



**DOSEAMENTO DE HIPOCRETINA NO DIAGNÓSTICO DA NARCOLEPSIA –  
ACERCA DE UM CASO**

**Artigo de Revisão Bibliográfica**

Cláudia Margarida Roque dos Santos Silva

Aluna Finalista do Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina,

Universidade de Coimbra

*claudiamrssiiva@gmail.com*

Trabalho realizado sob a Orientação de:

Prof. Doutora Luísa Maria de Abreu Freire Diogo Matos

Professora Auxiliar Convidada, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Chefe de Serviço de Pediatria, Hospital Pediátrico - CHUC

E Co – Orientação de:

Dra. Núria Santos Coelho Madureira

Assistente Hospitalar de Pediatria, responsável pelo Laboratório de Sono e Ventilação,

Hospital Pediátrico - CHUC

“A mente que se abre a uma nova ideia,  
jamais volta ao seu tamanho inicial”

**ALBERT EINSTEIN**

## AGRADECIMENTOS

A realização desta dissertação de mestrado revelou-se uma oportunidade única de elevar os meus conhecimentos científicos e, sem dúvida, muito estimulou o meu desejo de querer, sempre, saber mais e fazer melhor.

Esta etapa da minha formação académica contou com importantes apoios e incentivos, sem os quais não se teria tornado uma realidade e pelos quais estou profundamente grata.

À *Professora Doutora Luísa Diogo Matos*, o meu sincero agradecimento pela sua orientação e disponibilidade, pelas opiniões e críticas que tão úteis foram para solucionar dúvidas que surgiram ao longo da realização do trabalho.

À *Dra. Núria Madureira*, pela total disponibilidade, imensa simpatia, profissionalismo, dedicação e por todos os ensinamentos que tornaram a realização deste trabalho um desafio e a sua concretização uma enorme satisfação.

Aos *Meus Amigos*, pelo companheirismo, pela força, auxílio e acima de tudo pelo entusiasmo que partilhámos durante a concretização deste trabalho.

Ao *Ricardo*, um agradecimento especial pela confiança, carinho e força em todos os momentos.

E por último, tendo consciência que sozinha nada disto teria sido possível, aos *Meus Pais e Irmã*, dirigindo-lhes um agradecimento especial por acreditarem em mim e naquilo que faço, pelo apoio incondicional, incentivo, amizade e paciência, tendo-me ajudado a superar os obstáculos que ao longo do caminho foram surgindo. A eles, dedico este trabalho.

## **RESUMO**

A narcolepsia é uma doença rara em que existe um distúrbio crónico do sistema nervoso central com desregulação do ciclo sono-vigília. Caracteriza-se por sonolência diurna excessiva, cataplexia, alucinações hipnagógicas e paralisia do sono. Em idade pediátrica o seu diagnóstico é difícil, atendendo à inespecificidade da clínica, particularmente na ausência de cataplexia.

Os exames auxiliares de diagnóstico mais frequentemente utilizados apresentam limitações, com falsos positivos e negativos, não permitindo em diversos casos obter uma certeza diagnóstica. O atraso no diagnóstico pode condicionar alterações da personalidade e do comportamento, diminuição do rendimento escolar, deterioração das relações familiares e sociais e consequente diminuição na qualidade de vida da criança.

O doseamento de hipocretina 1 no líquido cefalorraquidiano (LCR) é um exame de utilização recente, com elevada especificidade e sensibilidade para o diagnóstico de narcolepsia com cataplexia. O recurso a este exame, facultando uma certeza diagnóstica, pode permitir o tratamento precoce e evitar as complicações da doença. No entanto, por ser um método invasivo, está indicado apenas para casos específicos.

Foi efectuada uma revisão bibliográfica da etiopatogenia, manifestações clínicas em idade pediátrica e exames auxiliares de diagnóstico da narcolepsia, de forma a aferir a utilidade do doseamento da hipocretina 1 no LCR como método de diagnóstico. Como complemento prático, é apresentado o caso de um rapaz de 9 anos referenciado à consulta de patologia do sono do Hospital Pediátrico por sonolência diurna excessiva, no qual o doseamento de hipocretina 1 se revelou fundamental para o diagnóstico.

---

**PALAVRAS-CHAVE:** Narcolepsia na criança; Hipocretina; Diagnóstico.

## **ABSTRACT**

Narcolepsy is a rare chronic disorder of the central nervous system with deregulation of the sleep-wake cycle. It is characterized by excessive daytime sleepiness, cataplexy, hypnagogic hallucinations and sleep paralysis. In children, particularly in the absence of cataplexy, it can often be either misdiagnosed or undiagnosed.

The diagnostic exams used nowadays show limitations, with false positives and negatives, not allowing, in some cases, to obtain a sure diagnosis. The failure to recognize the underlying issue can lead to severe consequences such as changes in personality and behavior, inability to learn in school, deterioration of the family and social relationships and decrease in the quality of life of the child.

Determination of hypocretin 1 levels in cerebrospinal fluid (CSF) is a recent tool, with high sensitivity and specificity for the diagnosis of narcolepsy with cataplexy. It allows a definite diagnosis, ensuring early treatment and avoidance of the severe complications of this disease. However, being an invasive method, it is only suitable for specific cases.

The aim of this work is to review the current 'state of the art' regarding the etiopathogenesis of narcolepsy, clinical manifestations in childhood and diagnostic tests, in order to assess the usefulness of CSF hypocretin 1 levels evaluation as a diagnostic method. The case of a 9-year-old boy, referred to the sleep pathology specialist in Coimbra Pediatric Hospital, with a story of excessive daytime sleepiness, and in whom the determination of hypocretin 1 proved to be fundamental for the diagnosis is presented.

---

**KEY WORDS:** Narcolepsy in childhood; Hypocretin; Diagnosis.

## ÍNDICE

- Lista de Acrónimos _____	7
- Introdução _____	8
- Objectivo _____	9
- Material e métodos _____	10
- Hipocretina e etiopatogenia da narcolepsia _____	11
- Manifestações clínicas em idade pediátrica _____	15
- Diagnóstico _____	18
- Caso clínico _____	24
- Discussão _____	26
- Conclusão _____	29
- Bibliografia _____	30

## LISTA DE ACRÓNIMOS

EEG – Electroencefalograma

EPS – Estudo Poligráfico do Sono

HCRTR – Receptor da hipocretina

HLA – Antígeno leucocitário humano

IMC – Índice de Massa Corporal

LCR – Líquido Cefalorraquídeo

NC – Narcolepsia com Cataplexia

NREM – *Non-Rapid Eye Movements*

PLM – *Periodic Legs Movements*

REM – *Rapid Eye Movements*

SNC – Sistema Nervoso Central

SOREMP – *Sleep Onset REM period*

TC – Tomografia Computorizada

TLMS – Teste de Latência Múltipla do Sono

## INTRODUÇÃO

A narcolepsia é uma doença neurológica crónica, descrita pela primeira vez no século XVII por Thomas Willis como uma ‘disposição sonolenta’. Em 1877, Westphal, na Alemanha, descreveu casos de sonolência e episódios de perda de tónus muscular desencadeados por emoções fortes, associados a uma história familiar de sintomas semelhantes<sup>1,2</sup>. Cerca de três anos mais tarde, em Paris, Gélineau viria a utilizar o termo *narcolepsia* pela primeira vez e a reconhecê-la como entidade clínica específica<sup>1-4</sup>.

