

# Ny kunnskap om narkolepsi hos barn

I disse dager foreligger nye retningslinjer for behandling av barn med søvnsykdommen narkolepsi. De senere årene har man fått økt kunnskap om årsaksmekanismer og kliniske uttrykksformer. Halvparten av pasientene får sine første symptomer allerede i alderen 5–15 år, og symptomene kan være annerledes enn hos voksne. Det er derfor viktig at også pediatre inkluderer narkolepsi i sitt kompetansefelt.

**Mona Skard Heier**  
*msheier@online.no*  
**Michaela D. Gjerstad**  
**Stine Knudsen**

Narkolepsi er en kronisk sykdom med forstyrrelser i reguleringen av våkenhet, sovn og muskeltonus. Prevalansen i Norge er på ca. 0,22 % (1). Sykdommen kan oppstå i alle aldre, men omrent halvparten har fått sine første symptomer allerede før de fyller 15 år. En rekke studier fra inn- og utland har vist at det kan gå mange år fra de første symptomene viser seg til diagnosen blir stilt (2–4). Derfor har narkolepsi hovedsakelig vært et felt for nevrologer som diagnostiserer og behandler voksne.

Symptomene ved narkolepsi er først og fremst sterkt svønlighet og ufrivillige sovn-anfall, og ofte avbrutt sovn om natten. To tredeler av pasientene har også assoserte symptomer knyttet til REM-sovn. Mest karakteristisk er katapleksi, som er patognomonisk for narkolepsi og består av kortvarig tap av muskeltonus utløst av emosjonelle situasjoner, særlig latter. I tillegg kan det være hypnagogic hallusinasjoner (liv-aktige sanseopplevelser ved innsovning eller oppvåkning) og episoder med sovn-paralyse (kortvarig muskellammelse ved oppvåkning). Disse to fenomenene kan imidlertid også forekomme ved andre sovn-sykdommer og hos friske. Flere undersøkelser viser at sykdommen kan være svært invalidiserende (3–6). Ved spørreundersøkelser gir pasientene uttrykk for at tidligere diagnose og behandling ville ha medført bedret skolegang, yrkeskarriere og sosial tilpasning (3–6).

## Særtrekk ved narkolepsi hos barn

De siste 10–15 år er man blitt mer oppmerksom på at sykdommen ofte debuterer tidligere enn man har vært klar over og at halvparten får sine første symptomer i alderen 5–15 år (7–9). Flere nye studier er derfor rettet mot narkolepsi hos barn. De beskriver både symptomatologi og behandlingsmessige utfordringer som skiller seg fra det man finner hos voksne (8, 9).

*Hypersomni* med sovnfall er, som ved narkolepsi hos voksne, oftest det første symptomet. Søvnepisodene på dagtid er imidlertid ofte mer langvarige, særlig hos de minste barna (6). Søvnfall på skolen er problematisk, men også langvarige perioder med sterkt søvnighet eller bare halvvåken tilstand gjør det umulig for barnet å få utbytte av undervisningen og huske beskjeder og informasjon. Enkelte barn misoppfattes også som «hyperaktive» i forsøket på å holde seg våkne.

Katapleksi kan være miskjent og mistolket, særlig hos de minste barna, der anfallene kan ha en annen utforming enn hos voksne. Selv om anfallene kan utløses ved latter eller andre følelser, er det ikke alltid noen klart anfallsutløsende situasjon. Anfallene starter ofte i ansiktsmuskulaturen, med dystonier og grimasinger omkring kjeve og munn, eventuelt med protrusjon av tungen og snøvlende tale. Det kan også være mer generell tonusveksling med sjanglende og ataktisk preget gange, før anfallet eventuelt utvikles til mer typisk katapleksi med forbigående bilateral lammelse av muskulatur, eventuelt med fall (8). Slik atypisk, infantil katapleksi ser ut til å gå over til den mer vanlige «voksne» formen med alderen.

