

# Diretrizes brasileiras para o diagnóstico da narcolepsia

## Brazilian guidelines for the diagnosis of narcolepsy

Flávio Alóe<sup>1</sup>, Rosana Cardoso Alves<sup>1</sup>, John F. Araújo<sup>2</sup>, Alexandre Azevedo<sup>1</sup>, Andrea Bacelar<sup>3</sup>, Márcio Bezerra<sup>4</sup>, Lia Rita Azeredo Bittencourt<sup>5</sup>, Guilherme Bustamante<sup>6</sup>, Tânia Aparecida Marchiori de Oliveira Cardoso<sup>7</sup>, Alan L. Eckeli<sup>8</sup>, Regina Maria França Fernandes<sup>9</sup>, Leonardo Goulart<sup>10</sup>, Márcia Pradella-Hallinan<sup>5</sup>, Rosa Hasan<sup>1</sup>, Heidi Haueisen Sander<sup>8</sup>, Luciano Ribeiro Pinto Jr.<sup>5</sup>, Maria Cecília Lopes<sup>1</sup>, Gisele Richter Minhoto<sup>11</sup>, Walter Moraes<sup>5</sup>, Gustavo Antônio Moreira<sup>5</sup>, Daniela Pachito<sup>8</sup>, Mário Pedrazolli<sup>12</sup>, Dalva Poyares<sup>5</sup>, Lucila Prado<sup>13</sup>, Geraldo Rizzo<sup>14</sup>, R. Nonato Rodrigues<sup>15</sup>, Israel Roitman<sup>10</sup>, Ademir Baptista Silva<sup>13</sup>, Stella Márcia Azevedo Tavares<sup>1,10</sup>

<sup>1</sup> Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>2</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal (RN), Brasil

<sup>3</sup> Carlos Bacelar Clínica, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>4</sup> Clínica Rio-Sono, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>5</sup> Departamento de Psicobiologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>6</sup> Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Seção de Neurofisiologia Clínica, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

<sup>7</sup> Departamento de Neurologia, Hospital das Clínicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

<sup>8</sup> Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

<sup>9</sup> Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

<sup>10</sup> Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

<sup>11</sup> Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba, PR, Brasil

<sup>12</sup> Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>13</sup> Departamento de Neurologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>14</sup> SONOLAB – Hospital Moinhos de Ventos e Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>15</sup> Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

### Resumo

Este artigo relata as conclusões da reunião de consenso com médicos especialistas sobre diagnóstico de narcolepsia baseada na revisão dos artigos sobre narcolepsia listados no Medline entre 1980 e 2010. A narcolepsia é uma doença crônica de início entre a primeira e segunda décadas de vida do indivíduo. Os sintomas essenciais são cataplexia e sonolência excessiva. A cataplexia é definida como episódios súbitos, recorrentes e reversíveis de fraqueza da musculatura esquelética desencadeados por situações de conteúdo emocional. Os sintomas acessórios são alucinações hipnagógicas, paralisia do sono e sono fragmentado. Critérios de diagnóstico clínico de acordo com a Classificação Internacional dos Transtornos do Sono são de sonolência excessiva e cataplexia. Recomenda-se a realização de polissonografia seguida do teste de latência múltipla do sono em um laboratório de sono para confirmação e diagnóstico de comorbidades. Quando não houver cataplexia, deve haver duas ou mais sonecas com sono REM no teste de latência múltipla do sono. Tipagem HLA-DQB1\*0602 positiva com níveis de hipocretina-1 abaixo de 110pg/mL devem estar presentes para o diagnóstico de narcolepsia sem cataplexia e sem sonecas com sono REM.

**Descritores:** Antidepressivos; Cataplexia; Estimulantes; Narcolepsia; Sonolência excessiva

### Abstract

*This manuscript contains the conclusion of the consensus meeting on the diagnosis of narcolepsy based on the review of Medline publications between 1980-2010. Narcolepsy is a chronic disorder with age at onset between the first and second decade of life. Essential narcolepsy symptoms are cataplexy and excessive sleepiness. Cataplexy is defined as sudden, recurrent and reversible attacks of muscle weakness triggered by emotions. Accessory narcolepsy symptoms are hypnagogic hallucinations, sleep paralysis and nocturnal fragmented sleep. The clinical diagnosis according to the International Classification of Sleep Disorders is the presence of excessive sleepiness and cataplexy. A full in-lab polysomnography followed by a multiple sleep latency test is recommended for the confirmation of the diagnosis and co-morbidities. The presence of two sleep-onset REM period naps in the multiple sleep latency test is diagnostic for cataplexy-free narcolepsy. A positive HLA-DQB1\*0602 with lower than 110pg/mL level of hypocretin-1 in the cerebrospinal fluid is required for the final diagnosis of cataplexy- and sleep-onset REM period-free narcolepsy.*

**Descriptors:** Antidepressants; Cataplexy; Stimulants; Narcolepsy; Excessive sleepiness

### Correspondência

Flávio Alóe  
Rua Joaquim Floriano, 871, conjunto 43  
04534-013 São Paulo, SP, Brasil  
E-mail: piero.ops@terra.com.br

Submetido: 5 Março 2010

Aceito: 9 Abril 2010

## Introdução

A narcolepsia é um transtorno neurodegenerativo crônico caracterizado por sonolência excessiva (SE) e manifestações dissociativas do sono REM, como cataplexia, paralisia do sono, alucinações hipnagógicas e sono REM precoce (sonecas com sono REM, SOREMP)<sup>1</sup>. O significativo impacto psicossocial e funcional da narcolepsia faz com que sua importância clínica exceda a magnitude da sua prevalência. A narcolepsia em humanos envolve fatores ambientais, agindo em uma plataforma genética autoimune específica com perda neuronal.

### 1. Epidemiologia da narcolepsia

A prevalência da narcolepsia com cataplexia é de 15 a 50 por 100.000 habitantes e a prevalência da narcolepsia sem cataplexia é 56 por 100.000 habitantes<sup>2-6</sup>. A incidência de narcolepsia, com e sem cataplexia, foi estimada em 1,37 por 100.000 habitantes por ano<sup>4</sup>, com pico de incidência na segunda década de vida. Ambos os sexos são afetados, na proporção de 1,4-1,80 homem/mulher<sup>4</sup>.

### 2. Genética da narcolepsia

Fatores genéticos e ambientais associam-se na narcolepsia, mas cada um deles não é isoladamente suficiente ou necessário para causar a narcolepsia com cataplexia<sup>7</sup>.

O risco de um parente de primeiro grau de um paciente ser diagnosticado com narcolepsia é de 10 a 40 vezes maior que a população geral. A frequência de narcolepsia-cataplexia em parentes de primeiro grau é de 2,90% a 3,20%<sup>7</sup>. A concordância em gêmeos monozigóticos para narcolepsia com cataplexia varia entre 25-31%<sup>7</sup>.

Existe uma associação de narcolepsia com o alelo DQB1\*0602 do complexo maior de histocompatibilidade (HLA). A presença do HLA-DQB1\*0602 varia entre 88-98% na população com narcolepsia com cataplexia, 40-60% na população de narcolepsia sem cataplexia e 12-34% na população geral<sup>8-13</sup> (Tabela 1). Na população do sudeste do Brasil, a porcentagem do HLA-DQB1\*0602 em caucasianos é de 13,60%<sup>14</sup> e, em mulatos, de 14,30%<sup>15</sup>.

Estudos com *Genome Wide Association* em caucasianos europeus, americanos saudáveis e narcolépticos com cataplexia e HLA-DQB1\*0602 positivo demonstram na população com narcolepsia um polimorfismo no receptor alfa de linfócitos T (*T-cell receptor alpha*, TRA)<sup>16,17</sup>. O TRA expressa uma proteína que ativa as células da classe CD8 citotóxico e CD4 helper, que confere suscetibilidade

para destruição das células hipocretinérgicas HLA-DQB1\*0602 positivas<sup>16,17</sup>. Estes resultados sugerem que a narcolepsia seja uma moléstia autoimune, com HLA e TRA como indicadores de risco.

