y REM, registrados en el PSG nocturno
- Hipersomnia idiopática
 - Episodios de sueño prolongados y no reparadores
 - PSG y MSLT no muestran SOREMs
 - No hay desorganización sueño REM-NREM en el registro PSG
- Movimientos periódicos
- Parálisis sueño aislada
- Epilepsia, drop attack, síncope
- Narcolepsia secundaria

Tratamiento Somnolencia



- Modafinilo
 - 200-400 mg/día
 - Inducción enzimas citocromo p450
- Metilfenidato
 - 20-40 mg/día
 - Mecanismo y efectos 2ios similar a anfetaminas
- Oxibato sódico
 - 4,5-9 gr/día
 - Potencial de abuso (?)

The Neurobiology, Diagnosis,
and Treatment of Narcolepsy.
Thomas E. Scammell. Ann
Neurol 2003;53:154–166

EFNS guidelines on managment of
narcolepsy. M. Billiard y cols. European
Journal of Neurology 2006; 13 (10):
1035-48.

Tratamiento Catapleja



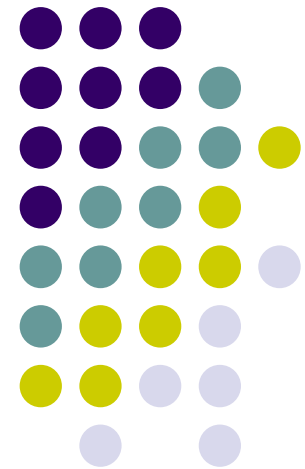
- Oxibato sódico
- Clomipramina
 - 10-150 mg/día
- Fluoxetina
 - 20-80 mg/día
- Venlafaxina
 - 75-150 mg/día

The Neurobiology, Diagnosis,
and Treatment of Narcolepsy.
Thomas E. Scammell. Ann
Neurol 2003;53:154–166

EFNS guidelines on management of
narcolepsy. M. Billiard y cols. European
Journal of Neurology 2006; 13 (10):
1035-48.

Estudio Neuropsicológico

(resultados preliminares)



Estudios previos



- Tiempos de reacción más lentos
- Variabilidad en pruebas de atención
- No se objetivan alteraciones de memoria

Rieger M, Mayer G, Gauggel S. Attention deficits in patients with narcolepsy. *Sleep* 2003; feb: 36-43.

Fulda S, Schulz H . Cognitive dysfunction in sleep disorders. *Sleep medicine reviews* 2001; Vol 5: 423-445.

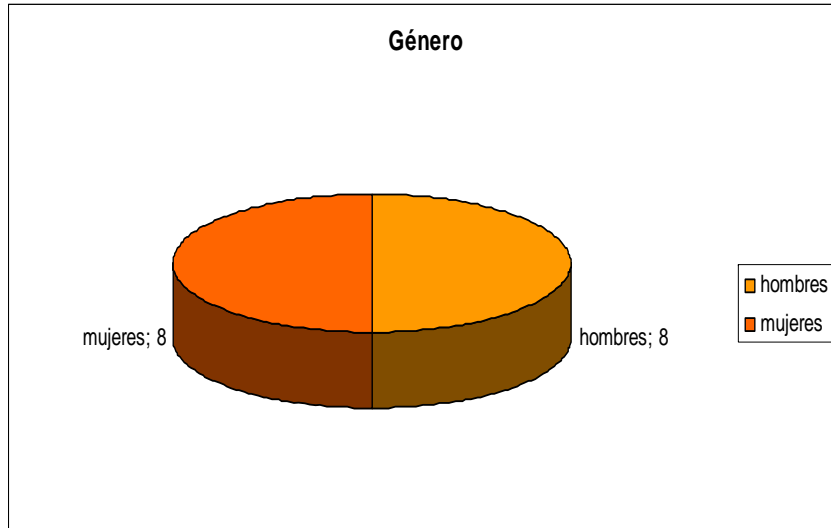
Rogers AE, Rosenberg RS. Tests of memory in narcoleptics. *Sleep* 1990; feb: 42-52.

Objetivo

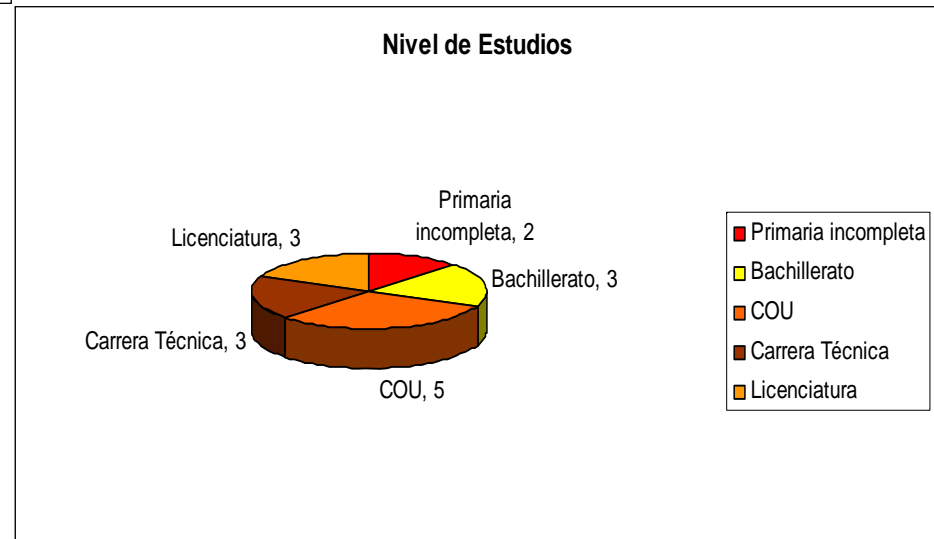


Realizar una exploración neuropsicológica con el fin de valorar las quejas de memoria que manifiestan los pacientes con Síndrome de Gelineau que acuden al Servicio.

Muestra



Edad: 41,9 +/- 14,5



Estudio neuropsicológico



- MEMORIA:
 - Visual: Figura Compleja de Rey
 - Verbal: Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey
 - Inmediata –Trabajo: Subtest de Dígitos del WAIS

Estudio neuropsicológico



- ATENCIÓN

- Mantenido: CPT
- Dividido: Test de las campanas

Estudio neuropsicológico



- FUNCIONES FRONTALES
 - Fluencia Verbal
 - Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin
 - Test de Stroop
 - Test del Trazo A y B

Estudio neuropsicológico



- OTRAS FUNCIONES
 - Velocidad de Proceso: Subtest de clave de números del WAIS.
 - Comprensión verbal: Subtest de información del WAIS.

Estudio neuropsicológico



- **DEPRESIÓN**

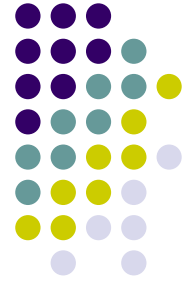
- Inventario de depresión de Beck



Resultados

Se observaron diferencias significativas en las pruebas de:

- Subtest de clave de números del WAIS
 $p=0.017$
- CPT (Respuestas correctas y omisiones)
 $p=0.036$ / $p=0.030$
- Fluencia semántica $p=0.035$
- Inventario de depresión de Beck $p=0.020$



Conclusiones

- Se confirman resultados de estudios previos que describen alteraciones de velocidad de procesamiento y atención, pero no de memoria.
- Se observaron diferencias significativas en pruebas de fluencia verbal y puntuaciones de depresión no descritas en otros estudios.