

Narcolepsia: Diagnóstico Diferencial nas Síncopes Não Explicadas

Eduardo Infante Januzzi de CARVALHO¹ Eduardo PALMEGIANI² Pedro Melo BARBOSA³
Vanessa Caldeira PEREIRA⁴ Ulisses CALANDRIN¹ Leandro Fuso RUIZ¹
André Luiz BATISTA⁵ Oswaldo Tadeu GRECO⁶

Relampa 78024-472

Carvalho EJ, Palmegiani E, Barbosa PM, Pereira VC, Calandrin U, Ruiz LF, Batista AL, Greco OT.
Narcolepsia: diagnóstico diferencial nas síncopes não explicadas. Relampa 2009;22(2):85-90.

RESUMO: A narcolepsia é uma doença com alta prevalência, frequentemente subdiagnosticada. Suas manifestações mais comuns, a hipersonolência e a cataplexia, muitas vezes podem simular episódios de síncope. Esta revisão tem o objetivo de esclarecer os mecanismos fisiopatológicos dessa patologia, assim como suas manifestações clínicas e seu manejo. Dessa forma, espera-se contribuir para que o médico a reconheça e a diferencie das causas mais frequentes de síncope.

DESCRIPTORES: narcolepsia, síncope, apoplexia.

INTRODUÇÃO

Com o avanço dos métodos diagnósticos, a narcolepsia, doença caracterizada pela sonolência excessiva e episódios de cataplexia, torna-se cada vez mais prevalente. Atualmente, é um dos diagnósticos diferenciais para casos de síncope de origem desconhecida. Embora seus mecanismos fisiopatológicos não estejam totalmente esclarecidos, estudos mais recentes indicam que pode estar presente em até 0,5% da população¹. Suas manifestações clínicas mais frequentes são: sonolência diurna, cataplexia, paralisia do sono e alucinações hipnagógicas. Deve ser investigada por clínicos e cardiologistas como um diagnóstico diferencial importante entre as causas mais frequentes de síncope e pré-síncope.

Conceitos gerais e patogênese

Narcolepsia significa ataque de sono (de *narco* - estupor e *lepsia* - ataques). Foi descrita inicialmente por Gelineau, em 1881, como uma doença com ataques irresistíveis de sono¹. Em 1916, Hennemberg conceituou-a como fraqueza muscular associada a ataques de sono, a que denominou de cataplexia. Nela são frequentes as associações de episódios de paralisia do sono, descritas por K. Wilson em 1928, e as alucinações hipnagógicas descritas por L. Taunay em 1927^{2,3}.

Em 1975, na França, participantes do primeiro Simpósio Internacional do Sono definiram a tetrade da narcolepsia: hipersonolência diurna, cataplexia, paralisia do sono e alucinações hipnagógicas. Atualmente, outros dois achados importantes são o au-

(1) Médico Residente em Cardiologia do Instituto de Moléstias Cardiovasculares (IMC).

(2) Médico Residente em Arritmia e Eletrofisiologia do IMC.

(3) Médico Residente em Distúrbios do Movimento do setor de Neurologia da Universidade de São Paulo (USP).

(4) Doutoranda da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM).

(5) Ex-residente de 2º ano (2008) de Cardiologia.

(6) Responsável pelo Serviço de Estimulação Cardíaca Artificial do IMC.

Endereço para correspondência: Dr. Oswaldo Tadeu Greco. Rua Castelo D'Água, 3030 - Redentora. CEP: 15015-210 - São José do Rio Preto - SP. Brasil.

Trabalho recebido em 05/2009 e publicado em 06/2009.

mento da incidência do alelo HLA DQ B1*0602 e a diminuição das células hipocretinérgicas no hipotálamo.

Na década de 80, foram realizadas várias demonstrações da ligação da narcolepsia com alterações cromossômicas, sendo clássico o estudo que demonstrou a presença de narcolepsia entre norte-americanos caucasianos com o alelo HLA DQB1*0602, variante do gen HLA DQB1, localizado no braço curto do cromossomo 6⁴.