Outros genes estão envolvidos na genética da narcolepsia. Sabe-se que a catecol-O-metil-transferase (COMT) é a responsável pela inativação da dopamina e noradrenalina no sistema nervoso. Em narcolépticos, o polimorfismo da COMT influencia na expressão dos sintomas e na resposta à modafinila, sobretudo no sexo feminino<sup>18,19</sup>.

### 3. Sintomas

Dois sintomas essenciais, a SE (sensível, mas inespecífica) e a cataplexia (que é altamente específica) são os principais sintomas. Paralisia do sono, alucinações hipnagógicas e sono noturno fragmentado ou sintomas acessórios formam uma pentade<sup>20-24</sup>:

- Sonolência diurna;
- cataplexia;
- paralisia do sono;
- alucinações hipnagógicas;
- sono noturno fragmentado.

Outras manifestações da narcolepsia são:

- Episódios de comportamentos automáticos;
- pesadelos;
- déficits cognitivos;
- obesidade;
- parassonias;
- diabetes tipo II.

#### 1) SE

A SE é o primeiro sintoma em 90-94% dos casos, sendo a principal queixa do paciente. A SE é crônica, diária e ocorre independente da quantidade de sono no período principal de sono.

Características da SE:

- Sensação de sonolência, de intensidade constante ou variável, e duração de uma até várias horas;
- ataques irresistíveis de sono, apesar da tentativa de permanecer acordado;
- cochilos que aliviam a sonolência por até algumas horas nos adultos;
- múltiplos cochilos ao longo do período principal de vigília;
- o alívio da sonolência proporcionado pelos cochilos reflete o grau de intensidade da sonolência e tem valor para o diagnóstico diferencial;
- a sonolência pode expressar-se como flutuação no nível de atenção e concentração.

#### 2) Cataplexia

A cataplexia caracteriza-se por episódios súbitos, recorrentes e reversíveis de atonia da musculatura esquelética (ocorrendo durante a vigília, poupando o diafragma), desencadeados por situações de conteúdo emocional. É um fenômeno dissociativo do sono REM (vigília com atonia muscular).

A cataplexia é o sintoma mais específico e patognomônico da narcolepsia com deficiência de hipocretina-1 no líquido (LCR), sendo o melhor marcador diagnóstico da narcolepsia. Aparece,

**Tabela 1 - Taxas de prevalência do HLA e hipocretina-1 no LCR**

Diagnóstico	HLA-DQB1*0602 positivo	Hipocretina -1 ≤ 110pg/mL
Narcolepsia com cataplexia	> 90%	85-90% > 90% em HLA positivo
Narcolepsia sem cataplexia	40-60%	10-20% (quase todos com HLA positivo)
População geral	12-34%	-

em geral, simultaneamente à SE, embora ataques de cataplexia possam aparecer até anos mais tarde.

Características clínicas do ataque de cataplexia:

- Episódios súbitos e recorrentes de atonia muscular esquelética axial e/ou apendicular bilateralmente;
- episódios desencadeados por situações com forte conteúdo emocional positivo (riso), susto ou raiva;
- duração, em média, de alguns segundos até 10 minutos;
- consciência preservada pelo menos ao início do ataque;
- capacidade auditiva e de compreensão preservadas durante o ataque;
- término súbito com retorno do tônus muscular e sem confusão mental ou amnésia;
- padrão respiratório normal durante o ataque.

### 3) Alucinações hipnagógicas-hiponopômicas (AH)

AH são experiências oníricas que ocorrem nas transições vigília-sono ou sono-vigília, respectivamente. Ocorrem em 20 a 65% dos narcolépticos. São geralmente visuais, somatossensoriais (sensação de estar “fora do corpo”), mas também são descritas formas auditivas, vestibulares ou multissensoriais<sup>20-24</sup>.

As alucinações podem acompanhar ou seguir os ataques de cataplexia e paralisia do sono. Alucinações hipnagógicas aterrorizantes ocorrem em cerca de 4 a 8% dos narcolépticos.

### 4) Paralisia do sono

A paralisia do sono caracteriza-se por uma incapacidade total para se mover, ocorrendo ao adormecer ou, mais comumente, ao despertar. O paciente fica temporariamente incapaz de realizar atos voluntários, embora se mantenha consciente. Pode ser acompanhada por sensação de incapacidade para respirar e por alucinações variadas em até 50% dos casos, durando de 1 a 10 minutos (com média de 2 minutos), terminando subitamente após esforço mental ou por alguma estimulação sensorial externa.

### 5) Sono noturno fragmentado

Múltiplos despertares, movimentação excessiva durante o sono e insatisfação com o sono podem ocorrer em até 90% dos pacientes, principalmente acima dos 35 anos de idade. Não há aumento do tempo total de sono na narcolepsia e não há relação entre a qualidade do sono noturno e a gravidade da SE<sup>20-24</sup>.

### 6) Outras manifestações da narcolepsia<sup>20-24</sup>

#### a) Episódios de comportamentos automáticos

Em 8 a 40% dos casos podem ocorrer comportamentos automáticos com amnésia, variando desde atos repetitivos até dirigir um veículo.

#### b) Sintomas cognitivos

Narcolépticos apresentam déficits de atenção como consequência da SE, alterando a capacidade de rendimento em tarefas psicomotoras mais longas, monótonas e repetitivas, dependentes do nível de alerta.

## 4. Etiopatogenia da narcolepsia

### 1) Disfunção do sistema de hipocretinas hipotalâmico

O sistema hipocretinérgico está localizado na região pósterolateral perifornical do hipotálamo<sup>25</sup>. As hipocretinas tipo 1 e

tipo 2 são peptídeos neurotransmissores excitatórios, produzidos exclusivamente pelas células hipotalâmicas.

O sistema de hipocretinas é composto por duas subpopulações de receptores (hipocretina-1 e hipocretina-2) com afinidades distintas<sup>21</sup>. Ele regula o ciclo sono-vigília, comportamentos alimentares, locomoção, comportamentos de recompensa, atividade do sistema nervoso autônomo e eixo hipófise-pituitário-adrenal<sup>21-23</sup>.

Estudos anatomopatológicos em narcolépticos com cataplexia mostram uma perda específica dos neurônios hipocretinérgicos (Figura 1). A perda neuronal é seletiva, com desaparecimento apenas de células produtoras de hipocretinas, poupando os neurônios colocalizados com as células produtoras de hipocretinas que contém melanina (*melanin concentrating hormone, MCH*)<sup>25</sup>.

