



SINDROM KLEINE-LEVIN

dr. Fira Thiodorus

Mediez Health Center, Jakarta Pusat, DKI Jakarta

Sindrom Kleine-Levin (SKL) juga dikenal sebagai “sindrom putri tidur” adalah parasomnia yang jarang terjadi. Sindrom ini mencakup episode hipersomnia berulang, bersama dengan kelainan perilaku atau kognitif, ditambah dengan makan kompulsif dan hiperseksualitas. Pada tahun 1862, Brierre de Boismont melaporkan kasus pertama sindrom Kleine-Levin. Kondisi ini dinamai Willi Kleine, merupakan orang yang mendokumentasikan beberapa kasus hipersomnia periodik pada tahun 1925, dan Max Levin yang mencatat kasus hipersomnia periodik serta hiperfagia pada tahun 1930.¹

Sindrom Kleine-Levin (SKL) adalah gangguan tidur kambuhan yang langka, ditandai dengan episode hipersomnia berat berulang disertai dengan perubahan kognitif, suasana hati, dan perilaku, seperti hiperfagia, hiperseksualitas, kebingungan, derealisasi, dan apatis. Pasien biasanya mengalami serangan berulang, yang berlangsung beberapa hari hingga beberapa minggu. Pasien bervariasi sesuai tingkat keparahan gejala dan bagaimana sindrom berkembang.²

Prevalensi pasti sindrom Kleine-Levin tidak diketahui, menurut tinjauan sistematis, antara tahun 1962 dan 2004 ditemukan 186

kasus di seluruh dunia. Perkiraan prevalensi sindrom Kleine-Levin adalah 1 sampai 5 kasus per juta penduduk. Sementara sebagian besar kasus dilaporkan di negara-negara barat. Laki-laki lebih sering terkena daripada wanita, dengan rasio 2 banding 1. Sebagian besar menyerang remaja laki-laki dengan usia rata-rata onset penyakit adalah 15 tahun dan 81% kasus tercatat dimulai selama dekade kedua kehidupan. Pasien berusia di atas 30 tahun dianggap jarang mengalami episode pertama sindrom Kleine-Levin.¹

Penyebab spesifik dan definitif dari sindrom Kleine-Levin belum dapat ditentukan. Etiologi yang mungkin berperan adalah gangguan psikologis, trauma, toksin, infeksi, kelainan neurotransmitter serotonergik atau dopaminergik, dan autoimunitas. Kelainan di hipotalamus diduga turut berperan pada sindrom Kleine-Levin, mengingat fungsinya dalam mengatur tidur, nafsu makan, dan perilaku seksual.¹

Infeksi dapat memicu penyakit autoimun baik melalui reaktivitas silang atau dengan memberikan pemicu inflamasi untuk aktivasi sel T autoreaktif.³ Agen infeksi yang dapat menyebabkan infeksi virus yang memicu sindrom Kleine-Levin termasuk EBV, VZV, virus influenza

Asia, virus entero, vaksin tifoid, dan Streptococcus. Ada korelasi yang signifikan antara infeksi saluran pernapasan atas dan episode gejala sindrom Kleine-Levin.¹ Hubungan erat antara sistem kekebalan dan mekanisme pengaturan tidur telah dipertimbangkan, seperti hubungan antara narkolepsi dan antigen leukosit manusia (HLA) tertentu.

Beberapa faktor telah dipertimbangkan sebagai pemicu episode hipersomnia. Variasi musim telah diamati, dengan episode pertama biasanya terjadi pada musim gugur atau musim dingin. Beberapa laporan mengidentifikasi infeksi ringan, konsumsi alkohol, trauma kepala, aktivitas fisik, stres, dan kurang tidur sebagai faktor predisposisi yang mungkin. Vaksinasi, termasuk tifus, tuberkulosis, human papillomavirus, influenza H1N1, dan tetanus, juga telah dilaporkan mendahului timbulnya sindrom Kleine-Levin. Baru-baru ini, vaksin SARS-CoV2 dilaporkan terkait dengan kekambuhan sindrom Kleine-Levin pada beberapa pasien.