Trata-se de uma patologia resultante de uma desregulação do ciclo sono-vigília, com intrusão de sono de *Rapid Eye Movements* (REM) na vigília. Sabe-se hoje que a narcolepsia com cataplexia (NC) se deve à perda de neurónios hipotalâmicos produtores de hipocretina, decorrente de um provável mecanismo autoimune<sup>1</sup>.

Clinicamente, a narcolepsia caracteriza-se por sonolência diurna excessiva, episódios de cataplexia (perda súbita do tónus muscular), alucinações hipnagógicas e paralisia do sono. Esta patologia afecta pessoas aparentemente saudáveis, tendo importantes consequências pessoais e sociais<sup>5,6</sup>.

A NC tem uma prevalência de 0,02 a 0,05% na Europa, sendo superior na população japonesa (0,16%). A incidência de narcolepsia com e sem cataplexia foi estimada em cerca de 1,37 por 100000 habitantes, por ano. Relativamente à prevalência em idade pediátrica, os estudos realizados encontraram valores muito díspares. Desde 2000, foram publicados quatro estudos em populações pediátricas: dois (Minnesota, 2002 e Singapura, 2005) com idades muito variáveis e dois (Kuwait, 2001 e Europa, 2002) com idades superiores a 14 anos. As prevalências encontradas variaram entre 0,79 e 90 /100000<sup>7-9</sup>.

A suspeita clínica de NC baseia-se na téttrade anteriormente descrita. No entanto, a inespecificidade dos sintomas, principalmente em estádios iniciais e na ausência de



cataplexia, torna o seu reconhecimento difícil e leva a atrasos de diagnóstico que podem chegar aos 10 a 15 anos<sup>10-13</sup>.

Os exames auxiliares de diagnóstico incluem o estudo poligráfico do sono (EPS) seguido do teste de latência múltipla do sono (TLMS) e a pesquisa de Antígeno leucocitário humano (HLA) DQB1\*06. Também estes exames apresentam limitações, sendo a principal a ausência de especificidade para o diagnóstico.

O doseamento da hipocretina 1 no LCR tem sido alvo de um interesse crescente no diagnóstico de NC pela sua elevada especificidade e sensibilidade, reservando-se actualmente para as situações que levantam dúvidas diagnósticas.

Será apresentado o caso de uma criança com narcolepsia cujo diagnóstico veio a requerer a realização do doseamento de hipocretina 1 no LCR, discutindo-se o papel deste exame auxiliar de diagnóstico na prática clínica.

## **OBJECTIVO**

A presente revisão bibliográfica tem como objectivo o estudo do ‘estado da arte’ relativo à narcolepsia, nomeadamente no que se refere à etiopatogenia, manifestações clínicas em idade pediátrica, com particular ênfase para os exames auxiliares de diagnóstico e suas indicações e limitações, de forma a aferir da utilidade do doseamento da hipocretina 1 no LCR como método de diagnóstico.

Será apresentado um caso clínico do Hospital Pediátrico - CHUC em que o doseamento de hipocretina 1 no LCR confirmou o diagnóstico de narcolepsia.

## MATERIAL E MÉTODOS

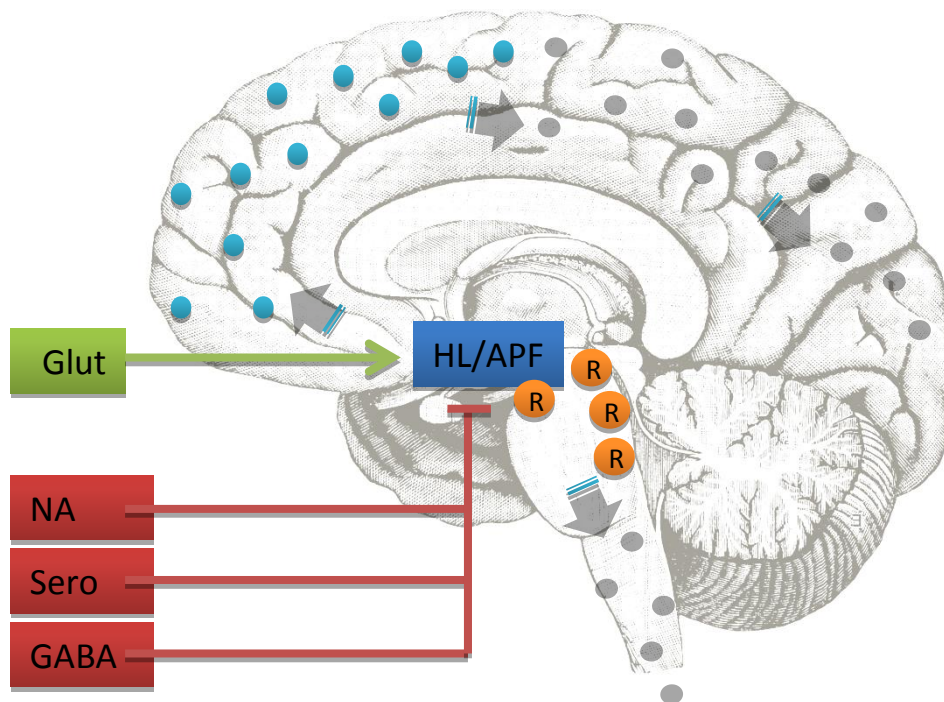
O material bibliográfico utilizado foi obtido através de uma pesquisa efectuada na base de dados electrónica PUBMED, disponível em [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) com suporte na pesquisa de termos MeSH. As palavras-chave utilizadas foram: Narcolepsia (*Narcolepsy*), Narcolepsia e hipocretina (*Narcolepsy AND hypocretin*) e doseamento de hipocretina (*hypocretin measurement*).

Foram pesquisados artigos publicados em revistas e jornais de Neurologia, Pediatria e Sono de 2000 em diante. Foram incluídos artigos de revisão, notas clínicas e artigos de investigação.

Foi efectuado um estudo retrospectivo descritivo da informação contida no processo clínico de uma criança de 9 anos com narcolepsia, seguida num hospital pediátrico de nível terciário. Foi realizada a recolha dos dados clínicos e dos resultados dos exames auxiliares de diagnósticos efectuados. Considerou-se TLMS compatível com narcolepsia quando a latência média do sono foi inferior a oito minutos e estavam presentes, pelo menos, dois *Sleep Onset REM periods* (SOREMPs). Consideraram-se diagnósticos de narcolepsia os valores de hipocretina 1 no LCR inferiores a 110 pg/ml.

## HIPOCRETINA E ETIOPATOGENIA DA NARCOLEPSIA

A descoberta da hipocretina em 1998 foi um dos passos mais importantes na compreensão da etiopatogenia da narcolepsia. A hipocretina (ou orexina) é um peptídeo excitatório derivado da preprohipocretina, sintetizado exclusivamente no hipotálamo lateral e área perifornical<sup>14-16</sup>. Existem duas variantes, a hipocretina 1 (ou orexina A) e a hipocretina 2 (ou orexina B) que actuam em dois receptores de hipocretina (HCRTR), HCRTR1 e HCRTR2, presentes no cérebro e noutros órgãos como as glândulas supra-renais, o intestino e as gónadas<sup>12,14</sup>. Os neurónios produtores de hipocretina recebem impulsos excitatórios glutamatérgicos e inibitórios noradrenérgicos, serotoninérgicos e GABAérgicos, e projectam-se através de impulsos excitatórios para neurónios monoaminérgicos, colinérgicos e GABAérgicos a nível do tronco cerebral, base e córtex do cérebro e medula espinhal<sup>12,17,19</sup> (Figura 1).