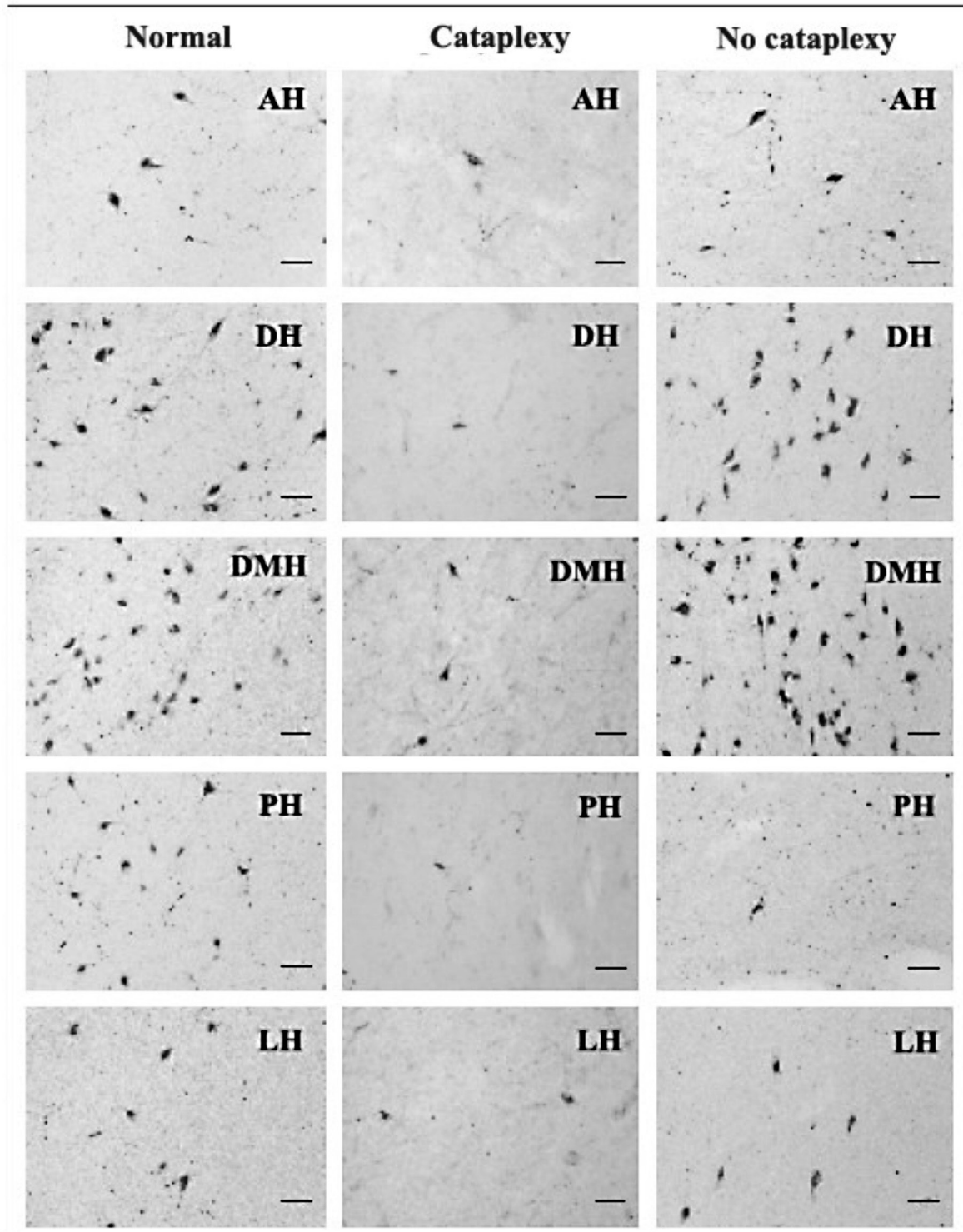
### 2) Transmissão de hipocretinas e narcolepsia-cataplexia

A deficiência de hipocretina gera um estado de desorganização e instabilidade do padrão sono-vigília. Há SE, intrusões de sono durante a vigília e intrusões de vigília no período de sono principal, com sono fragmentado e inúmeras transições entre sono-vigília-sono. Há, principalmente, fenômenos dissociativos do sono REM, como, por exemplo, cataplexia, paralisia do sono, alucinações hipnagógicas e ausência de atonia muscular durante o sono REM<sup>20-24</sup>.

### 3) Mecanismo autoimune lesional hipotalâmico na narcolepsia

A etiologia autoimune para casos de narcolepsia-cataplexia idiopática esporádica é sustentada por algumas evidências:

- A presença do HLA-DQB1\*0602 e do polimorfismo do TRA confere uma suscetibilidade genética para o desenvolvimento de um mecanismo de lesão seletiva e irreversível no período pós-natal dos neurônios hipocretinérgicos<sup>17,26,27</sup>;
- co-ocorrência esporádica de narcolepsia com EM - outra doença autoimune associada com HLA-DQB1\*0602;
- associação de narcolepsia e síndromes paraneoplásicas autoimunes do tipo encefalite límbica com anticorpos anti-Ma2<sup>22-24,27</sup>;
- não há uma evolução significativa dos sintomas, o que não é compatível com uma doença neurodegenerativa com perda neuronal progressiva<sup>22-24,27</sup>;
- alguns pacientes apresentam uma melhora dos sintomas com o tempo, o que sugere uma doença não degenerativa<sup>22-24,27</sup>;
- sorologia antiestreptolisina. ASLO (procedimento que demonstra a presença de anticorpos produzidos pelo organismo em resposta a infecções causadas por estreptococos) para estreptococos com títulos elevados em casos de narcolepsia de início recente. Infecções por estreptococos poderiam funcionar como um desencadeador ambiental de uma reação autoimune mediada por linfócitos tipo T com receptores alfa positivos contra células produtoras de hipocretina<sup>26</sup>;
- destruição seletiva dos neurônios hipocretinérgicos poupando neurônios contendo MHC, que se co-localizam na mesma região anatômica que os neurônios que contém hipocretinas<sup>27</sup>;
- resposta clínica parcial à imunoglobulina G endovenosa em casos de início recente<sup>26</sup>;



**Figura 1 - Neurônios hipocretinérgicos dos núcleos hipotalâmicos de indivíduos normais e de narcolépticos (com e sem cataplexia).** Em narcolépticos com cataplexia, a perda celular foi encontrada no AH, DH, DMH, PH e LH. Em narcolépticos sem cataplexia, a perda neuronal limitou-se ao PH e LH.

AH = anterior hypothalamus; DH = dorsal hypothalamus; DMH = dorsomedial hypothalamus; PH = posterior hypothalamus e LH = lateral hypothalamus. Adaptado de Thannickal et al.<sup>25</sup>, com permissão.

- cães narcolépticos no início do quadro respondem parcialmente a agentes imunossupressores tradicionais, como metotrexate, azatioprina ou prednisona, retardando o início da doença<sup>26,27</sup>.

## 5. Complicações

1) Qualidade de vida e desempenho acadêmico, profissional e social

Sonolência diurna é a principal causa da má qualidade de vida, e cataplexia é um fator limitante na funcionalidade do paciente<sup>28,29</sup>. Diferentemente de outras condições, como a doença de Parkinson e a síndrome da apneia obstrutiva do sono (na qual o início da sonolência é mais tardio), a narcolepsia e os efeitos colaterais do tratamento afetam uma faixa etária precoce, prejudicando especificamente os anos de formação acadêmica e desenvolvimento da personalidade<sup>28,29</sup>.

Outras complicações incluem dificuldades profissionais com baixo rendimento, perda de promoções, demissões, desemprego e especialmente prejuízo acadêmico<sup>28,29</sup>. Efeitos colaterais da medicação, como hipotensão ortostática, boca seca e disfunção sexual erétil, adicionam-se aos sintomas da narcolepsia, prejudicando mais ainda a qualidade de vida<sup>28,29</sup>.

2) Risco de acidentes de trabalho e de trânsito

A SE confere riscos de acidentes de trabalho e automobilísticos especificamente na população abaixo de 40 anos de idade. Narcolépticos apresentam um número significativo de erros no simulador de direção progressivamente maior quanto mais longa a duração do teste<sup>30,31</sup>.

## 6. Comorbidades

1) Depressão

Dezoito a 57% dos pacientes com narcolepsia referem apresentar sintomas de humor depressivo, perda do interesse e do prazer. Contudo, a prevalência de transtorno depressivo é igual a da população geral<sup>32</sup>. A redução da qualidade de vida devido à sonolência diurna, o isolamento e prejuízo social e os déficits cognitivos são fatores para o desenvolvimento de sintomas depressivos<sup>32</sup>.