*Hypnagogic hallucinations* kan være vanskelig å diagnostisere, dels fordi fenomenet oftest er ukjent både for barnet og foreldrene, dels fordi opplevelsene kan være ekstremt skremmende og groteske, så barnet nødig vil fortelle om dem. Plutselig oppstått redsel for å gå til sengs og ønske om å sove hos foreldrene kan være et uttrykk for dette. Nattesøvnen kan være preget av økt uro, ofte i form av parasomnier som søvngjengeri og ufullstendige oppvåkninger med forvirring (9). Det er hevdet at søvnparalyse ikke forekommer eller er sjeldent hos barn, men dette er usikkert, siden barnet har vanskelig for å beskrive fenomenet og det ikke kan observeres utenfra.

*Endokrine endringer*, som vanligvis ikke ses ved narkolepsi hos voksne, kan være tilleggssymptomer hos barn. En markant og rask vektøkning på omtrent 10–30 kg ses ofte, særlig i sykdommens startfase. Det er også

beskrevet økt forekomst av for tidlig kjønnsmodning (pubertas praecox). Disse fenomenene kan tyde på en mer omfattende hypotalamisk affeksjon i en umoden hjerne (10).

*Okt irritabilitet og uro*, noen ganger med uttalt aggressjon, er ikke typisk ved narkolepsi hos voksne, men ses ofte hos barn. Noen ganger kan dette oppfattes som en måte å kompensere tretthet og søvnighet (overtretthet), men forandringen kan også være så uttalt at en slik forklaring ikke er rimelig. Depresjon og tilbaketrekning er vanlig og suicidaltanker kan forekomme (9).

### Hva vet vi om årsakene?

I 1996 ble det søvn-, våkenhets- og tonus-regulerende neuropeptidet hypocretin påvist i hypothalamus for første gang, og i 2000 ble det oppdaget at hypocretinmangel kan medføre narkolepsi (11–14). Siden har det skjedd en betydelig økning i forsknings-basert kunnskap om sykdommen. I dag skiller man mellom narkolepsi med hypocretinmangel og narkolepsi med normalt hypocretinnivå. Man har nå betydelig økt kunnskap om den første gruppen, mens patogenesen ved narkolepsi med normalt hypocretinnivå er mindre veldefinert.

Narkolepsi med katapleksi skyldes i ca. 90 % av tilfellene et nesten totalt tap av hypokretinproduserende nevroner, med tilsvarende lavt hypokretininnhold i spinalvæsken (11–15). Mye tyder på at en autoimmun prosess utløser en destruksjon av hypokretinnevronene. Dette underbygges hovedsakelig av en sterk assosiasjon til vevstypeantigenet *HLA-DQB1\*0602* og en genetisk polymorfisme i *T-cellereceptor-alfa-genet*, som begge finnes hos 95–98 % av alle narkolepsipasienter med hypokretinmangel (16). Man tenker seg at en autoimmun destruksjon av hypokretinnevronene aktiveres ved ytre påvirkninger hos genetisk predisponerte personer. Det har særlig vært interesse for enkelte infeksjoner som mulig utløsende faktorer. Streptokokk-infeksjoner er en mulig utløser, da man finner forhøyede titre av antistreptolysin hos et høyt antall pasienter med nyoppstått narkolepsi (17). Oppmerksomheten rettes nå særlig mot influensavirus etter at en kinesisk studie påviste svingninger i nye



Illustrasjon © Trond Nordahl/medicineheads

tilfeller av narkolepsi hos barn, i takt med årlege influensaepidemier. Det var en topp under svineinfluenzaen i 2009 (18). De fleste av disse barna var ikke vaksinerte.

#### H1N1-influensavaksineringen 2009

Ifølge europeiske studier er narkolepsi-insidensen i aldersgruppen 5–20 år vanligvis ca. 0,5–1/100 000. Forventet årlig insidens i Norge er da 5–10 nye tilfeller i denne aldersgruppen (19). I november og desember 2009 ble det foretatt massevaksinering med vaksinen Pandemrix mot svineinfluenzaviruset H1N1. Vaksinasjonsdekningen i aldersgruppen 5–20 år var 50 %, ca. 450 000 vaksinerte og 450 000 uvaksinerte barn. De første to årene etter vaksineringen fikk 58 vaksinerte barn symptomer på narkolepsi (20). 42 av dem fikk symptomer allerede innen seks måneder. Antallet tilsvarte en narkolepsi-

insidens blant vaksinerte barn på mer enn 10/100 000/år i 2010 – en tidobling av forventet insidens. I samme periode fikk fem uvaksinerte barn verifisert narkolepsi, i overensstemmelse med normal insidens. Sammenhengen mellom vaksineringen og den kraftige økningen i tilfeller av narkolepsi fant man også i andre land som hadde benyttet Pandemrix-varianten av influensavaksine (Finland, Sverige, Irland, England, Frankrike).