**Figura 1:** Esquema ilustrativo das projecções previstas dos neurónios produtores de hipocretina (HL/APF) para os receptores (R) e restantes estruturas cerebrais (Setas azuis – sentido das projecções neuronais. Bolas azuis – região de acção). Demonstra também os principais estímulos inibitórios (rectângulos vermelhos) e excitatórios (rectângulo verde) sobre os neurónios produtores de hipocretina.

HL/APF: hipotálamo lateral e área perifornical. R: receptores de hipocretina 1 e 2. Glut: glutamina. NA: noradrenalina. Sero: serotonina. GABA: ácido gama-aminobutírico.

Os neurónios produtores de hipocretina têm projecções para áreas fundamentais no despertar e manutenção da vigília<sup>16,18</sup>. Acredita-se também que estão implicados na regulação do apetite, da resposta ao *stress* e em funções cognitivas, entre outros<sup>14,16,19</sup>.

O sistema da hipocretina desempenha um papel essencial na manutenção dos ciclos sono-vigília. Um largo número de investigações genéticas e farmacológicas em animais mostrou que a administração de hipocretina aumenta a vigília e diminui a duração do sono, e que a ausência do gene da hipocretina ou a lesão de neurónios que expressam HCRTR2 provoca ciclos sono-vigília anormais<sup>16,20</sup>.

Relativamente ao apetite, verificou-se que a administração de hipocretina condiciona um aumento da ingestão de alimentos e que a privação alimentar leva a um aumento da expressão de HCRTR no hipotálamo<sup>16</sup>. Para além disso, existem projecções excitatórias do sistema hipocretina para neurónios produtores de neuropeptídeo Y<sup>21</sup>. A hipocretina influencia também a termogénese e a lipólise e condiciona uma diminuição do gasto energético e da taxa metabólica basal, conferindo uma vantagem evolutiva em períodos de depleção nutricional. Estes efeitos estão em franca relação com o ciclo sono-vigília<sup>22</sup>.

A hipocretina parece desempenhar um papel importante em diferentes funções cognitivas. No entanto, apesar da extensa investigação realizada até ao momento, não existem ainda conclusões consistentes<sup>23,24</sup>.

Na indução de resposta ao *stress*, a hipocretina parece actuar através de uma acção directa no sistema simpático e da estimulação da libertação de catecolaminas e glicocorticóides, levando ao aumento da pressão sanguínea e da frequência cardíaca<sup>25,26</sup>.

Tem também sido alvo de investigação a acção da hipocretina noutros sistemas, como o respiratório, mas os resultados em animais têm sido discrepantes<sup>14,16,26,28-31</sup>.

O abrangente espectro de influência da hipocretina explica que se tenha investigado o seu papel em diferentes patologias: depressão, ansiedade, patologia psiquiátrica do foro alimentar, *stress* pós-traumático, esquizofrenia, dependências e narcolepsia<sup>16</sup>.

É hoje consensual que a NC surge na sequência da perda específica de neurónios produtores de hipocretina do hipotálamo com diminuição dos níveis de hipocretina 1 no LCR<sup>6,13,27,32-35</sup>.

Os aspectos genéticos da narcolepsia são complexos. Apesar de inicialmente se acreditar que a narcolepsia era uma doença de carácter familiar, estudos recentes levam a crer que só 1 a 4% dos casos podem ser considerados familiares, sendo que apenas 25 a 31% dos gémeos monozigóticos são concordantes para a doença. Assim, aceita-se que se trata de uma doença esporádica em contexto de forte susceptibilidade genética<sup>13,27,34-36</sup>. Esta traduz-se num risco 10 a 40 vezes superior à população geral em familiares de primeiro grau de doentes<sup>37,38</sup>.

Foram identificados diferentes genes que podem influenciar o risco de desenvolver narcolepsia, não se sabendo, até ao momento, como é estabelecida essa influência. A alteração genética mais importante está relacionada com os alelos HLA, que codificam uma proteína com um papel essencial na apresentação dos antígenos ao sistema imune. A associação da narcolepsia com o complexo HLA foi reconhecida primeiramente no Japão em 1984. Este é o marcador genético que apresenta, relativamente aos demais disponíveis, uma maior especificidade para o diagnóstico da NC, em todas as etnias: mais de 85% dos doentes com NC têm o alelo HLA DQB1\*0602, frequentemente em combinação com HLA DRB1\*1501<sup>38</sup>. No entanto, o alelo HLA DQB1\*0602 está presente apenas em 40% dos doentes sem cataplexia e em 12 a 38% de pessoas saudáveis<sup>34,38</sup>. Existe uma forte associação entre a presença do alelo HLA DQB1\*0602 e a diminuição de hipocretina 1 no LCR: cerca de 99% dos doentes com NC e concentrações indetectáveis de hipocretina 1 no LCR apresentam este alelo<sup>32,37</sup>.

A perda de neurónios secretores de hipocretina no hipotálamo foi confirmada por estudos imunohistoquímicos e de hibridização *in situ* post-mortem. Estes estudos mostraram uma redução de 85 a 95% do número de neurónios secretores de hipocretina nos cérebros de doentes com narcolepsia. Quando a perda destes neurónios é superior a 90%, ocorre uma diminuição marcada da hipocretina 1 no LCR <sup>15</sup>. Os estudos em doentes com NC vieram também confirmar esta diminuição, já que cerca de 90% tem valores de hipocretina 1 mais baixos do que os controlos <sup>14,33,38</sup>.

Os estudos de manipulação genética em animais têm também contribuído para o esclarecimento da etiopatogenia da narcolepsia <sup>19,27,28,31,39</sup>. Entre outros, foram criados ratinhos hipocretina-*knockout* e dobermans/labradores com mutação nula para o gene HCRTR2 que desenvolveram NC, mostrando o papel causal da perda da hipocretina no desenvolvimento desta patologia <sup>34,38</sup>.

Por detrás da perda dos neurónios secretores de hipocretina parece estar um mecanismo auto-imune. Esta possibilidade baseia-se na forte associação genética a determinados alelos de HLA, na destruição selectiva de neurónios produtores de hipocretina e na maior incidência da doença na segunda década de vida <sup>38</sup>. Apesar das diversas evidências que implicam claramente o sistema imunitário na fisiopatologia desta doença, ainda é desconhecido o antigénio específico que serve de alvo a este processo imunitário. Também se desconhece se se trata de um processo imunitário de natureza celular ou humoral <sup>27,35</sup>. Tem sido sugerida uma associação com determinados polimorfismos dos receptores das células T, não tendo sido, até ao momento, possível demonstrar a reactividade com estas células <sup>27,35,36,39</sup>. Foi também constatada uma associação entre o receptor P2RY11 e a narcolepsia. Este receptor é altamente expresso nas células T CD8+ e células *Natural Killer*, modulando a viabilidade de células imunes <sup>40</sup>. A demonstração da presença de autoanticorpos contra os neurónios

produtores de hipocretina nunca foi conseguida, sendo os resultados deste tipo de investigações controversos ou negativos <sup>36</sup>.

Apesar de ser alvo de vários estudos, a natureza do estímulo ambiental desencadeante da resposta autoimune permanece desconhecida. Foi sugerida uma relação com a infecção por *streptococcus*, documentada quer pela presença de anticorpos anti-streptococcicos em doentes com diagnóstico recente de narcolepsia quer pelo facto de a taxa de infecções estreptocócicas faríngeas antes do início dos sintomas de narcolepsia ser superior à da população controlo <sup>14,15</sup>. Esta infecção desencadearia uma resposta autoimune através da ligação cruzada do complexo major de histocompatibilidade a receptores de células T, sem apresentação de antígeno <sup>13,35,37</sup>.