2) Ansiedade

A prevalência de sintomas de ansiedade, ataques de pânico e fobia social é de 25%, independentemente da idade e tempo de duração do quadro clínico<sup>32</sup>. Ansiedade, ataques de pânico e fobia social são consequências da cronicidade e da limitação dos sintomas da narcolepsia sobre a funcionalidade socioprofissional da população dos pacientes com narcolepsia<sup>32</sup>.

3) Transtorno comportamental do sono REM (TCSREM)

A prevalência de TCSREM na narcolepsia é de aproximadamente de 36 a 61%.

O TCSREM em pacientes com narcolepsia difere clinicamente do TCSREM não associado à narcolepsia. A idade de início do TCSREM é mais precoce (cerca 31 anos de idade), há um menor predomínio do sexo masculino. Não existem evidências de que o TCSREM associado à narcolepsia represente um fator de risco para o desenvolvimento de moléstias neurodegenerativas<sup>33-37</sup>.

4) Transtornos alimentares

A prevalência de compulsão alimentar e comportamentos alimentares restritivos é maior na população com narcolepsia que na população geral<sup>38</sup>. Os sintomas de transtornos alimentares não apresentam correlação com uso de medicação e tão pouco com sintomas afetivos<sup>38</sup>.

5) Obesidade

Obesidade é mais prevalente em pacientes com narcolepsia de início precoce e em pacientes com SE mais intensa, independentemente do uso de medicações. A obesidade é do tipo central, com o índice de massa corporal de 10 a 20% mais elevado que em controles normais<sup>39</sup>.

As causas da obesidade podem estar na relação entre a neurotransmissão de hipocretinas, atividade do sistema nervoso autônomo, metabolismo basal e sistema leptina-grelina, responsáveis pela sinalização da necessidade calórica, apetite e saciedade<sup>39-41</sup>.

6) Síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS)

A prevalência de SAOS é mais alta na população de narcolépticos (taxa de prevalência de 9 a 19%) que na população geral<sup>42</sup>.

7) Migrânea

A prevalência de migrânea no sexo feminino e masculino em narcolépticos com cataplexia é de, respectivamente, 44% e 28%. A prevalência de enxaquecas é maior em subpopulações com sintomas mais intensos<sup>43,44</sup>.

8) Narcolepsia e EM

Narcolepsia e EM apresentam o alelo HLA 0602 em comum e ambas são consideradas transtornos autoimunes. A EM é um fator de risco para narcolepsia, mas o contrário não é verdadeiro<sup>45</sup>.

## 7. Diagnósticos diferenciais

1) Diagnósticos diferencial da SE<sup>1,46</sup>

- Síndrome do sono insuficiente de causa comportamental;
- síndrome da apneia obstrutiva de sono;
- hipersonia idiopática do sistema nervoso central (SNC);
- hipersonias associadas a transtornos do SNC;
- hipersonias devido a condições médicas;
- hipersonias devido a drogas ou substâncias;
- hipersonias recorrentes;
- alterações do ritmo circadiano.

A presença de cataplexia, sintomas secundários, idade de início e características dos cochilos são importantes para o diagnóstico diferencial.

2) Síndrome do sono insuficiente de causa comportamental

Privação crônica voluntária de sono gera sintomas de SE mais constantes e desejos para dormir, ao contrário dos ataques irresistíveis de sono da narcolepsia. Os cochilos são longos e reparadores e a SE desaparece. O diagnóstico diferencial é alcançado com a história médica, diários de sono e com extensão do período de sono<sup>46</sup>.

3) SAOS

SAOS e narcolepsia podem coexistir devido à obesidade do tipo central nas duas condições. O diagnóstico diferencial é feito

pela história médica, polissonografia (PSG) e teste das latências múltiplas do sono (TLMS). A fragmentação do sono causada pelas apneias pode simular alterações clássicas da narcolepsia na PSG e no TLMS sono. Eventualmente, o diagnóstico definitivo pode ser alcançado apenas com o tratamento da SAOS, desmascarando a sonolência causada pela narcolepsia<sup>46</sup>.

#### 4) Hipersonia idiopática do SNC

O diagnóstico diferencial entre narcolepsia sem cataplexia e sonolência idiopática do SNC é intrinsecamente difícil<sup>1,45</sup>. Os cochilos da narcolepsia são curtos, refrescantes, ocorrem em forma de ataques e não precedidos de um grau importante de sonolência. Os cochilos da hipersonolência idiopática são longos, não restauradores e precedidos de sonolência. Sono noturno longo (> 10 horas) não reparador e cansaço de manhã ao acordar, além de episódios de embriaguez do sono com confusão mental são característicos de hipersonia idiopática, e não de narcolepsia. A sonolência idiopática do SNC não cursa com anormalidades clássicas de sono REM na PSG e no TLMS<sup>1,47</sup>.

#### 5) Hipersonias recorrentes

SE pode ocorrer nas hipersonias recorrentes, como na síndrome de Kleine-Levin, que se caracteriza por surtos autolimitados de 8 a 15 dias de duração com sonolência associada a hiperfagia, copropraxia, coprolalia e hipersexualidade<sup>48</sup>.

#### 6) Diagnósticos diferenciais da cataplexia

Condições médicas com episódios que mimetizem ataques recorrentes de cataplexia são muito raras. Alguns achados presentes durante um ataque de cataplexia que auxiliam de forma significativa no diagnóstico diferencial são:

- Arreflexia tendínea profunda transitória durante o ataque;
- preservação da consciência;
- ausência de amnésia;
- manutenção da capacidade auditiva e de compreensão durante o ataque;
- desencadeamento por riso, excitação ou susto;
- término súbito do ataque sem amnésia ou confusão mental.

#### 7) Cataplexia e epilepsia

Cataplexia e paralisia do sono podem ser confundidas com o diagnóstico de crises epiléticas do tipo astáticas ou acinéticas<sup>49,50</sup>.

#### 8) Cataplexia e crises gelásticas

Apesar da ocorrência de risos durante as crises gelásticas e no desencadeamento de cataplexia, não há perda de tônus neuromuscular durante as crises gelásticas, mas sim confusão mental<sup>50</sup>.

9) Doenças hereditárias com ataques do tipo catapléticos isolados

Ataques de cataplexia podem ocorrer nas doenças de Niemann-Pick tipo C, doença de Norrie, na síndrome Coffin Lowry e síndrome de Möbius<sup>23,51</sup>.

#### 10) Pseudocataplexia

A pseudocataplexia é a simulação de ataques de cataplexia por parte de narcolépticos com cataplexia, como uma forma de ganho que objetiva o acesso à medicação estimulante ou alguma outra forma de compensação<sup>52</sup>.

11) Diagnóstico diferencial das alucinações na narcolepsia

#### a) Esquizofrenia

As alucinações da esquizofrenia são principalmente auditivas, ocorrendo durante a vigília, enquanto as alucinações da narcolepsia são de natureza visual (na forma de vultos, sombras, em branco e preto), ocorrendo nas transições entre sono e vigília<sup>53</sup>. O paciente narcoléptico refere que se tratam de alucinações<sup>54</sup>.

#### 12) Diagnóstico diferencial da paralisia do sono

A prevalência de paralisia do sono na população geral é 2,50% a 40%. Ela pode estar associada ao uso de medicação ansiolítica, doença médica, transtorno bipolar e sono não restaurador<sup>55</sup>.