Dalam Klasifikasi Gangguan Tidur Internasional terbaru (ICSD-3), sindrom Kleine-Levin dianggap sebagai subkelompok gangguan pusat hipersomnolensi. Sindrom Kleine-Levin adalah diagnosis klinis berdasarkan gambaran klinis hipersomnia episodik dengan perubahan kognitif dan perilaku yang khas setelah mengecualikan alternatif tidur, psikiatrik, neurologis, dan etiologi toksik atau metabolik.

Sindrom Kleine-Levin terutama ditandai oleh sifat gejalanya yang intermiten dan periodik. Selama episode, gejala berkembang dengan cepat dan biasanya akan memuncak dalam 24 jam. Episode biasanya berlangsung antara 1 dan 3 minggu, dan waktu dari awal satu episode ke episode lainnya adalah 60 hingga 100 hari. Pasien dapat mengeluh insomnia menjelang akhir episode, dan ketika gejalanya hilang, beberapa pasien dapat mengalami keadaan lega dan bahkan euforia. Hipersomnia episodik adalah ciri utama sindrom Kleine-Levin. Gang-

guan kognitif, derealisasi, dan sikap apatis yang parah biasanya muncul selama episode. Namun, penting untuk dicatat bahwa trias klasik hipersomnia, hiperfagia, dan hiperseksualitas tidak selalu ada.

Gejala umum pada pasien dengan sindrom Kleine-Levin :

- Hipersomnia
- Gangguan kognitif
- Derealisasi
- Apatis
- Hiperfagia
- Disinhibisi dan hiperseksualitas
- Gangguan suasana hati

Karena sindrom ini jarang terjadi dan gejalanya tidak spesifik, pasien yang diduga menderita sindrom Kleine-Levin harus diperiksa kemungkinan penyebabnya. Mengevaluasi pasien dengan sindrom Kleine-Levin harus mencakup memperoleh riwayat medis rinci dari pasien dan anggota keluarga. Selain itu, perhatian khusus harus diberikan pada fluktuasi dalam kemampuan kognitif dan perilaku pasien.² Gambaran diagnostik sindrom Kleine-Levin adalah hipersomnolen periodik, gangguan perilaku (khususnya gangguan makan dan hiperseksualitas), persepsi yang berubah, dan disfungsi kognitif, dengan pemulihan klinis lengkap di antara episode penyakit. Sebagian besar pasien juga menunjukkan sikap apatis dan derealisasi. Wanita tampaknya mengalami perjalanan penyakit yang lebih lama, frekuensi hiperseksualitas yang lebih rendah, dan frekuensi depresi yang lebih tinggi daripada pria. Pemeriksaan fisik secara konsisten normal, tanpa defisit neurologis fokal dan tidak ada bukti meningitis.

Pasien dengan sindrom Kleine-Levin akan mengalami hipersomnia berulang yang tiba-tiba muncul. Durasi tidur selama episode ini dapat berkisar antara 12 hingga 24 jam sehari. Prodormal dapat mencakup rasa lesu yang tiba-tiba luar biasa. Keinginan untuk tidur bisa sangat kuat dan dapat dikaitkan dengan sifat lekas marah dan agresif bila ada gangguan pada tidur pasien. Setelah itu, pasien tampaknya menyesali ledakannya dan bahkan mungkin mengalami amnesia sebagian dari episode tersebut. Selama hipersomnia intens, pasien dapat tetap terjaga dan dapat bangun secara spontan untuk berkemih dan makan.¹

Investigasi Laboratorium Cairan Serebrospinal dan Biokimia harus dilakukan sesuai dengan gejala pasien dan kemungkinan diagnosis banding. Tidak ada kelainan cairan serebrospinal (CSF), darah, atau urin yang khas pada pasien dengan sindrom Kleine-Levin. Terlepas dari kemungkinan etiologi autoimun, penanda peradangan serum dan CSF tidak menunjukkan tanda-tanda peradangan.² CT dan MRI otak umumnya menunjukkan morfologi otak yang normal. EEG menunjukkan perlambatan ritme alfa, delta, atau theta pada sebagian besar

kasus. Polisomnografi menunjukkan perpanjangan durasi total kantuk.