Nos últimos anos, verificou-se uma relação entre a infecção por influenza H1N1 e vacinação com AS03-adjuvante pH1N1 e a narcolepsia. Entre Setembro de 2009 e Agosto de 2010, após a pandemia de gripe pelo vírus influenza H1N1, verificou-se um aumento abrupto da incidência de narcolepsia na Escandinávia e Europa <sup>13,27,35</sup>. A relação causal entre a infecção e/ou a vacina e o desenvolvimento da doença está ainda em estudo.

## **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EM IDADE PEDIÁTRICA**

A tétada sintomática que caracteriza a narcolepsia foi reconhecida em 1960 por Yossy-Daly e é constituída por sonolência diurna excessiva, cataplexia (presente em 80% dos casos), alucinações hipnagógicas ou hipnopômnicas (presentes em 50 a 60% dos casos) e paralisia do sono (presente em 40% dos casos) <sup>32,41,42</sup>. A perturbação do sono nocturno que por vezes ocorre nesta patologia é interpretada recorrentemente como insónia <sup>32</sup>.

Os critérios de diagnóstico para narcolepsia estabelecidos pela Associação Americana de Psiquiatria na DSM 5 e utilizados essencialmente em adultos, estão apresentados na tabela 1<sup>43</sup>.

Tabela 1 – Critérios de diagnóstico para narcolepsia

- A. Períodos recorrentes de irresistível necessidade de dormir, adormecimento ou sestas no mesmo dia, pelo menos 3 vezes por semana nos 3 meses anteriores.
- B. Presença de pelo menos 1 dos seguintes:
  - 1. Episódios de cataplexia, definidos como a) ou b), algumas vezes por mês:
    - a) Em indivíduos com doença crónica, breves episódios (segundos a minutos) de perda do tônus muscular, súbita, bilateral e com manutenção da consciência, precipitados pelo riso ou piadas.
    - b) Início há menos de 6 meses de expressões faciais anormais espontâneas ou episódios de abertura do maxilar com protusão da língua ou hipotonia global, sem qualquer desencadeante emocional óbvio.
  - 2. Défice de hipocretina, medido por doseamento de hipocretina 1 no LCR, através dos seus valores de imunoreactividade (inferior ou igual a um terço dos valores obtidos em indivíduos saudáveis testados utilizando o mesmo método, ou inferior ou igual a 110 pg/ml). A diminuição do nível de hipocretina 1 no LCR não deve ser pesquisada no contexto de trauma agudo, inflamação ou infecção cerebral.
  - 3. EPS demonstrando latência para REM inferior ou igual a 15 minutos, ou TLMS demonstrando uma latência média de sono inferior ou igual a 8 minutos e dois ou mais SOREMPs.

A sonolência diurna excessiva na criança pode determinar a necessidade de sestas numa idade nas quais estas já não seriam previsíveis, e manifestar-se na escola condicionando dificuldades de aprendizagem. As crianças são com frequência rotuladas de preguiçosas,



‘burras’ e apáticas, apesar de não haver déficit cognitivo comprovado<sup>44</sup>. A dificuldade em atingir os níveis de desempenho desejados pode levar a irritabilidade, hiperactividade, agressividade ou, em casos mais marcados, a um quadro depressivo<sup>32</sup>.

A cataplexia caracteriza-se pela diminuição súbita e bilateral do tónus muscular, com manutenção do estado de consciência, desencadeada por emoções intensas e podendo durar segundos a horas. Pode ser generalizada, ou envolver predominantemente a face com fraqueza muscular, pálpebras caídas, boca aberta, protusão da língua e face sem expressão – ‘*facies cataplético*’<sup>29,37,45</sup>. Numa fase inicial da doença, a cataplexia pode não estar presente ou caracterizar-se apenas pela fraqueza muscular da face, facto particularmente importante em idade pediátrica. Se não tratado, este quadro evolui para o fenótipo clássico de cataplexia do adulto<sup>46</sup>. Foi recentemente descrita uma outra manifestação que precede a cataplexia e se torna menos marcada com o avançar da doença, caracterizada pela presença de movimentos faciais como a elevação das sobrancelhas, movimentos da língua e periorais ou movimentos faciais estereotipados<sup>46</sup>. A cataplexia associa-se muitas vezes a quedas podendo resultar em traumatismos de gravidade variável e condicionando as actividades do indivíduo<sup>45,46</sup>.

As alucinações e paralisia do sono ocorrem no período transicional entre a vigília e o sono e podem surgir em indivíduos saudáveis<sup>5,41,45</sup>. As alucinações incluem percepções visuais, acústicas e sensitivas, designando-se ‘hipnagógicas’ quando ocorrem no início do sono e ‘hipnopômicas’ se ocorrem na transição para a vigília<sup>45</sup>. A paralisia do sono é caracterizada pela incapacidade de executar movimentos imediatamente após acordar, sendo reversível espontaneamente ao fim de segundos a minutos ou com estimulação táctil<sup>5</sup>. As alucinações e a paralisia do sono podem ser experiências extremamente assustadoras e dramáticas para a criança, desencadeando resistência em ir dormir<sup>13</sup>.

A perturbação do sono nocturno, com fragmentação do sono e múltiplos acordares, é também um sintoma frequente, estimando-se a sua prevalência em 30 a 95% dos casos

dependendo das definições utilizadas. Pela sua prevalência, alguns autores sugerem que a narcolepsia deveria ser caracterizada por uma pêntade passando a incluir este sintoma<sup>47,48</sup>.

A obesidade em doentes com NC tem vindo a ser descrita desde 1930, estando presente em mais de 40% dos doentes e associando-se a complicações cardiovasculares e endocrinológicas a longo prazo<sup>41</sup>. Não está ainda completamente esclarecida a causa do aumento do índice de massa corporal (IMC), podendo estar relacionado com o défice de hipocretina ou com alterações no comportamento alimentar (perturbação alimentar nocturna)<sup>6,12,13</sup>. Até ao momento, os estudos realizados apresentam resultados inconclusivos<sup>6</sup>.

Em casos com NC grave foi descrita a ocorrência de puberdade precoce, que parece estar relacionada com o atingimento neuronal hipotalâmico<sup>5</sup>.

A demora excessiva no diagnóstico pode fazer com que os sintomas de narcolepsia desencadeiem baixa auto-estima, problemas de comportamento com irritabilidade e agressividade e problemas de integração, com evicção social, isolamento e introversão<sup>41</sup>. Para tal contribui a diminuição da capacidade para manter uma actividade por longos períodos, parecendo a criança desinteressada ou até ‘mal-educada’. Os conflitos com a família e educadores são descritos com frequência na literatura<sup>13,32,44,49</sup>.

## ***DIAGNÓSTICO***

A narcolepsia em idade pediátrica é uma entidade rara e está associada, de acordo com diversos estudos, a um atraso de diagnóstico que ronda os 10 anos, permanecendo muitos casos por diagnosticar<sup>10-12</sup>. O diagnóstico é difícil pela inespecificidade dos sintomas, principalmente nos estádios iniciais e na ausência de cataplexia, e pela dificuldade que as crianças apresentam em explicar a sintomatologia. A sonolência diurna excessiva pode surgir isoladamente e ser confundida com a necessidade fisiológica de sesta ou com preguiça<sup>13</sup>.