## 8. Narcolepsia secundária a doenças médicas ou neurológicas

Mais de 90% dos casos de narcolepsia são esporádicos. Casos familiares e de narcolepsia secundária constituem uma rara parcela<sup>7</sup>. A narcolepsia secundária é associada com patologias hipotalâmicas, como doença de Niemann-Pick tipo C, tumores, traumatismo de crânio, EM, pós-encefalite, agenesia de corpo caloso, sarcoidose, neurocisticercose e encefalites límbicas. A narcolepsia-cataplexia sintomática pode não estar associada com a redução de hipocretina-1 no LCR. Cerca de 20% de casos de trauma de crânio cursam cronicamente com redução dos níveis de hipocretina-1 no LCR. Apenas uma minoria dos casos de trauma crânio-encefálico desenvolvem narcolepsia-cataplexia pós-traumática com alterações neurofisiológicas compatíveis<sup>45,56</sup>.

## 9. Diagnóstico laboratorial da narcolepsia

### 1) Avaliação neurofisiológica

A avaliação neurofisiológica requer uma PSG realizada no laboratório de sono, seguida, no dia seguinte, do TLMS<sup>1</sup>. Estes exames devem ser realizados sob supervisão de pessoal técnico e de médico habilitados<sup>56,57</sup>. O rigor técnico para evitar resultados falso-negativos ou falso-positivos inclui<sup>58</sup>:

- Retirar agentes supressores do sono REM, como antidepressivos (tricíclicos, inibidores de monoamino-oxidase, inibidores da recaptção de monoaminas etc.) e estimulantes do SNC. Estas medicações devem ser suspensas por um período de 14 dias antes da realização dos exames (no caso de fluoxetina, seis semanas);
- retirar sedativos, hipnóticos e anti-histamínicos pelo menos uma semana antes dos testes;
- substâncias estimulantes, como cafeína e nicotina devem ser reduzidas ou retiradas na semana do exame;
- manter horários regulares e pelo menos seis horas de sono por noite para dormir e acordar nas duas semanas anteriores ao exame.

### 2) PSG

#### a) Indicação da PSG na narcolepsia

A PSG seguida do TLMS é indicada de forma mandatória na narcolepsia sem cataplexia para diagnóstico laboratorial (vide mais abaixo). Nos casos de narcolepsia com cataplexia bem caracterizada a PSG é necessária para diagnóstico de comorbidades<sup>59</sup>.

#### b) Interpretação e achados da PSG

Os achados mais frequentes na narcolepsia são<sup>60-62</sup>:

**Tabela 2 - Escala de Sonolência de Epworth**

Qual é a probabilidade de você "cochilar" ou adormecer nas situações que serão apresentadas a seguir, em contraste com estar sentindo-se simplesmente cansado? Isto diz respeito ao seu modo de vida comum, nos tempos atuais. Ainda que você não tenha feito, ou passado por nenhuma destas situações, tente calcular como poderiam tê-lo afetado.

Utilize a escala apresentada a seguir para escolher o número mais apropriado para cada situação

0 = **nenhuma** chance de cochilar

1 = **pequena** chance de cochilar

2 = **moderada** chance de cochilar

3 = **alta** chance de cochilar

SITUAÇÃO:

CHANCE DE COCHILAR:

Sentado e lendo

\_\_\_\_\_

Vendo TV

\_\_\_\_\_

Sentado em um lugar público (ex. sala de espera, igreja)

\_\_\_\_\_

Como passageiro de trem, carro ou ônibus andando uma hora sem parar

\_\_\_\_\_

Deitando-se para descansar à tarde, quando as circunstâncias permitem

\_\_\_\_\_

Sentado e conversando com alguém

\_\_\_\_\_

Sentado calmamente após almoço sem álcool

\_\_\_\_\_

Se você tiver carro, enquanto pára por alguns minutos quando pega trânsito intenso

\_\_\_\_\_

TOTAL

\* Johns MW. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991;14:540-5.

- Eficiência de sono normal nos pacientes mais jovens, podendo estar reduzida em pessoas com mais tempo de quadro clínico;
- latência de sono NREM abaixo de 10 minutos;
- redução da latência de sono REM abaixo de 70 minutos;
- aumento do número de microdespertares;
- aumento de transições entre os estágios de sono e vigília;
- aumento de tempo acordado após o início do sono;
- aumento de estágio 1.

Outros achados polissonográficos significativos incluem:

- Aumento da densidade de movimentos oculares durante o sono REM;
- sono REM sem atonia (SREMSA);
- aumento de atividade fásica no eletromiograma de mento.

Estes achados são mais prevalentes na população de narcolépticos que na população geral<sup>34,63,64</sup>.

### 3) TLMS

O TLMS deve ser realizado segundo diretrizes definidas pela força-tarefa da *American Academy of Sleep Medicine*<sup>65</sup>. Uma PSG realizada na noite que antecede o TLMS é necessária para se documentar a quantidade noturna de sono e avaliar a arquitetura do sono<sup>65</sup>. O TLMS consiste de cinco oportunidades para adormecer, realizadas a cada duas horas durante o período principal de vigília.

#### a) Indicações do TLMS

O TLMS é indicado a todos os pacientes com suspeita de narcolepsia sem cataplexia para confirmação do diagnóstico<sup>65</sup>.

#### b) Interpretação do TLMS

Uma latência média de sono inferior ou igual a 8 minutos, com a presença de dois ou mais episódios de sono REM, é suficiente para o diagnóstico polissonográfico de narcolepsia<sup>1</sup>.

A sensibilidade e a especificidade do TLMS são de, respectivamente, 0,78 e 0,93, quando utilizado um ponto de corte de dois ou mais episódios de SOREMP<sup>65</sup>. Um TLMS negativo para narcolepsia não descarta definitivamente o diagnóstico<sup>65,66</sup>.

Os SOREMP não ocorrem apenas na narcolepsia, sendo importante descartar ou tratar outras doenças antes de avaliar o achado de SOREMP para sustentar o diagnóstico de narcolepsia. A fragmentação do sono associada com a síndrome da apneia obstrutiva do sono pode causar falso-positivos no TLMS<sup>65,66</sup>.

#### c) Indicações de repetição do TLMS na narcolepsia<sup>67</sup>

- Quando o primeiro teste é afetado por circunstâncias externas ou as condições do estudo não sejam inadequadas;
- resultados ambíguos (por exemplo, apenas um SOREMP);
- suspeita clínica de narcolepsia, porém um ou mais TLMS anterior(es) negativos.

#### 4) Teste da Manutenção da Vigília (TMV)

O TMV consiste em uma avaliação diurna que mede a capacidade de uma pessoa permanecer acordada em um ambiente com pouca estimulação sensorial<sup>68,69</sup>. Não é um teste diagnóstico para narcolepsia e a *American Academy of Sleep Medicine* recomenda a indicação do TMV quando houver necessidade de avaliar<sup>65</sup>:

- A capacidade de um paciente em permanecer acordado quando houver risco para a sua segurança ou de terceiros<sup>66,67</sup>;
- a resposta a tratamento em paciente portador de SE<sup>66,67</sup>.

#### 5) Conclusões da avaliação neurofisiológica

A PSG e o TLMS são úteis para se confirmar o diagnóstico de narcolepsia. Se a repetição da PSG seguida do TLMS mostrar a

inexistência de dados positivos em diferentes ocasiões, isto exclui o diagnóstico de SE devido à narcolepsia.

#### 6) Avaliação subjetiva da SE

A escala mais utilizada para avaliação clínica da SE é a Escala de Sonolência de Epworth<sup>70</sup> (Tabela 2). Valores acima de 10 pontos são considerados acima do normal<sup>71,72</sup>.

### Imunogenética e tipagem HLA-DQB1\*0602

Oitenta e oito a 98% dos casos de narcolepsia com cataplexia demonstram antígeno HLA-DQB1\*0602 positivo<sup>7,12,13,73</sup>. Contudo, a presença deste alelo não é fator suficiente nem necessário para o desenvolvimento da narcolepsia<sup>7,73</sup>. Na população geral, a prevalência do antígeno HLA-DQB1\*0602 varia entre 12-34%<sup>8,14,15</sup> (Tabela 1). Na população de narcolepsia sem cataplexia, a prevalência do HLA-DQB1\*0602 é de 40% a 60%<sup>8,9</sup>. A tipagem HLA possui, portanto, uma baixa especificidade nestes casos de narcolepsia sem cataplexia e não é um instrumento isolado para se realizar o diagnóstico da narcolepsia sem cataplexia<sup>46,74</sup>. Um HLA positivo é critério de suporte diagnóstico, mas sua ausência não elimina a presença de narcolepsia sem cataplexia.