Do ponto de vista imunológico, verificou-se em 2000 que pacientes narcolépticos com cataplexia apresentavam menor concentração e até ausência de hipocretina no líquido cefalorraquidiano^{5,6}. Posteriormente, estudos histocitológicos confirmaram a diminuição da população de células hipocretinérgicas no hipotálamo lateral em necropsias de pacientes narcolépticos, com consequente diminuição de hipocretina no líquido (figura 1).

A associação entre achados imunológicos e genéticos possibilitou a formulação da teoria mais aceita atualmente para explicar a ocorrência de narcolepsia, que se apóia na formação do complexo antígeno-anticorpo. Para formação desses complexos, o reconhecimento dos antígenos depende do grupo dos linfócitos T que apresenta variabilidade individual dada pela transmissão gênica localizada no braço curto do cromossoma 6, cuja expressão é

denominada complexo de histocompatibilidade. Esse complexo expressa-se como glicoproteínas nas superfícies das células do sistema de defesa do organismo. Possui função de identificação do normal e, quando acoplado a um antígeno, define o complexo antígeno-anticorpo, com consequente mobilização do sistema imunológico⁷. Alterações semelhantes já foram identificadas em outras patologias, como esclerose múltipla e febre reumática^{8,9}.

Outras possibilidades associadas a mudanças do perfil do funcionamento imunológico podem ocorrer, seja por descontrole do mecanismo de homeostase, por reatividade excessiva dos linfócitos, seja por perda da tolerância natural aos antígenos ou por apresentação de antígenos levemente modificados, como ocorre após uma infecção viral ou bacteriana¹⁰, o que sugere a presença simultânea do fator ambiental na patogênese da doença. Alterações em subpopulações de linfócitos T e B foram descritas em doenças autoimunes, como esclerose múltipla, artrite reumatóide e síndrome de Sharp¹¹.

Dessa maneira, fica evidente que tanto fatores genéticos como ambientais contribuem para o desenvolvimento da narcolepsia. Estudos com gêmeos monozigóticos, por exemplo, demonstraram que apenas 25 a 31% deles tinham a doença simultaneamente, sugerindo fortemente a influência ambiental em sua etiologia (Mignot 1998; Overeem et al. 2001).