Habitualmente esta situação só é reconhecida pelos pais quando interfere com o aproveitamento escolar<sup>44</sup>. No diagnóstico diferencial da sonolência diurna excessiva devem ser equacionadas as alterações não patológicas do sono, como a má higiene e a privação de sono, e a patologia respiratória obstrutiva do sono, entre outros<sup>45</sup>.

Numa fase inicial, pode não existir cataplexia. Na realidade, esta faz parte da clínica inicial apenas em 10 a 20% dos casos, podendo surgir nesta fase com manifestações atípicas<sup>44</sup>. A cataplexia pode ser confundida com uma marcha desajeitada, e devem ser considerados no seu diagnóstico diferencial as crises convulsivas atónicas ou parciais e os traumas ou tumores do SNC<sup>5,13,32,41,44</sup>.

Quando a clínica é súbita ou menos típica é essencial a exclusão de causas secundárias de narcolepsia, que podem atingir os 25%. Nestas causas incluem-se os tumores do SNC, a síndrome de Norrie, a síndrome de Prader-Willi, a distrofia miotónica tipo 1, a doença de Niemann-Pick C e outras doenças hereditárias do metabolismo<sup>49</sup>.

O diagnóstico da narcolepsia baseia-se na história clínica e na realização de um estudo poligráfico do sono (EPS) seguido de teste de latência múltipla do sono (TLMS)<sup>13,43,44,49</sup>. Nas duas semanas anteriores à realização destes exames devem ser suspensos todos os fármacos psicotrópicos e ser garantida uma adequada higiene do sono. Neste sentido, nesse período devem ser utilizados o diário do sono e a actigrafia, que permite o registo da quantidade de actividade motora diferenciando vigília e sono<sup>43</sup>. O EPS permite a exclusão de outras patologias do sono que podem levar a sonolência diurna excessiva, como o síndrome de apneia obstrutiva do sono. No entanto, a presença dessas patologias não exclui a narcolepsia, podendo coexistir numa minoria dos casos<sup>14</sup>. A utilização de canais suplementares de eletroencefalograma (EEG) no EPS permite excluir a presença de actividade paroxística durante o sono.

Tabela 2 – Diagnóstico diferencial de narcolepsia em idade pediátrica

<p>Alterações não patológicas</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Necessidade fisiológica de sesta</li><li>Má higiene do sono / Privação de sono</li><li>Pesadelos ou terrores nocturnos</li><li>Pseudocataplexia da adolescência</li></ul>
<p>Patologia do sono</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Hipersónia idiopática</li><li>Síndrome da apneia obstrutiva do sono</li><li>Síndrome da resistência das vias aéreas superiores</li><li>Síndrome das pernas inquietas</li></ul>
<p>Patologia do foro psiquiátrico</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Depressão</li><li>Distúrbio conversivo ou Psicose</li><li>Abuso de substâncias</li><li>Perturbação de hiperactividade e défice de atenção</li></ul>
<p>Patologia endócrina</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Hipotiroidismo</li><li>Hipocortisolismo</li></ul>
<p>Patologia neurológica</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Encefalite</li><li>Tumor do SNC</li><li>Traumatismo do SNC</li><li>Epilepsia</li></ul>

O TLMS consiste na possibilidade de realização de 5 sestas durante o dia, de forma a identificar a sonolência diurna excessiva e a presença de SOREMPs, ou seja, períodos de sono que se iniciam em REM. Considera-se como patológica uma latência média de sono inferior ou igual a 8 minutos junto com a presença de 2 ou mais SOREMPs<sup>43,51</sup>. Os resultados do TLMS não são específicos para a narcolepsia, sendo muitas vezes difícil interpretá-los em idade pediátrica<sup>5,11,12</sup>. Apesar deste exame se utilizar a partir da idade escolar, não existem consensos quanto aos critérios de diagnóstico a utilizar em crianças em idades precoces<sup>51</sup>. O seu valor diagnóstico na NC é limitado também pelo facto de cerca de 15% dos doentes apresentarem um resultado normal ou *borderline*<sup>14</sup>.

A ressonância magnética tem um papel importante na exclusão de outras causas neurológicas para a clínica apresentada, como tumores ou lesões cerebrais traumáticas<sup>5</sup>.

A pesquisa do haplótipo HLA-DQB1\*0602 faz também parte da investigação a realizar, sendo particularmente importante em idade pediátrica, pela sua acessibilidade e por ser um exame pouco invasivo<sup>13,14,45</sup>. Como se disse, mais de 85% dos doentes com NC têm o alelo HLA DQB1\*0602, mas este alelo está também presente em até 38% de pessoas saudáveis<sup>34,38</sup>. Apesar de útil, não tem valor diagnóstico só por si, sendo de valorizar de acordo com a clínica. A sua negatividade não exclui a doença, particularmente em crianças mais jovens e em casos de narcolepsia secundária<sup>4,37</sup>.

O doseamento de hipocretina 1 no LCR é altamente específico e sensível na NC. Em doentes sem cataplexia, os valores de hipocretina 1 no LCR podem ser normais. No entanto, se estiverem diminuídos, são preditivos do aparecimento de cataplexia no decurso da doença. Está demonstrado que a associação entre cataplexia, a diminuição de hipocretina 1 no LCR e HLA-DQB1\*0602 positivo existe, mesmo na ausência de alterações no TLMS<sup>28,50</sup>. Já a narcolepsia secundária raramente está associada a níveis baixos de hipocretina 1 no LCR<sup>50</sup>.

Para além da elevada especificidade e sensibilidade, o doseamento de hipocretina 1 no LCR apresenta outras vantagens, nomeadamente o facto de os seus valores não se alterarem com a utilização de fármacos psicotrópicos ou com a privação de sono, situações que modificam os resultados do TLMS<sup>33</sup>.

Em estudos post-mortem, a hipocretina 2 também mostrou estar diminuída no cérebro de doentes com narcolepsia mas o seu doseamento no LCR não é utilizado por ser instável<sup>19</sup>.

O doseamento de hipocretina 1 no LCR é um exame complexo e relativamente agressivo, já que implica a realização de uma punção lombar. Esta técnica apresenta algumas contra-indicações absolutas, como a presença de pele infectada no local de entrada da agulha ou de diferenças de pressão do LCR entre os compartimentos supratentorial e infratentorial<sup>52</sup>. As contra-indicações relativas são o coma, o compromisso cardiovascular ou respiratório, convulsões recentes, a presença de uma coagulopatia ou trombocitopenia, ou de um tumor ou abscesso cerebral. A presença de sinais neurológicos focais implica a realização de uma Tomografia Computorizada (TC) prévia à punção lombar<sup>53</sup>.

Os valores de referência para a hipocretina 1 no LCR variam em função dos centros. Os mais aceites, de acordo com as amostras de referência da HHMI Stanford University Center for Narcolepsy, são: normal > 200 pg/ml, independentemente da idade, género, ou momento da colheita; intermédio entre 110 e 200 pg/ml e diminuído <110 pg/ml<sup>19,44,50,54</sup>. Níveis de hipocretina 1 no LCR abaixo de 110 pg/ml são altamente específicos (cerca de 99%) e sensíveis (87-89%) para a NC<sup>13,14</sup>. Apesar de existirem estudos que mostram discrepâncias nos valores de hipocretina 1 no LCR relacionadas com o equipamento utilizado, outros mais recentes, realizados em centros especializados, mostraram que o valor de 110 pg/ml é um valor de referência robusto<sup>19</sup>.