Em conclusão, o uso clínico do alelo HLA-DQB1\*0602 é limitado, já que possui baixas sensibilidade e especificidade em pacientes sem cataplexia<sup>46,74</sup>.

### Hipocretina-1 no LCR

A concentração normal de hipocretina situa-se acima de 200pg/mL em todas as idades e em ambos os sexos<sup>75-78</sup>.

Níveis de hipocretina-1 abaixo de 110pg/mL são altamente específicos (99%) e sensíveis (87-89%) para casos de narcolepsia com cataplexia, mas não são sensíveis para casos sem cataplexia (Tabela 1). Apenas 16% dos casos de narcolepsia sem cataplexia apresentam redução da hipocretina-1 lombar, sendo que níveis maiores de 110pg/mL não excluem o diagnóstico de narcolepsia sem cataplexia<sup>79-81</sup>. Existe uma forte associação entre a redução da hipocretina-1 no LCR com a presença de cataplexia e com o HLA-DQB1\*0602 positivo<sup>13</sup>.

A dosagem de hipocretina-1 no LCR está indicada nas seguintes situações para o diagnóstico de narcolepsia:

- Indivíduos com SE, mas com um ou mais TLMS negativo;
- quando houver dúvidas sobre a existência de cataplexia;
- uso de medicações de ação no SNC que interfiram nos resultados do TLMS;
- pacientes jovens (crianças e adolescentes) ainda sem cataplexia;
- pacientes que não podem realizar o TLMS por motivos operacionais.

Nas situações acima, a tipagem HLA-DQB1\*0602 deve anteceder a dosagem de hipocretina-1 no LCR. Se o HLA-DQB1\*0602 for negativo, não há necessidade de se dosar a hipocretina, uma vez que não existe redução de hipocretina-1 no LCR sem HLA-DQB1\*0602 positivo<sup>46,74</sup> em casos de narcolepsia esporádica.



## Financiamento e conflito de interesse

Membro do grupo de autores	Local de trabalho	Verba de pesquisa <sup>1</sup>	Outro apoio à pesquisa ou educação médica continuada <sup>2</sup>	Honorários de palestrantes	Participação acionária	Consultor/ conselho consultivo	Outro <sup>3</sup>
Flávio Alóe	HC-FMUSP	-	-	Libbs* Boheringer-Ingelheim* Apsen*	-	-	-
Rosana Cardoso Alves	HC-FMUSP	-	-	-	-	-	-
John F. Araújo	UFRN	CNPq	-	-	-	-	-
Alexandre Azevedo	HC-FMUSP	-	-	Libbs*	-	-	-
Andrea Bacelar	Carlos Bacelar Clínica	Novartis*	-	Libbs* Mantecorp* Glaxo*	-	-	-
Márcio Bezerra	Clínica Rio Sono	-	-	-	-	-	-
Lia Rita Azeredo Bittencourt	UNIFESP	CNPq	-	-	-	-	-
Guilherme Bustamante	HC-FMRP-USP	-	-	-	-	-	-
Tânia Aparecida Marchiori de Oliveira Cardoso	HC-UNICAMP	-	-	-	-	-	-
Alan L. Eckeli	HC-FMRP-USP	-	-	-	-	-	-
Regina Maria França Fernandes	FMRP-USP	-	-	-	-	-	-
Leonardo Goulart	HIAE	-	-	-	-	-	-
Márcia Pradella-Hallinan	AFIP Instituto do Sono	-	-	Jonhson** Libbs**	-	-	-
Rosa Hasan	HC-FMUSP	-	-	Libbs* Boheringer-Ingelheim*	-	-	-
Heidi Haueisen Sander	HC-FMRP-USP	-	-	-	-	-	-
Luciano Ribeiro Pinto Jr.	UNIFESP	-	-	-	-	-	-
Maria Cecília Lopes	HC-FMUSP	-	-	-	-	-	-
Gisele Richter Minhoto	PUCPR	-	-	Libbs**	-	-	-
Walter Moraes	UNIFESP	AFIP	-	-	-	-	-
Gustavo Antônio Moreira	AFIP	-	-	-	-	-	-
Daniela Pachito	HC-FMRP-USP	-	-	-	-	-	-
Mário Pedrazolli	EACH-USP	-	-	-	-	-	-
Dalva Poyares	UNIFESP AFIP	CNPq	-	Ache* Mantecorp* Libbs** Air Liquide Brasil*	-	-	-
Lucila Prado	UNIFESP	-	-	-	-	-	-
Geraldo Rizzo	HMV HMD	-	-	Libbs* Roche* Boehringer*	-	Boehringer Roche	-
R. Nonato Rodrigues	HUB-FMUnB	-	-	-	-	-	-
Israel Roitman	HIAE	-	-	-	-	-	-

Ademir Baptista Silva	UNIFESP	-	-	-	-	-	-
Stella Márcia Azevedo Tavares	HC-FMUSP HIAE	-	-	-	-	-	-

\* Modesto

\*\* Significativa

\*\*\* Significativa. Montantes fornecidos à instituição do autor ou a colega onde o autor tem participação, não diretamente ao autor.

Nota: HC-FMUSP = Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; UFRN = Universidade Federal do Rio Grande do Norte; UNIFESP = Universidade Federal de São Paulo; HC-FMRP-USP = Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; HC-UNICAMP = Hospital das Clínicas, Universidade Estadual de Campinas; HIAE = Hospital Israelita Albert Einstein; AFIP = Associação Fundo de Incentivo à Psicofarmacologia; PUCPR = Pontifícia Universidade Católica do Paraná; EACH-USP = Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo; AFIP = Associação Fundo de Incentivo à Psicofarmacologia; HMV = Hospital Moinhos de Vento; HMD = Hospital Mãe de Deus; HUB-FMUUnB = Hospital Universitário de Brasília, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília; CNPq = Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.  
Mais informações, consultar as Instruções aos Autores.