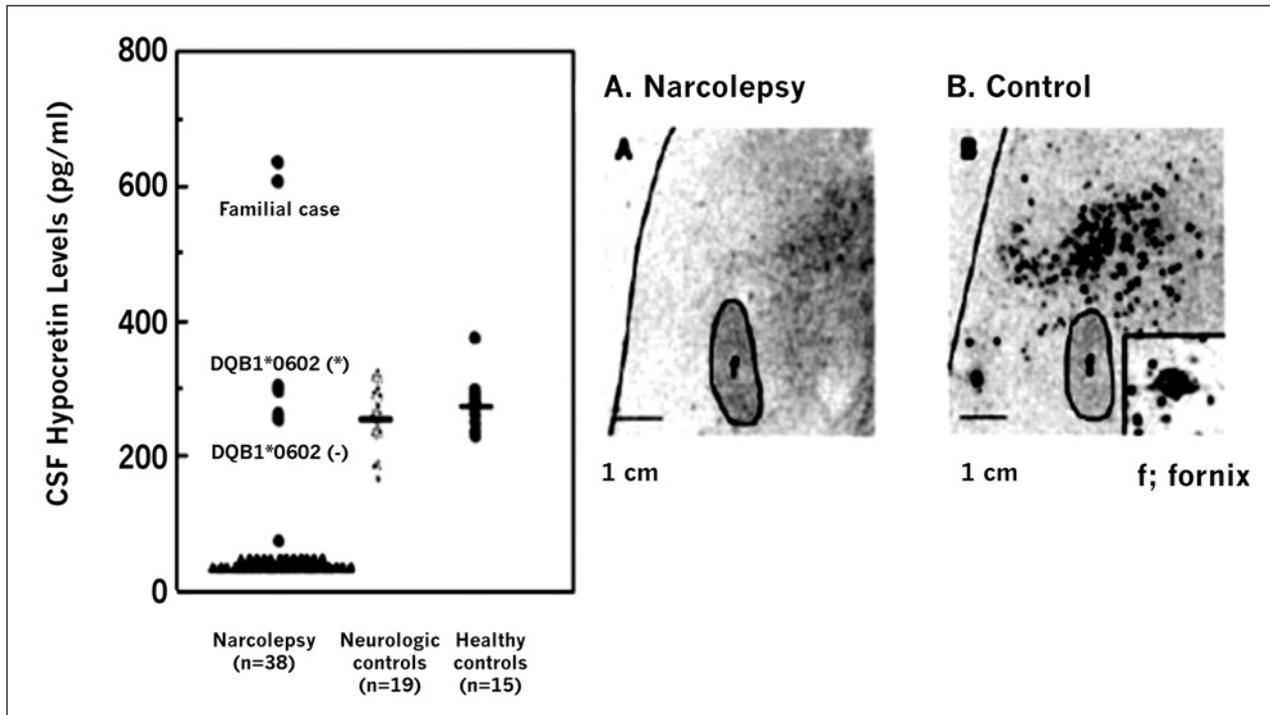


Figura 1 - Nível de hipocretina no líquido cefalorraquidiano de pacientes narcolépticos e controles. Corte histológico de hipotálamo lateral, com clara diminuição da população celular em pacientes com narcolepsia (Adaptado de Peyron C, Faraco J, Rogers W et al. *A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains*).

Aspectos Clínicos

A incidência de narcolepsia aumenta no final da adolescência e na segunda década de vida, principalmente entre 15 e 20 anos. No entanto, em até 5% dos pacientes, o início da doença pode ocorrer após os 50 anos. Estudos mais recentes não mostram diferenças significativas quanto ao sexo, embora alguns autores considerem que, nas faixas etárias mais elevadas, a prevalência seja maior em mulheres após a menopausa^{2,3}.

As manifestações clínicas mais frequentes são a sonolência diurna, que ocorre em todos os pacientes, com diferentes graus de severidade, a cataplexia, constatada em aproximadamente 70% dos narcolépticos; a paralisia do sono e as alucinações hipnagógicas, observadas em cerca de 25% dos portadores. A sonolência excessiva está sempre presente e é o sinal mais característico da doença. Esses “ataques de sono” podem ocorrer em qualquer situação cotidiana, como dirigir, praticar esportes, caminhar, trabalhar ou mesmo durante relações sexuais.

A cataplexia é um enfraquecimento súbito de todo o corpo (exceto dos músculos respiratórios e oculares), ou de parte dele, normalmente sem perda da consciência. Patognomônica da doença, dificulta o diagnóstico quando ausente (30% dos casos). Essas características tornam a narcolepsia um importante diagnóstico diferencial nas síncope.

A paralisia do sono reside na impossibilidade do paciente movimentar-se assim que acorda, enquanto as alucinações hipnagógicas são sonhos vívidos na transição do sono para a vigília.

Para avaliar a probabilidade de adormecimento, utiliza-se a Escala de Epworth, um questionário com questões sobre oito situações rotineiras, em que o paciente gradua suas chances de adormecer entre 0 (nenhuma chance) e 3 (chance total). A sonolência é considerada excessiva quando o resultado excede 9 pontos (quadro 1).

Os estudos eletrofisiológicos são fundamentais para o diagnóstico. A polissonografia (PSG) faz o registro completo de atividade elétrica cerebral, respiração, sinais indicativos de relaxamento muscular, movimentos oculares, oxigenação sanguínea e batimentos cardíacos, conforme o objetivo do estudo do sono. Na PSG pode-se observar maior fragmentação do sono, além de diminuição do período de latência e do sono REM. Necessita estar normal para descartar outras causas de hipersonolência diurna¹².