Existem algumas condições clínicas que também podem cursar com diminuição de hipocretina 1 no LCR (<200 pg/ml), como tumores intracranianos, eventos cerebrovasculares, traumatismo cranioencefálico, infecções do SNC e síndrome de Guillain-Barré<sup>19,50</sup>.

O doseamento de hipocretina 1 no LCR está reservado para casos seleccionados, uma vez que necessita de um método invasivo de colheita. Na tabela 4 são apresentadas as actuais indicações para a sua realização<sup>14,43,54</sup>.

Tabela 3 – Indicações para o doseamento da hipocretina 1 no LCR

- Sonolência diurna excessiva, com um ou mais TLMS negativos;
- Utilização de fármacos com acção no SNC que interfiram nos resultados do TLMS;
- Doentes que não podem realizar o TLMS por motivos operacionais ou crianças incapazes de seguir instruções;
- Indivíduos com patologia grave/complexa que possa comprometer a validade dos resultados do TLMS;
- Diagnóstico de cataplexia duvidoso ou cataplexia atípica;
- Doentes jovens (crianças e adolescentes) em fases iniciais da doença ainda sem cataplexia;
- Casos refractários à terapêutica.

O doseamento de hipocretina 1 no LCR é, de acordo com a DSM 5, o exame de eleição para o diagnóstico da narcolepsia. Foi também incluído na segunda revisão da *International Classification of Sleep Disorders (ICSD)*, constituindo excepção para a sua utilização as situações clínicas graves (neurológica, inflamatória, infecciosa, traumática) que possam interferir com o método<sup>14,19,43</sup>.

Constitui uma prioridade para investigação futura o doseamento de hipocretina 1 no sangue, que facilitaria a sua utilização no diagnóstico de narcolepsia <sup>54</sup>. Apesar dos estudos efectuados, não foi ainda possível a validação da análise sérica da hipocretina 1.

## **CASO CLÍNICO**

Criança de 9 anos do sexo masculino enviada à consulta de patologia do sono por sonolência diurna excessiva com cerca de 3 anos de duração. Previamente saudável, aos 6 anos tinha começado a apresentar sonolência diurna e a adormecer na escola. Houve um agravamento progressivo, adormecendo, agora, em qualquer lugar e em qualquer circunstância. O sono nocturno, de duração aparentemente normal para a idade, era muito agitado e com vários despertares para comer.

Não apresentava episódios sugestivos de cataplexia, de alucinações hipnagógicas ou hipnopômicas ou de paralisia do sono. Do ponto de vista do crescimento, apresentava uma progressão estato-ponderal no P50 até aos 8,5 anos. A partir dessa idade, tinha-se verificado uma mudança no percentil do peso para o P75 (aumento de 5 Kg em cerca de 6 meses). Apresentava um desenvolvimento psico-motor normal, estando a frequentar o 4º ano de escolaridade com bom aproveitamento. No exame objectivo era apenas de realçar um fácies “ensonado”.

Esta criança tinha sido já avaliada em diferentes consultas noutros hospitais. Da investigação realizada salientava-se uma TC craneo-encefálica sem alterações e um EEG que mostrava um traçado estruturalmente adequado à idade, com actividade paroxística frontal bilateral. Tinha sido medicado sucessivamente com valproato de sódio, modafinil, clonazepam, lamotrigina e metilfenidato, sem melhoria da sonolência diurna.



O EPS mostrou uma eficiência de 84.7%, com 27.5% do tempo de sono em REM e 27.9% do tempo de sono em *Non-Rapid Eye Movements* (NREM), um índice de microdespertares de 3,8/h, um índice de *Periodic Legs Movements* (PLM) de 1,3/h, ausência de eventos respiratórios obstrutivos ou centrais e uma saturação de O<sub>2</sub> média de 98%. De salientar que a latência para REM foi de 1 minuto. TLMS revelou latência média do sono de 2 minutos e 37 segundos com latência média de REM de 1 minuto e 22 segundos, tendo-se verificado 4 SOREMPs nas 4 sextas. Durante a realização do EPS houve dúvidas quanto à presença de actividade paroxística, pelo que foi realizado um novo EEG que confirmou a presença de actividade paroxística frontal bilateral.

A pesquisa de HLA DRB1\*15 e HLA DQB1\*06 foi positiva.

Apesar da hipótese de narcolepsia ser a mais provável, as alterações no EEG obrigaram a prosseguir a investigação para obter um diagnóstico de certeza. Foi então efectuado o doseamento de hipocretina 1 no LCR que veio a revelar ser 70 pg/ml. O diagnóstico de narcolepsia foi estabelecido, tendo sido iniciada terapêutica com metilfenidato.

Durante a evolução, surgiram episódios de cataplexia (quedas com o riso) que justificaram a introdução de venlafaxina. Verificaram-se também problemas comportamentais e diminuição do rendimento escolar, pelo que a criança foi orientada para a consulta de psicologia do sono e foram estabelecidos contactos com a escola, a fim de elucidar os professores sobre a situação clínica. Actualmente, com um ano de seguimento, apresenta sonolência ao final do dia, sem interferência nas actividades escolares ou de lazer, mantém sono agitado, mas com menor número de despertares nocturnos, e não tem episódios de cataplexia.

## DISCUSSÃO

No caso clínico apresentado, a clínica inicial era pouco característica. A criança apresentava como único sintoma sonolência diurna excessiva que se manifestou inicialmente durante o período escolar e depois em diferentes contextos. Clinicamente, e segundo os critérios de DSM 5, estava preenchido apenas o critério A. de diagnóstico da narcolepsia: *Períodos recorrentes de irresistível necessidade de dormir, adormecimento, ou sestas no mesmo dia pelo menos 3 vezes por semana nos 3 meses anteriores.* A sonolência diurna excessiva é um sintoma comum e que pode estar relacionado com diferentes condições fisiológicas ou patológicas. No entanto, a gravidade da sonolência apresentada (a criança adormecia mesmo a comer e a falar) associada a uma aparente boa higiene do sono levantou suspeita diagnóstica.

Não havia alucinações, paralisia do sono ou cataplexia. Numa fase inicial da doença a cataplexia pode não estar presente, surgir num fenótipo diferente da cataplexia clássica do adulto ou a criança pode não conseguir descrever. Nesta criança, a cataplexia viria a surgir durante o seguimento em consulta, o que é compatível com a evolução esperada, já que é frequente uma latência de meses a anos entre a cataplexia e a sonolência diurna excessiva<sup>5</sup>.

Na apresentação, esta criança apresentava também um aumento recente de peso. Este aumento do IMC está de acordo com o descrito na literatura. A obesidade, apesar de não constituir uma manifestação típica de narcolepsia, ocorre com frequência nestes doentes. Mesmo com aconselhamento nutricional o aumento ponderal é difícil de controlar<sup>5,13,55</sup>.

Durante a evolução, constataram-se também dificuldades escolares, frequentes na doença em idade pediátrica. A repercussão no rendimento escolar relaciona-se com a diminuição da atenção e concentração e com a dificuldade na realização de tarefas longas e monótonas sem adormecer<sup>41</sup>. Também vieram a surgir problemas comportamentais. A progressiva sonolência e o sono irregular tornam a criança irritável e com labilidade

emocional, levando a comportamentos disruptivos que podem ser confundidos com má educação. As alterações do comportamento da criança condicionam geralmente isolamento social e problemas disciplinares, com deterioração da participação nas actividades escolares e extracurriculares<sup>41</sup>. Para além disso, há risco de depressão, mais prevalente na narcolepsia do que noutras patologias do sono<sup>56</sup>.