## Referências

- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, second edition: diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
- Longstreth WT Jr, Ton TG, Koepsell T, Gersuk VH, Hendrickson A, Velde S. Prevalence of narcolepsy in King County, Washington, USA. *Sleep Med.* 2009;10(4):422-6.
- Longstreth WT Jr, Koepsell TD, Ton TG, Hendrickson AF, van Belle G. The epidemiology of narcolepsy. *Sleep.* 2007;30(1):13-26.
- Silber MH, Krahn LE, Olson EJ, Pankratz VS. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a population-based study. *Sleep.* 2002;25(2):197-202.
- Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M, Heikkilä K, Koskimies S, Guilleminault C. The prevalence of narcolepsy: an epidemiological study of the Finnish Twin Cohort. *Ann Neurol.* 1994;35(6):709-16.
- Wing YK, Li RH, Lam CW, Ho CK, Fong SY, Leung T. The prevalence of narcolepsy among Chinese in Hong Kong. *Ann Neurol.* 2002;51(5):578-84.
- Mignot E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology.* 1998;50(2 Suppl 1):S16-22.
- Mignot E, Lin L, Rogers W, Honda Y, Qiu X, Lin X, Okun M, Hohjoh H, Miki T, Hsu S, Leffell M, Grumet F, Fernandez-Vina M, Honda M, Risch N. Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Hum Genet.* 2001;68(3):686-99.
- Pelin Z, Guilleminault C, Risch N, Grumet FC, Mignot E. HLA-DQB1\*0602 homozygosity increases relative risk for narcolepsy but not disease severity in two ethnic groups. US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. *Tissue Antigens.* 1998;51(1):96-100.
- Mignot E, Kimura A, Lattermann A, Lin X, Yasunaga S, Mueller-Eckhardt G, Rattazzi C, Lin L, Guilleminault C, Grumet FC, Mayer G, Dement WC, Underhill P. Extensive HLA class II studies in 58 non-DRB1\*15 (DR2) narcoleptic patients with cataplexy. *Tissue Antigens.* 1997;49(4):329-41.
- Ellis MC, Hetsimer AH, Ruddy DA, Hansen SL, Kronmal GS, McClelland E, Quintana L, Drayna DT, Aldrich MS, Mignot E. HLA class II haplotype and sequence analysis support a role for DQ in narcolepsy. *Immunogenetics.* 1997;46(5):410-7.
- Mignot E, Lin X, Arrigoni J, Macaubas C, Olive F, Hallmayer J, Underhill P, Guilleminault C, Dement WC, Grumet FC. DQB1\*0602 and DQA1\*0102 (DQ1) are better markers than DR2 for narcolepsy in Caucasian and black Americans. *Sleep.* 1994;17(8 Suppl):S60-7.
- Mignot E, Hayduk R, Black J, Grumet FC, Guilleminault C. HLA DQB1\*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep.* 1997;20(11):1012-20.
- Morgun A, Gonçalves-Primo A, Shulzhenko N, Rampim GF, Mine KL, Gerbase-DeLima M. HLA-DQB1 and -DRB1 Alleles, Cytokine Polymorphisms and KIR Gene Frequencies in a Population (Caucasian) from South East Brazil. *Hum Immunol.* 2004;65(9):879-82.
- Temin J, Marques GD, Morgun A, Shulzhenko N, Rampim GF, Gerbase-de Lima M. HLA-DQB1 and -DRB1 Alleles and Cytokine Polymorphisms in a Mulatto population from South East Brazil. *Hum Immunol.* 2004;65(9):882-6.
- Miyagawa T, Honda M, Kawashima M, Shimada M, Tanaka S, Honda Y, Tokunaga K. Polymorphism located in TCRA locus confers susceptibility to essential hypersomnia with HLA-DRB1\*1501-DQB1\*0602 haplotype. *J Hum Genet.* 2010;55(1):63-5.
- Hallmayer J, Faraco J, Lin L, Hesselton S, Winkelmann J, Kawashima M, Mayer G, Plazzi G, Nevsimalova S, Bourgin P, Hong SC, Honda Y, Honda M, Högl B, Longstreth WT Jr, Montplaisir J, Kemlink D, Einen M, Chen J, Musone SL, Akana M, Miyagawa T, Duan J, Desautels A, Erhardt C, Hesla PE, Poli F, Frauscher B, Jeong JH, Lee SP, Ton TG, Kvale M, Kolesar L, Dobrovolná M, Nepom GT, Salomon D, Wichmann HE, Rouleau GA, Gieger C, Levinson DF, Gejman PV, Meitinger T, Young T, Peppard P, Tokunaga K, Kwok PY, Risch N, Mignot E. Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nat Genet.* 2009;41(6):708-11.
- Dauvilliers Y, Neidhart E, Lecendreux M, Billiard M, Tafti M. MAO-A and COMT polymorphisms and gene effects in narcolepsy. *Mol Psychiatry.* 2001;6(4):367-72.
- Dauvilliers Y, Neidhart E, Billiard M, Tafti M. Sexual dimorphism of the catechol-O-methyltransferase gene in narcolepsy is associated with response to modafinil. *Pharmacogenomics J.* 2002;2(1):65-8.
- Dauvilliers Y, Arnulf I. Narcolepsy avec cataplexie. *Revue Neurologique.* 2008;164(8-9):634-45.
- Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet.* 2007;369(9560):499-511.
- Nishino S. Clinical and neurobiological aspects of narcolepsy. *Sleep Med.* 2007;8(4):373-99.
- Nishino S. Narcolepsy. *Sleep Med Clin.* 2006;1:47-61.
- Dauvilliers Y, Billiard M, Montplaisir J. Clinical aspects and pathophysiology of narcolepsy. *Clin Neurophysiol.* 2003;114(11):2000-17.
- Thannickal TC, Nienhuis R, Siegel JM. Localized loss of hypocretin (orexin) cells in narcolepsy without cataplexy. *Sleep.* 2009;32(8):993-8.
- Overeem S, Black JL 3rd, Lammers GJ. Narcolepsy: immunological aspects. *Sleep Med Rev.* 2008;12(2):95-107.
- Boehmer LN, Wu MF, John J, Siegel JM. Treatment with immunosuppressive and anti-inflammatory agents delays onset of canine genetic narcolepsy and reduces symptom severity. *Expl Neurol.* 2004;188(2):292-9.
- Vignatelli L, D'Alessandro R, Mosconi P, Ferini-Strambi L, Guidolin L, De Vincentiis A, Plazzi G; GINSEN (Gruppo Italiano Narcolessia-Studio Epidemiologico Nazionale). Health-related quality of life in Italian patients with narcolepsy: the SF-36 health survey. *Sleep Med.* 2004;5(5):467-75.
- Rieger M, Mayer G, Gauggel S. Attention deficits in patients with narcolepsy. *Sleep.* 2003;26(1):36-43.
- Bayon V, Damien Léger D, Philip P. Socio-professional handicap and accidental risk in patients with hypersomnias of central origin. *Sleep Med.* 2009;13(6):421-6.
- Aldrich MS. Automobile accidents in patient with sleep disorders. *Sleep.* 1989;12(6):487-94.
- Fortuyn HA, Lappenschaar MA, Furer JW, Hodiamont PP, Rijnders CA, Renier WO, Buitelaar JK, Overeem S. Anxiety and mood disorders in narcolepsy: a case-control study. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010;32(1):49-56.
- Bonakis A, Howard RS, Williams A, Bonakis A, Howard RS, Williams A. Narcolepsy presenting as REM sleep behaviour disorder. *Clinical Neurol Neurosurg.* 2008;110(5):518-20.
- Dauvilliers Y, Rompré S. REM Sleep Characteristics in narcolepsy and REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep.* 2007;30(7):844-9.
- Mattarozzi K, Bellucci C, Campi C, Cipolli C, Ferri R, Franceschini C, Mazzetti M, Russo PM, Vandi S, Vignatelli L, Plazzi G. Clinical, behavioural and