O Teste de Múltiplas Latências para o Sono (TMLS) é um exame realizado em laboratório especializado, no período diurno, em geral após o registro da polissonografia de noite inteira. Faz o monitoramento de

QUADRO 1 ESCALA DE EPWORTH QUE DEVE SER APLICADA AOS PACIENTES SUSPEITOS DE NARCOLEPSIA

ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH	
Qual possibilidade de você cochilar ou adormecer nas seguintes situações? Chance de cochilar - 0 a 3	
1. Sentado e lendo	
2. Vendo televisão	
3. Sentado em lugar público sem atividades como sala de espera, cinema, teatro, igreja	
4. Como passageiro de carro, trem ou metro andando por 1 hora sem parar	
5. Deitado para descansar à tarde	
6. Sentado e conversando com alguém	
7. Sentado após uma refeição sem álcool	
8. No carro, parado por alguns minutos no durante trânsito	
Total	
0. Nenhuma chance de cochilar	
1. Pequena chance de cochilar	
2. Moderada chance de cochilar	
3. Alta chance de cochilar	
Dez ou mais pontos. Sonolência excessiva, que deve ser investigada	
Fonte: Johns MW. Sleep 1991;14:540-5	

breves períodos de sono e despertar, para avaliar a ocorrência de períodos de sono REM durante as sonecas e a presença de sonolência diurna, oferecendo subsídios para avaliar a ocorrência de narcolepsia. Nele, duas variáveis devem ser consideradas: a medida das latências de sono, em que médias abaixo de 10 minutos sugerem sonolência diurna e, abaixo de 5 minutos, narcolepsia, e a presença de sono REM nos registros em até 20 minutos, quando o normal situa-se entre 60 e 120 minutos.

Tais exames devem ser sempre solicitados na presença de alterações características da narcolepsia, para confirmação diagnóstica, ou ainda em casos de síncope não explicadas, nos quais tiverem sido afastadas as causas mais frequentes (neuromediadas, hipotensão ortostática, cerebrovasculares, uso de medicamentos, psiquiátricas, cardíacas obstrutivas e não obstrutivas).

Há outras maneiras de diagnosticar a narcolepsia, embora não rotineiras. Na pesquisa de hipocretina no líquido céfalo-raquidiano, valores abaixo de 200 nanogramas são encontrados em todos os pacientes narcolépticos com cataplexia típica e, ao redor de 50%, em narcolépticos com cataplexia atípica ou sem cataplexia^{5,6}. Outra possibilidade são os testes genéticos, em que o alelo HLAQB1* 0602 é encontrado em 95% dos narcolépticos caucasianos com cataplexia típica e, ao redor de 50%, em pacientes com narcolepsia atípica ou sem cataplexia⁴. Devem ser descartados os diagnósticos diferenciais, como hipersonolência idiopática (ausência de cataplexia, paralisia do sono ou alucinações hipnagógicas), esquizofrenia e síndrome de Kline.

Tratamento

O tratamento deve ser baseado em medidas comportamentais e farmacológicas. As medidas comportamentais são fundamentais para a integração social, já que muitas vezes o portador é visto como preguiçoso, o que dificulta as atividades sociais cotidianas e a carreira profissional. Recomenda-se apoio psicológico, estabelecer horários regulares para atividades cotidianas e cochilos programados. Devem ser evitados o uso de bebidas alcoólicas e medicamentos específicos e as situações de privação do sono. É fundamental a conscientização das pessoas próximas ao paciente. Quanto ao tratamento farmacológico, o quadro abaixo reúne as principais drogas a serem usadas, de acordo com os sintomas presentes (quadro 2).

Síncope: quando pensar em narcolepsia?

Síncope, por definição, é uma perda súbita e momentânea da consciência e do tônus postural, seguida de recuperação espontânea, sem sequelas neurológicas. Diferencia-se da morte súbita por não haver necessidade de manobras de ressuscitação para a recuperação do paciente. Apesar de 80% dos episódios ocorrerem em idosos acima de 65 anos¹³, pode acometer toda população aparentemente normal e em todas as idades. Há estudos que mostram presença de síncope em 47% dos estudantes universitários¹⁴, o que ressalta a importância de investigar a narcolepsia nesse grupo populacional, nas síncope de causa desconhecida, já que a idade mais acometida coincide com essa faixa etária.

As causas de síncope são numerosas e variadas. Muitas vezes são multifatoriais, o que torna o diagnóstico ainda mais difícil. Métodos diagnósticos mais precisos, como o *Tilt-Test*, vêm diminuindo o número de síncope por causas desconhecidas. Atualmente, sabe-se que predominam as síncope neuromediadas, com destaque para as neurocardiogênicas (tabela 1).