A suspeita diagnóstica levou à realização do EPS e do TLMS. O EPS excluiu patologia respiratória obstrutiva do sono, mas levantou dúvidas quanto à presença de actividade paroxística. A sua presença viria a ser confirmada no EEG posterior.

O TLMS mostrou uma baixa latência média do sono e uma baixa latência ao REM, já evidenciada no EPS. Ocorreram também SOREMPs em todas as sextas, pelo que estava preenchido o critério B3 de diagnóstico do DSM 5: *EPS demonstra latência para REM inferior ou igual a 15 minutos, ou TLMS demonstrando uma latência média de sono inferior ou igual a 8 minutos e dois ou mais SOREMPs*. No entanto, o TLMS não permite um diagnóstico de certeza, devendo a sua interpretação em idade pediátrica ser cuidadosa. Apesar de consensualmente útil, os valores de referência nesta faixa etária mantêm-se alvo de debate. Para além disso, pode haver falsos positivos decorrentes da privação crónica do sono, principalmente na idade pré-pubertária e na adolescência<sup>5</sup>. Recentemente têm sido levantadas questões quanto ao número de SOREMPs a valorizar, já que estes podem ser encontrados em crianças sem doença<sup>57</sup>. Estudos futuros com amostras de maiores dimensões permitirão aferir a relação entre o número de SOREMPs e a probabilidade de narcolepsia.

A pesquisa de HLA DRB1\*15 e HLA DQB1\*0602 foi positiva, o que apesar de altamente sugestivo, também não permite confirmar o diagnóstico, já que o alelo HLA DQB1\*0602 está presente em 12 a 38% de pessoas saudáveis<sup>34,38</sup>.

Os resultados do TLMS e da pesquisa de HLA DQB1\*0602, embora a favor de narcolepsia, não permitiram estabelecer o diagnóstico. As alterações no EEG poderiam

justificar o diagnóstico de epilepsia que, pela fragmentação do sono, condicionaria a sonolência diurna excessiva.

Apesar de se tratar de um método invasivo, foi decidido efectuar o doseamento da hipocretina 1 no LCR, de forma a confirmar a suspeita de narcolepsia. Constituíram indicações para a sua realização a dúvida diagnóstica perante a sonolência diurna excessiva sem cataplexia e a aparente ausência de resposta à terapêutica já tentada anteriormente. As condições clínicas que poderiam cursar também com diminuição da hipocretina 1 no LCR estavam excluídas pela clínica e pelo estudo de imagem do SNC realizado anteriormente. O doseamento de hipocretina 1 no LCR veio a revelar ser 70 pg/ml, valor compatível com o critério B2 do diagnóstico de narcolepsia do DSM 5: *Défice de hipocretina, medido através do doseamento de hipocretina-1 no LCR, através dos seus valores de imunoreactividade (inferior ou igual a 1 terço dos valores obtidos em indivíduos saudáveis testado utilizando o mesmo método, ou inferior ou igual a 110pg/ml), não observado no contexto de trauma agudo, inflamação ou infecção cerebral.*

Foi então possível estabelecer o diagnóstico de narcolepsia, mas com um atraso de cerca de 3 anos relativamente ao início dos sintomas. Este atraso de diagnóstico, apesar de significativo, é inferior ao descrito na literatura<sup>10-12</sup>.

## CONCLUSÃO

A narcolepsia é uma doença crónica rara de difícil diagnóstico em idade pediátrica. Até recentemente, este diagnóstico baseava-se na clínica e na realização de exames com limitações, particularmente na criança. Os avanços no conhecimento da etiopatogenia da narcolepsia com cataplexia permitiram o surgimento de um exame com elevada especificidade e sensibilidade – o doseamento da hipocretina 1 no LCR.

Tendo em vista a racionalização da utilização de exames complementares de diagnóstico e um maior rigor e rapidez na obtenção do diagnóstico clínico, este método apresenta claras vantagens. Ao permitir um diagnóstico de certeza em idades mais jovens, garante um tratamento precoce de forma a evitar as complicações desta doença.

Apesar de útil, o facto de se tratar de um método invasivo implica que só seja utilizado em casos específicos. A investigação em torno da hipocretina 1 poderá levar, no futuro, ao desenvolvimento de um método menos invasivo de diagnóstico, nomeadamente o seu doseamento sérico, e de terapêuticas específicas para a narcolepsia.

## **BIBLIOGRAFIA:**

- 1 Mignot E. A hundred years of narcolepsy research. *Arch Ital Biol.* 2001; 139:207-220.
- 2 Schenck CH, Bassetti CL, Arnulf I, Mignot E. English Translations Of The First Clinical Reports On Narcolepsy And Cataplexy By Westphal And Gélinau In The Late 19th Century, With Commentary. *J Clin Sleep Med.* 2007; 3(3):301-311.
- 3 Passouant P. Doctor Gélinau (1828 - 1906): narcolepsy centennial. *Sleep.* 1981; 4:135-142.
- 4 Goodrick S. Defining narcolepsy. *The Lancet. Neurology.* 2014; 13 (6):542.
- 5 Nevsimalova S. Narcolepsy in childhood. *Sleep Med Rev.* 2009; 13:169-180.
- 6 Overeem S, Reading P, Bassetti CL. Narcolepsy. *Sleep Med Clin.* 2012; 7:263-281.
- 7 Silber MH, Krahn LE, Olson EJ, Pankratz VS. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a population-based study. *Sleep.* 2002; 25: 197-202.
- 8 Ohayon MM, Priest RG, Zulley J, Smirne S, Paiva T. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology.* 2002; 58: 1826-1833.
- 9 Longstreth WTJr, Koepsell TD, Ton TG, Hendrickson AF, Van Belle G. Epidemiology of Narcolepsy. *Sleep.* 2007; 30(1):13-26.
- 10 Morrish E, King MA, Smith IE, Shneerson JM. Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy. *Sleep Med.* 2004; 5:37-41.
- 11 Mindel JA, Owens JA. Excessive daytime sleepiness: narcolepsy and other hypersomnias. In: Seigafuse S, acquisitions editor. *A clinical guide to pediatric sleep - diagnosis and management of sleep problems.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins. 2010; p.131- 143.
- 12 Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet.* 2007; 369(9560): 499-511.
- 13 Costa FD, Barreto MI, Clemente V, Vasconcelos M, Estêvão MH, Madureira N. Narcolepsy in pediatric age – Experience of a tertiary pediatric hospital. [document on the Internet] *Sleep Science;* [Cited: 2014 Ag 20]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.slsci.2014.07.022>.
- 14 Han F. Sleepiness that cannot be overcome - narcolepsy and cataplexy. *Respirology.* 2012; 17(8):1157-1165.
- 15 Mahlios J, De la Herrán-Arita AK, Mignot E. The autoimmune basis of narcolepsy. *Curr Opin Neurobiol.* 2013; 23(5):767-773.
- 16 Chen Q, Lecea L, Hu Z, Gao D. The hypocretin/Orexin System: An increasingly Important Role in