- polysomnographic correlates of cataplexy in patients with narcolepsy/cataplexy. *Sleep Med.* 2008;9(4):425-33.
36. Nevsimalova S, Prihodova I, Kemlink D, Linn L, Mignot E. REM behavior disorder (RBD) can be one of the first symptoms of childhood narcolepsy. *Sleep Med.* 2007;8(7-8):784-6.
  37. Nightingale S, Orgill JC, Ebrahim IO, de Lacy SF, Agrawal S, Williams AJ. The association between narcolepsy and REM behavior disorder (RBD). *Sleep Med.* 2005;6(3):253-8.
  38. Fortuyn HA, Swinkels S, Buitelaar J, Renier WO, Furer JW, Rijnders CA, Hodiomont PP, Overeem S. High prevalence of eating disorders in narcolepsy with cataplexy: a case-control study. *Sleep.* 2008;31(3):335-41.
  39. Dahmen N, Bierbrauer J, Kasten M. Increased prevalence of obesity in narcoleptic patients and relatives. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001;251(2):85-9.
  40. Chabas D, Foulon C, Gonzalez J, Nasr M, Lyon-Caen O, Willer JC, Derenne JP, Arnulf I. Eating disorder and metabolism in narcoleptic patients. *Sleep.* 2007;30(10):1267-73.
  41. Kotagal S, Krahn LE, Slocumb N. A putative link between childhood narcolepsy and obesity. *Sleep Med.* 2004;5(2):147-50.
  42. Sansa G, Iranzo A, Santamaria J. Obstructive sleep apnea in narcolepsy. *J Sleep Med.* 2010;11(1):93-5.
  43. Dahmen N, Kasten M, Wiczorek S, Gencik M, Eppelen JT, B Ullrich B. Increased frequency of migraine in narcoleptic patients: a confirmatory study. *Cephalalgia.* 2003;23(1):14-9.
  44. Dahmen N, Querings K, Grun B, Bierbrauer J. Increased frequency of migraine in narcoleptic patients. *Neurology.* 1999;52(6):1291-3.
  45. Nishino S, Kanbayashi T. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep Med Rev.* 2005;9(4):269-310.
  46. Billiard M. Diagnosis of narcolepsy and idiopathic hypersomnia. An update based on the International Classification of Sleep Disorders. *Sleep Med Rev.* 2007;11(5):377-88.
  47. Sasai T, Inoue Y, Komada Y, Sugiura T, Matsushima E. Comparison of clinical characteristics among narcolepsy with and without cataplexy and idiopathic hypersomnia without long sleep time, focusing on HLA-DRB1\*1501/DQB1\*0602 finding. *Sleep Med.* 2009;10(9):961-6.
  48. 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(Pt 12):2763-76.
  49. Doose H. Myoclonic-astatic epilepsy in early childhood. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, editors. *Epileptic Syndromes in infancy, childhood and adolescence.* 2 ed. London: John Libbey; 1992. p.103-14.
  50. Zeman A, Douglas N, Aylward R. Narcolepsy mistaken for epilepsy. *BMJ.* 2001;322(7280):216-8.
  51. Zeman A, Britton T, Neil Douglas D, Hansen A, Hicks J, Robin H. Narcolepsy and excessive daytime sleepiness. *BMJ.* 2004;329(7468):724-8.
  52. Baumann CR, Bassetti CL, Valko PO, Haybaeck J, Morten Keller M, Clark E, Stocker R, Markus Tolnay M, Scammell TE. Loss of hypocretin (Orexin) neurons with traumatic brain injury. *Ann Neurol.* 2009;66(4):555-9.
  53. Droogleeveer-Fortuyn HA, et al. Psychotic symptoms in narcolepsy: phenomenology and a comparison with schizophrenia. *Gen Hospital Psychiatr.* 2009;31:146-54.
  54. Ohayon MM, Priest RG, Caulet M, Guilleminault C. Hypnagogic and hypnopompic hallucinations: pathologic phenomenon? *Br J Psychiatry.* 1996;169(4):459-67.
  55. Ohayon MM, Zulley J, Guilleminault C, Smirne S. Prevalence and pathologic association of sleep paralysis in the general population. *Neurology.* 1999;52(6):1194-200.
  56. D'Cruz O, Vaughn B, Gold S. Symptomatic cataplexy in pontomedullary lesions. *Neurology.* 1994;44(11):2189-91.
  57. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specifications.* Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
  58. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lee-Chiong T, Loubé DL, Owens J, Pancer JP, Wise M. The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep.* 2005;28(4):499-521.
  59. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep.* 2005;28:113-21.
  60. Broughton R, Dunham W, Newman J, Lutley K, Duschesne P, Rivers M. Ambulatory 24 hour sleep-wake monitoring in narcolepsy-cataplexy compared with matched control subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1988;70(6):473-81.
  61. Montplaisir J, Billiard M, Takahashi S, Bell IR, Guilleminault C, Dement WC. Twenty-four-hour recording in REM-narcoleptics with special reference to nocturnal sleep disruption. *Biol Psychiatry.* 1978;13(1):73-89.
  62. Montplaisir J, Godbout R. Nocturnal sleep of narcoleptic patients: revisited. *Sleep.* 1986;9(1 Pt 2):159-61.
  63. Vankova J, Nevsimalova S, Sonka K, Spackova N, Svejdoma-Blazejova K. Increased REM density in narcolepsy-cataplexy and the polysymptomatic form of idiopathic hypersomnia. *Sleep.* 2001;24(6):707-11.
  64. Dauvilliers Y, Pennestri MH, Petit D, Dhang-Vu T, Lavigne G, Montplaisir J. Periodic leg movements during sleep and wakefulness in Narcolepsy J. *Sleep Res.* 2007;16(3):333-9.
  65. Arand D, Bonnet M, Hurwitz T, Mitler M, Rosa R, Sangel B. The Clinical Use of the MSLT and MWT. *Sleep.* 2005;28(1):123-44.
  66. Bonnet MH. ACNS clinical controversy: MSLT and MWT have limited clinical utility. *J Clin Neurophysiol.* 2006;23(1):50-8.
  67. Wise MS. Objective Measures of Sleepiness and Wakefulness: Application to the Real World? *J Clin Neurophysiol.* 2006;23(1):39-49.
  68. Mitler MM, Gujavarty KS, Browman CP. Maintenance of wakefulness test: a polysomnographic technique for evaluation treatment efficacy in patients with excessive somnolence. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1982;53(6):658-61.
  69. Doghramji K, Mitler M, Sangal B, Shapiro, Taylor S, Shapiro C, Taylor S, Walsleben J, Belisle C, Erman MK, Hayduk R, Hosn R, O'Malley EB, Sangal JM, Schutte SL, Youakim JM. A normative study of the maintenance of wakefulness test (MWT). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997;103(5):554-62.
  70. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5.
  71. Johns MW. Sleepiness in different situations measured by the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1994;17(8):703-10.
  72. Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res.* 2000;9(1):5-11.
  73. Lin L, Hungs M, Mignot E. Narcolepsy and the HLA region. *J Neuroimmunol.* 2001;117(1-2):9-20.
  74. Bougin P, Zeitzer JM, Mignot E. CSF hypocretin-1 assessment in sleep and neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2008;7(7):649-62.
  75. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, Fukuhara C, Battenberg EL, Gautvik VT, Bartlett FS 2nd, Frankel WN, van den Pol AN, Bloom FE, Gautvik KM, Sutcliffe JG. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(1):322-7.
  76. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JR, Buckingham RE, Haynes AC, Carr SA, Annan RS, McNulty DE, Liu WS, Terrett JA, Elshourbagy NA, Bergsma DJ, Yanagisawa M. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell.* 1998;92(4):573-85.
  77. Fronczek R, Bauman CR, Lammers GJ, Bassetti CL, Overeem S. Hypocretin/orexin disturbances in neurological disorders. *Sleep Med Rev.* 2009;13(1):9-22.
  78. Shchenko D, Murillo-Rodriguez E, Lin L, Xu M, Hallett L, Nishino S, Lin L, Xu M, Hallett L, Nishino S, Mignot E, Shiromani PJ. Relationship between CSF hypocretin levels and hypocretin neuronal loss. *Exp Neurol.* 2003;184(2):1010-6.
  79. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, Okun M, Nevsimalova S, Overeem S, Overeem S, Vankova J, Black J, Harsh J, Bassetti C, Schrader H, Nishino S. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol.* 2002;59(10):1553-62.
  80. Dauvilliers Y, Baumann CR, Carlander B, Bischof M, Blatter T, Lecendreux M, Maly F, Besset A, Touchon J, Billiard M, Tafti M, Bassetti CL. CSF hypocretin-1 levels in narcolepsy, Kleine-Levin syndrome, and other hypersomnias and neurological conditions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(12):1667-73.
  81. Baumann CR, Bassetti CL. Hypocretins (orexins) and sleep-wake disorders. *Lancet Neurol.* 2005;4(10):673-82.