Há diferentes possibilidades de classificação fisiopatológica e etiológica das síncope, porém, do ponto de vista do prognóstico, é conveniente classificá-las

QUADRO 2

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DOS PRINCIPAIS SINTOMAS DA NARCOLEPSIA. O GAMA-HIDROXIBUTIRATO NÃO ESTÁ DISPONÍVEL NO BRASIL.

Tratamento Farmacológico	
Hipersonolência diurna	Metilfenidato 10 a 60 mg/dia Selegina 5 a 15 mg/dia
Cataplexia	Amitriptilina 25 a 75 mg/dia Imipramina 50 a 125 mg/dia Clormipramina 25 a 150 mg/dia Venlafaxina 150 a 300 mg/dia Gama-hidroxitubirato 4,5 mg dia (inicialmente)

TABELA 1

ESTIMATIVA DA INCIDÊNCIA DAS DIVERSAS ETIOLOGIAS DA SÍNCOPE, EVIDENCIANDO QUE, AINDA HOJE, EM ATÉ 11% DOS CASOS, A CAUSA É DESCONHECIDA¹⁵.

Estimativa da incidência das diversas etiologias de síncope		Incidência (%)
Causas Neuromediadas	Neurocardiogênicas	42
	Síndrome do seio carotídeo	1
	Outras	5
Hipotensão ortostática		8
Medicamentos		3
Psiquiátricas		2
Neurológicas		10
Cardíacas	Não obstrutivas (arritmias)	14
	Obstrutivas	4
Causa desconhecida		11

em cardíacas, nas quais a mortalidade varia de 18 a 33% ao ano, e não cardíacas, em que esse índice cai para valores entre 0 a 12%. Nas síncope de causa desconhecida, a taxa de mortalidade situa-se em torno de 6%. As diversas causas de síncope podem ser visualizadas no quadro abaixo (quadro 3).

É essencial descartar as diversas causas de síncope antes de cogitar o diagnóstico de narcolepsia, especialmente os ataques de cataplexia. Para essa distinção, a história clínica é fundamental: é necessário avaliar a qualidade do sono, assim como a presença de hipersonolência. Ademais, deve-se solicitar ao paciente que descreva os ataques de cataplexia, presentes em até 70% dos casos, sempre investigando se há preservação do nível de consciência, o que exclui a grande maioria das causas de síncope já citadas.

QUADRO 3

CLASSIFICAÇÃO FISIOPATOLÓGICA DAS DIVERSAS FORMAS DE SÍNCOPE (PACHON-MATEOS JC, PACHON MATEOS EI)¹⁵.

Quadro 3 – Classificação fisiopatológica e etiológica da síncope		
Origem	Tipos	Exemplos
Cardíacas	Não-obstrutivas (arritmias)	Bradiarritmias, taquiarritmias, disfunção do marcapasso/desfibrilador
	Obstrutivas (obstrução à ejeção dos ventrículos esquerdo e/ou direito)	Esquerdas (estenose aórtica valvar/hipertrofia, estenose mitral, mixoma) Direitas (estenose pulmonar, hipertensão pulmonar, embolia pulmonar, mixoma) Outras (falência de bomba, tamponamento, dissecação aórtica, espasmo coronário, infarto do miocárdio etc.)
Não-cardíacas	Neuromediadas	Neurocardiogênica, micção, tosse, defecação, deglutição, neuralgias, síndrome do seio carotídeo, exercício físico, altitude, mergulho etc.
	Hipotensão ortostática	Primária, secundária (drogas, senilidade, neuropatias, metabólicas, hipovolemia etc.)
	Neurológicas	Cerebrovasculares, enxaqueca
	Psiquiátricas	Hiperventilação, autonômicas, síndromes conversivas, abuso de drogas
Desconhecida		

CONCLUSÃO

A narcolepsia deve ser investigada em pacientes com quadros de síncope e pré-síncope de causa desconhecida. Diante das diversas manifestações dessa patologia, dois sintomas principais e mais fre-

quentes devem ser sempre pesquisados: hipersonolência e cataplexia. Na sua presença, deve-se sempre solicitar os estudos eletrofisiológicos (polissonografia e teste de múltiplas latências para o sono) para confirmar o diagnóstico e dar início ao tratamento, de acordo com a sintomatologia.