Felles for de undersøkte barna var at de hadde vevstypeantigenet *HLADQB1\*0602*, sterkt nedsatt hypokretininnhold i spinalvæsken og en påfallende fulminant sykdomsdebut. Symptomene oppsto brått med sterkt hypersomni hos alle. Katapleksi og de øvrige symptomene oppsto omrent samtidig og var uvanlig uttalte. Særlig de minste barna hadde katapleksi med den beskrevne infantile utformingen. Av 58

hadde 22 en vektøkning på 5–30 kg de første seks månedene. Påfallende aggressjon og irritabilitet ble beskrevet hos seks av barna. Flere av foreldrene fortalte at barna sov urolig, var blitt redde for å legge seg eller ville sove i foreldrenes seng, og enkelte av de større barna beskrev hypnotiske hallusinasjoner. Det kliniske bildet passer derfor med de observasjonene som tidligere er gjort av infantil narkolepsi, men i en uvanlig fulminant form. Man tenker seg at komponenter i vaksinen har utløst en kraftig immunrespons og rask ødeleggelse av de hypokretinproduserende nevronene i hypothalamus. Muligens har de også affisert andre sentralnervøse strukturer hos genetisk predisponerte barn (20).

#### Flere behandlingsalternativer

Økt kunnskap om årsaksmekanismer og kliniske uttrykksformer har gitt bedre mulig-

heter for tidlig diagnose og behandlingsstart. I tillegg til medikamentell behandling vil det oftest være behov for individuell tilpasning av livsstil og sovnvaner samt pedagogisk tilrettelegging i samarbeid mellom hjem, barnehage og skole (21). Medikamentell behandling er i hovedsak symptomatisk og primært siktet inn på å redusere sovnighet, sovnfall og de mest plagsomme tilleggssymptomene. Et økt tilfang av medikamenter gjør at man i dag bedre kan tilpasse behandlingen individuelt. De norske refusjonsbestemmelserne er imidlertid ikke oppdaterte og kan begrense behandlingsmulighetene, siden det bare gis refusjon for amfetamin, som ikke anbefales til barn, og for metylfenidat i tablettsform med korttidseffekt. De vanligst benyttede medikamentene mot hypersomni ved narkolepsi hos barn er fortsatt sentralstimulerende midler som metylfenidat, som nå foreligger i formuleringer med varierende virketid, i tillegg til det nyere midlet modafinil, som har mindre omfattende effekt på sentralnervesystemet. Mot katapleksi, hypnagogic hallusinasjoner og sovnparalyse benyttes serotonin- og/eller adrenalinreopptakshemmere. I tillegg har natriumoksybat vist seg å ha meget god effekt mot de fleste symptomene ved narkolepsi (9). Foreløpig er man tilbakeholden med å gi dette til barn, siden det krever nøyne tilpasset dosering, svært langsom doseopptring og nøyaktig etterlevelse.

## Konklusjon

Omtrent halvparten av pasientene med narkolepsi får sine første symptomer i alderen 5–15 år. Ny kunnskap om symptomatologien hos barn bør øke muligheten for tidligere diagnose og behandling. Etter massevaksineringen med Pandemrix i 2009 har vi fått en ny situasjon i Norge, med et betydelig økt antall barn med fulminant narkolepsi. Disse og andre barn med narkolepsi vil ha behov for kompetent medisinsk og psykososial oppfølging og behandling i mange år fremover. Nasjonalt kompetansesenter for AD/HD, Tourettes syndrom og narkolepsi har derfor, i samarbeid med Helsedirektoratet, utarbeidet en veileder for behandling av barn med narkolepsi (21).