Sindrom Kleine-Levin sering disalahartikan sebagai kondisi kejiwaan. Diferensial diagnosis dapat mencakup depresi atipikal, depresi berat, gangguan bipolar, narkolepsi, sindrom Klüver-Bucy, hipersomnia terkait menstruasi, lesi otak massal, penyakit mitokondria, penyakit Lyme, porfiri intermiten akut, dan epilepsi lobus temporal. Tidak ada pengobatan definitif untuk sindrom Kleine-Levin karena etiologi penyakit ini masih belum diketahui. Perawatan non-farmakologis sindrom Kleine-Levin dapat mencakup psikoedukasi dan dukungan terkait. Tidak ada terapi obat tunggal yang manjur, tetapi beberapa agen psikotropika, termasuk litium, antikonvulsan, dan antidepresan, telah dicoba.

Antidepresan tidak mencegah kekambuhan, kecuali dalam satu kasus, di mana inhibitor oksidase monoamine (moclobemide) digunakan. Karbamazepin memperbaiki perilaku abnormal. Lithium ditemukan secara signifikan meningkatkan perilaku abnormal, mengurangi durasi episode, dan mengurangi kekambuhan, meningkatkan pemulihan gejala. Risperidone dapat memperbaiki gejala psikotik dan menormalkan siklus tidur, sementara agonis dopamin dan gabapentin juga efektif. Modafinil secara terbukti mengurangi durasi periode gejala tetapi mempengaruhi tingkat residivisme. Stimulan yang berbeda seperti methylphenidate, ephedrine, methamphetamine, dan amphetamine dapat mengobati rasa kantuk tetapi tidak mempengaruhi gangguan kognitif dan mental.¹

Penatalaksanaan nonfarmakologis berupa pemberian edukasi dan dukungan sangat penting dalam penatalaksanaan pasien dengan sindrom Kleine-Levin. Selain itu, mempertahankan rutinitas kebersihan sederhana dengan manajemen rumah biasanya sangat membantu sebagian besar pasien sindrom Kleine-Levin. Sangat penting untuk memberi pasien lingkungan yang aman dan akrab untuk tidur, menghindari mengemudi, dan memantau pasien untuk masalah medis atau kejiwaan. Sayangnya, tidak ada bukti bahwa modalitas terapi lain, seperti terapi cahaya, melatonin, dan suplemen vitamin berhasil.²

Sindrom Kleine-Levin memiliki prognosis yang lumayan dan biasanya perjalanan klinis yang dapat sembuh, yang pada akhirnya mengarah pada resolusi gejala secara spontan. Pasien biasanya mengalami durasi rata-rata 6 bulan antara episode dan episode cenderung menurun dalam intensitas dan frekuensi dari waktu ke waktu. Pasien dianggap sembuh jika tidak ada episode lebih lanjut selama minimal enam tahun. Median durasi penyakit adalah 10 tahun pada pasien sindrom Kleine-Levin tanpa hiperseksualitas dan 21 tahun pada pasien KLS dengan hiperseksualitas.¹ MD

Kriteria diagnostik untuk sindrom Kleine-Levin (ICSD-3)² Kriteria A sampai E harus dipenuhi.

A	Pasien mengalami setidaknya dua episode kantuk berlebihan dan durasi tidur berulang, masing-masing bertahan selama dua hari sampai lima minggu
B	Episode biasanya berulang lebih dari sekali setahun dan setidaknya sekali setiap 18 bulan
C	Pasien memiliki kewaspadaan normal, fungsi kognitif, perilaku, dan suasana hati antara episode
D	Pasien harus menunjukkan setidaknya salah satu dari yang berikut selama episode: - Disfungsi kognitif - Perubahan persepsi - Gangguan makan (anoreksia atau hiperfagia) - Perilaku tanpa hambatan (seperti hiperseksualitas)
E	Hipersomnolensi dan gejala terkait tidak dapat dijelaskan oleh gangguan tidur lainnya, gangguan medis, neurologis, atau psikiatri lainnya (terutama gangguan bipolar), penggunaan obat atau pengobatan lainnya

Daftar Pustaka:

1. Shah F, Gupta V. Kleine-Levin syndrome. StatPearls Publishing. 2023 Jan. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568756>
2. Qasrawi SO, BaHammam AS. An Update on Kleine-Levin Syndrome. Current Sleep Medicine Reports. 2023;9:35-44
3. AlShareef SM, Smith RM, BaHammam AS. Kleine-Levin syndrome: clues to aetiology. Sleep and Breathing. 2018;22:613-623.