- Neuropsychiatry. Medicinal Research Reviews. 2014; 1-46.
- 17 Mignot E. Sleep, sleep disorders and hypocretin (orexin). *Sleep Med*, 2004; (5 Suppl.): S2-S8.
  - 18 Yan J, He C, Xia JX, Zhang D, Hu ZA. Orexin-A excites pyramidal neurons in layer 2/3 of the rat prefrontal cortex. *Neuroscience Letters*. 2012; 520:92-97.
  - 19 Nishino S, Kanbayashi T. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep Medicine Reviews*. 2005; 9:269-310.
  - 20 Bourgin P, Huitron-Resendiz S, Spier AD, Fabre V, Morte B, Criado JR, et al. Hypocretin-1 modulates rapid eye movement sleep through activation of locus coeruleus neurons. *J Neurosci* 2000; 20(20):7760-7765.
  - 21 Yamanaka A, Kunii K, Nambu T, Tsujino N, Sakai A, Matsuzaki I, Miwa Y, Goto K, Sakurai T. Orexin-induced food intake involves neuropeptide Y pathway. *Brain Res*. 2000; 859(2):404-409.
  - 22 Hallschmid M, Benedict C, Born J, Fehm HL, Kern W Manipulating central nervous mechanisms of food intake and body weight regulation by intranasal administration of neuropeptides in man. *Physiology & Behavior* 2004; 83: 55-64.
  - 23 Deadwyler SA, Porrino L, Siegel JM, Hampson RE. Systemic and nasal delivery of orexin-A (hypocretin-1) reduces the effects of sleep deprivation on cognitive performance in nonhuman primates. *J Neurosci*. 2007; 27(52):14239-14247.
  - 24 Smith HR, Pang KC. Orexin-saporin lesions of the medial septum impair spatial memory. *Neuroscience*. 2005; 132(2):261-271.
  - 25 Shahid IZ, Rahman AA, Pilowsky PM. Intrathecal orexin A increases sympathetic outflow and respiratory drive, enhances baroreflex sensitivity and blocks the somato-sympathetic reflex. *Br J Pharmacol*. 2011; 162(4):961-973.
  - 26 Li A, Nattie E. Orexin, cardio-respiratory function, and hypertension. *Front Neurosci*. 2014; 8:22.
  - 27 De la Herrán-Arita AK, García-García F. Narcolepsy as an Immune-Mediated Disease. *Sleep Disord*. 2014; 2014(792687):6.
  - 28 Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet*. 2000; 355(9197):39-40.
  - 29 Plazzi G, Moghadam KK, Maggi LS, Donadio V, Vetrugno R, Liguori R, et al. Autonomic disturbances in narcolepsy. *Sleep Med Rev*. 2011; 15:187-196.

- 30 Sakurai T. Orexin Deficiency and Narcolepsy. *Current Opinion in Neurobiology*. 2013; 23:760-766.
- 31 Tabuchi S, Takagi K, Tsunematsu T, Minokoshi Y, Black SW, Sakurai T, et al. Conditional Ablation of Orexin/Hypocretin Neurons: A New Mouse Model for the Study of Narcolepsy and Orexin System Function. *The Journal of Neuroscience*. 2014; 34(19): 6495- 6509.
- 32 Guilleminault C, Zvonkina V, Trantakul V, Kim JH. Advances in narcolepsy syndrome and challenges in the pediatric population. *Sleep Med Clin*. 2007; 2(3): 397-404.
- 33 Bourgin P, Zeitzer JM, Mignot E. CSF hypocretin-1 assessment in sleep and neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2008; 7(7):649-662.
- 34 Faraco J, Mignot E. Genetics of Narcolepsy. *Sleep Med Clin*. 2011; 6: 217-228.
- 35 Singh AK, Mahlios J, Mignot E. Genetic association, seasonal infections and autoimmune basis of narcolepsy. *J Autoimmun*. 2013; 43:26-31.
- 36 Overeem S, Black JL, Lammers GJ. Narcolepsy: Immunological aspects. *Sleep Medicine Reviews*. 2008; 12: 95-107.
- 37 Com G, Einen MA, Jambhekar S. Narcolepsy with cataplexy: diagnostic challenge in children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2014; 1-10.
- 38 Kumar S, Sagili H. Etiopathogenesis and Neurobiology of Narcolepsy: a Review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014; 8(2):190-195.
- 39 Kornum BR, Faraco J, Mignot E. Narcolepsy with hypocretin/ orexin deficiency, infections and autoimmunity of the brain. *Curr Opin Neurobiol*. 2011; 21(6):897-903.
- 40 Kornum BR, Kawashima M, Faraco J, Lin L, Rico TJ, Hesselson S. Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy. *Nat Genet*. 2011; 43(1): 66-71.
- 41 Martinez-Salcedo E, Loret-Sempere T, Garcia - Navarro M. Narcolepsy in children. *Rev Neurol*. 2001; 33 (11): 1049-1053.
- 42 American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual. 2nd Edition. Westchester, IL, USA. 2005.
- 43 American Psychiatric Association. Narcolepsy. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association. 2013. p. 372-378.
- 44 Witmans MB, Kirk VG. Infancy onset of symptoms of narcolepsy in a child. *Clin Pediatr*. 2002; 41:609-612.
- 45 Nevsimalova S. The Diagnosis and Treatment of Pediatric Narcolepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*.



- 2014; 14(8):469.
- 46 Pizza F, Franceschini C, Peltola H, Vandi S, Finotti E, Ingravallo F. Clinical and polysomnographic course of childhood narcolepsy with cataplexy. *Brain*. 2013; 136: 3787-3795.
- 47 Plazzi G, Serra L, Ferri R. Nocturnal aspects of narcolepsy with cataplexy. *Sleep Med Rev*. 2008;12(2):109-128.
- 48 Roth T, Dauvilliers Y, Mignot E, Montplaisir J, Paul J, Swick T, Zee P. Disrupted Nighttime Sleep in Narcolepsy. *J Clin Sleep Med*. 2013; 9(9): 955-965.
- 49 Coelho FMS, Aloe F, Moreira G, Sander HH, Roitman I, Prado LF. Narcolepsy in childhood and adolescence. *Sleep Sci*. 2012; 5(4):139-144.
- 50 Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, Okun M, Nevsimalova S, Overeem S, et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol*. 2002; 59:1553-1562.
- 51 American Academy of Sleep Medicine. The new classification distinguishes between two basic forms of narcolepsy - narcolepsy type 1 (with hcr1 deficiency) and narcolepsy type 2 (without hcr1 deficiency), 3rd Edition. Westchester: International classification of sleep disorders. 2014; [cited 2014 Ag 10] Available from: Diagnostic and coding manual, electronic version.
- 52 Shlamovitz GZ. Lumbar Puncture. [document on the Internet]. MedScape; 2013. [Cited: 2014 Ag 9]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/80773-overview#aw2aab6b2b3>.
- 53 The Royal Children's Hospital, Melbourne. Lumbar Puncture Guideline. [document on the Internet] Melbourne; [Cited: 2014 Ag 9]. Available from: [http://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline\\_index/Lumbar\\_Puncture\\_Guideline/](http://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Lumbar_Puncture_Guideline/).
- 54 Lin L, Bassetti C, Lammers GJ, Mignot E, Nishino S, Silber MH. Guidelines for the appropriate use of CSF measurements to diagnose narcolepsy. In: Informa Healthcare : Bassetti C, Billiard M, Mignot E. editors. New York: 2007; 220 (A): 663-670.
- 55 Schuld A, Hebebrand J, Geller F, Pollmächer T. Increased body-mass index in patients with narcolepsy. *Lancet*. 2000; 355(9211):1274-1275.
- 56 Stores G, Montgomery P, Wiggs L. The psychosocial problems of children with narcolepsy and those with excessive daytime sleepiness of uncertain origin. *Pediatrics*. 2006; 118:1116-1123.
- 57 Huang YS, Tafti M, Guilleminault C. Daytime sleepiness with and without cataplexy in Chinese-Taiwanese patients. *Sleep Med*. 2006; 7(5):454-457.