### Mona Skard Heier (f. 1939)

er spesialist i nevrologi og klinisk nevrofysiologi. Hun er tidligere seksjonsoverlege ved Klinisk nevrofysiologisk laboratorium, Ullevål universitetssykehus, nå konsulent ved Nasjonalt kompetansesenter for AD/HD, Tourettes syndrom og narkolepsi. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### Michaela D. Gjerstad (f. 1970)

er spesialist i nevrologi, overlege ved Nevrologisk avdeling, Stavanger universitetssykehus, konsulent ved Nasjonalt kompetansesenter for AD/HD, Tourettes syndrom og narkolepsi og ved Nasjonal kompetansetjeneste for sovn-sykdommer, Bergen.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### Stine Knudsen (f. 1969)

er spesialist i nevrologi, overlege i deltidsstilling ved Nasjonalt kompetansesenter for AD/HD, Tourettes syndrom og narkolepsi og avdelingslege ved Dansk Center for Søvnmedisin, Klinisk neurofysiologisk afdeling, Glostrup Hospital, Københavns Universitet.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

## Litteratur

- Heier MS, Esviukova T, Wilson J et al. Prevalence of narcolepsy with cataplexy in Norway. *Acta Neurol Scand* 2009; 120: 276–80.
- Morrish E, King MA, Smith IE et al. Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy. *Sleep Med* 2004; 5: 37–41.
- Jennum P, Ibseim R, Petersen ER et al. Health, social, and economic consequences of narcolepsy: a controlled national study evaluating the societal effect on patients and their partners. *Sleep Med* 2012; 13: 1086–93.
- Ingravallo F, Gnucci V, Pizza F et al. The burden of narcolepsy with cataplexy: how disease history and clinical features influence socio-economic outcomes. *Sleep Med* 2012; 13: 1293–300.
- Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 2007; 369: 499–511.
- Ervik S, Abdelnoor M, Heier MS et al. Health-related quality of life in narcolepsy. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 198–204.
- Heier MS. Narkolepsi hos barn – en diagnostisk og terapeutisk utfordring. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 2691–3.
- Aran A, Einen M, Lin L et al. Clinical and therapeutic aspects of childhood narcolepsy-cataplexy: a retrospective study of 51 children. *Sleep* 2010; 33: 1457–64.
- Nevsimalova S. Narcolepsy in childhood. *Sleep Med Rev* 2009; 13: 169–80.
- Poli F, Pizza F, Mignot E et al. High prevalence of precocious puberty and obesity in childhood narcolepsy with cataplexy. *Sleep* 2013; 36: 175–81.
- Gautvik KM, de Leece L, Gautvik VT et al. Overview of the most prevalent hypothalamus-specific mRNAs, as identified by directional tag PCR subtraction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 8733–8.
- Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000; 27: 469–74.
- Knudsen S, Jennum PJ, Alving J et al. Validation of the ICSD-2 criteria for CSF hypocretin-1 measurements in the diagnosis of narcolepsy in the Danish population. *Sleep* 2010; 33: 169–76.
- 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.
- Heier MS, Esviukova T, Vilming S et al. CSF hypocretin-1 levels and clinical profiles in narcolepsy and idiopathic CNS hypersomnia in Norway. *Sleep* 2007; 30: 969–73.
- Mignot E, Hayduk R, Black J et al. HLA DQB1\*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep* 1997; 20: 1012–20.
- Aran A, Lin L, Nevsimalova S et al. Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep* 2009; 32: 979–83.
- Han F, Lin L, Warby SC et al. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann Neurol* 2011; 70: 410–7.
- Wijnands L, Lecomte C, de Vries C et al. The incidence of narcolepsy in Europe: before, during, and after the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic and vaccination campaigns. *Vaccine* 2013; 31: 1246–54.
- Heier MS, Gautvik KM, Wannag E et al. Narcolepsy in Norwegian children and adolescents after vaccination against H1N1 influenza A. *Sleep Med* 2013; doi:10.1016/j.sleep.2013.03.020.
- Retningslinjer for utredning og behandling av barn og ungdom med narkolepsi. Oslo: Nasjonalt kompetansesenter for AD/HD, Tourettes syndrom og narkolepsi, 2013. [www.nasjkomp.no](http://www.nasjkomp.no) og [www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no) (30.4.2013).

Mottatt 20.3. 2013, første revisjon innsendt 17.4. 2013, godkjent 30.4. 2013. Medisinsk redaktør Hanne Støre Valeur.

 Podcast på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Publisert først på nett.