Relampa 78024-472

Carvalho EIJ, Palmegiani E, Barbosa PM, Pereira VC, Calandrin U, Ruiz LF, Batista AL, Greco OT. Narcolepsy: differential diagnostics in the unexplained syncope. Relampa 2009;22(2):85-90.

ABSTRACT: The narcolepsy is a high prevalence disease, often under diagnosed. Its most common manifestations are, hyper somnolence and the cataplexy, that can also simulate syncope episodes. This review aims to clarify the physiological mechanisms of this pathology, as well as its clinical manifestations and management. Therefore, it is expected to provide some contribution so the physician can recognize and differentiate it from the most frequent syncope causes.

DESCRIPTORS: narcolepsy, syncope, apoplexy.

Relampa 78024-472

Carvalho EIJ, Palmegiani E, Barbosa PM, Pereira VC, Calandrin U, Ruiz LF, Batista AL, Greco OT. Narcolepsia: diagnóstico distintivo en los síncope no explicados. Relampa 2009;22(2):85-90.

RESUMEN: La narcolepsia es una enfermedad con alta prevalencia, a menudo subdiagnosticada. Sus manifestaciones más comunes, la hipersonolencia y la cataplexia, muchas veces pueden simular episodios de síncope. Esta revisión tiene por objeto aclarar los mecanismos fisiopatológicos de esa patología, así como sus manifestaciones clínicas y su manejo. De esa manera, se espera brindar un aporte para que el médico la reconozca y la diferencie de las causas más frecuentes de síncope.

DESCRIPTORES: narcolepsia, síncope, apoplexia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Dement WC, Zarcone V, Varner V, et al. The prevalence of Narcolepsy. *Sleep Res* 1972;1:148.
- 2 - Zarcone V, Narcolepsy. *N Engl J Med* 1973;288:1156-66.
- 3 - Reimão R, 1952. Sono: estudo abrangente - 2ª ed. - São Paulo: Editora Abreu.
- 4 - Mignot E, Lin L, et al. Complex HLA DR and DQ Interactions Confer Risk of Narcolepsy-Cataplexy in Three Ethnic Groups. *Am J Genet* 2001;68: 686-99.
- 5 - Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 2002;59:1553-62.
- 6 - Peyron C, Faraco J, Rogers W, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* 2000;6:991-7.
- 7 - Peakman M, Vergani D. *Basic and Clinical Immunology* - 1ª ed. - London: Churchill Livingstone, 1999.
- 8 - Silverman DH, Sayegh MH, Alvarez CE, et al. A class II-restricted binding of muramyl peptides to B lymphocytes of normal and narcoleptic subjects. *Hum Immunol* 1990;27(3):145-54.
- 9 - Wagner U, Kaltenhäuser S, Pierer M, Wilke B, Arnold S, Hantzschel HB. Lymphocytopenia in rheumatoid arthritis is associated with the DRB1 shared epitope and increased acute phase response. *Arthritis Res* 2002;4(4):R1.
- 10 - Corcione A, Casazza S, Ferretti E, et al. Recapitulation of B cell differentiation in the central nervous system of patients with multiple sclerosis. *Immunology* 2004; 101(30):11604-9.
- 11 - Vgontzas AN, Papanicolau DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;13:13-6.
- 12 - Peyron C, Faraco J, Rogers W, et al. A mutation in a case

Carvalho EIJ, Palmegiani E, Barbosa PM, Pereira VC, Calandrin U, Ruiz LF, Batista AL, Greco OT. Narcolepsia: diagnóstico diferencial nas síncopes não explicadas. *Relampa* 2009;22(2):85-90.

of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* 2000;6:991-7.

13 - Day SC, et al. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *A M J Med* 1982;73:15.

14 - Murdoch BD. Loss of consciousness in healthy south african men. *S Afr Med J* 1980;57:771.

15 - Pachon-Mateos JC, Pachon Mateos EI. Síncope: epidemiologia e mecanismos fisiopatológicos. In: Melo C. *Temas de Marcapasso*. 3 ed. São Paulo: Casa Editorial Lemos, 2007.