

Actualización diagnóstica y terapéutica en narcolepsia

Joan Santamaría-Cano

Resumen. La narcolepsia es una enfermedad emblemática y única dentro de los trastornos del sueño, caracterizada por excesiva somnolencia diurna, cataplejía y otras manifestaciones anormales del sueño REM. En los últimos 14 años se ha producido un avance espectacular en el conocimiento de esta enfermedad, al descubrirse su causa: una pérdida de las neuronas hipotalámicas que sintetizan hipocretina, un neurotransmisor hasta entonces desconocido; y sus probables mecanismos etiopatogénicos: un proceso autoinmune en un paciente con unas características inmunológicas muy precisas –un tipo específico de HLA y un tipo específico de receptor de células T–. La causa de este proceso autoinmune está por determinar. El tratamiento definitivo –la administración de hipocretina, la sustancia que falta en el organismo– no está aún disponible, pero existen medicamentos potentes para tratar sus síntomas principales, la somnolencia y la cataplejía, tanto los clásicos (metilfenidato, clomipramina) como los más recientes (modafinilo, venlafaxina, oxibato sódico), con lo que muchos pacientes pueden experimentar una mejoría importante. El desconocimiento de la enfermedad, tanto por los pacientes y sus familiares como por los médicos, es responsable del gran retraso en su diagnóstico, con consecuencias todavía más dramáticas cuando la enfermedad comienza en la infancia.

Palabras clave. Cataplejía. Hipocretina. Inmunoglobulinas. Narcolepsia.

Conceptos generales

En este apartado se revisan algunas de las características epidemiológicas propias de la narcolepsia.

Delimitación conceptual

La narcolepsia es una enfermedad emblemática dentro de los trastornos del sueño. Se caracteriza por excesiva somnolencia diurna, cataplejía y otras manifestaciones incompletas del sueño REM en la transición vigilia a sueño, como la parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas. A esta tetrada clásica se añade, con frecuencia, un quinto síntoma, la presencia de disrupción del sueño nocturno, para formar la péntada típica de la enfermedad [1].

Prevalencia y morbilidad

La narcolepsia tiene una prevalencia aproximada de un caso entre cada 2.000-4.000 individuos [2], cifras cercanas a las de otras enfermedades neurológicas prevalentes, como la esclerosis múltiple o la enfermedad de Parkinson. Probablemente está infradiagnosticada, sobre todo en casos leves, en formas incompletas o cuando se asocia a otros trastornos del sueño, como el síndrome de apneas obstructivas de sueño [3]. La morbilidad de esta enfermedad es prácticamente similar a la que puede ori-

ginar la epilepsia, llegando a ser muy invalidante en los pacientes no tratados [4].

Genética

La gran mayoría de los casos son de presentación esporádica, y la incidencia de narcolepsia en gemelos monocigóticos es de un 25-31% [5], lo que sugiere que no es suficiente la carga genética, sino que son necesarios otros factores de índole ambiental.

Narcolepsia con cataplejía y sin cataplejía

Es importante distinguir la narcolepsia con cataplejía, una entidad claramente diferenciada clínica y biológicamente, de la narcolepsia sin cataplejía, en la que la hipersomnia se asocia a alteraciones electrofisiológicas similares a las de la narcolepsia con cataplejía, pero sin que se pueda demostrar la presencia de cataplejía [1].

Edad de inicio de la sintomatología

La narcolepsia con cataplejía es un trastorno crónico que dura toda la vida, por lo que la mayoría de pacientes son adultos. Sin embargo, los primeros síntomas de la enfermedad ocurren en un 40-50% de casos en la adolescencia, y en un 2-5% antes de la pubertad [6-8].

Servicio de Neurología y Unidad Multidisciplinar de Trastornos del Sueño. Hospital Clínic. Facultad de Medicina. Universitat de Barcelona. Barcelona, España.

Correspondencia:

Dr. Joan Santamaría Cano. Servicio de Neurología y Unidad Multidisciplinar de Trastornos del Sueño. Hospital Clínic. Villarroel, 170. E-08036 Barcelona.

E-mail:

jsantama@clinic.ub.es

Declaración de intereses:

El autor manifiesta la inexistencia de conflictos de interés en relación con este artículo.

Aceptado:

13.04.12.

Cómo citar este artículo:

Santamaría-Cano J. Actualización diagnóstica y terapéutica en narcolepsia. Rev Neurol 2012; 54 (Supl 3): S25-S30.

© 2012 Revista de Neurología

Retraso en el diagnóstico

Típicamente, el diagnóstico no se hace hasta varios años tras el inicio de los síntomas [9], aunque esto está cambiando rápidamente como resultado del mayor conocimiento y difusión del problema. En adolescentes y adultos jóvenes, son típicas las explicaciones alternativas para la somnolencia excesiva diurna: 'duerme poco, trabaja mucho, es un vago, va muy cansado, se ha tomado alguna cosa', etc. La mayoría de descripciones de la enfermedad se basa en las características del trastorno en pacientes adultos, muchos de ellos tras un largo período de adaptación tras el inicio, con lo que el fenotipo en el momento de presentación de la enfermedad es poco conocido y se define sólo de forma retrospectiva. Únicamente en series recientes [6-8] se ha estudiado a pacientes cerca de su inicio clínico, con un retraso medio de unos dos años. A menudo, estos pacientes infantiles habían recibido diagnósticos alternativos, como miopatía, corea de Sydenham, síndrome PANDAS, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, epilepsia, simulación, reacción de conversión, encefalitis y depresión reactiva.

Etiología

Una pérdida de neuronas productoras de hipocretina en el hipotálamo es característica de la narcolepsia con cataplejía [10,11], y en animales de experimentación, modificaciones genéticas en el nivel de hipocretina o en sus receptores producen narcolepsia con cataplejía [12,13].

El hipotálamo es una de las áreas primordiales en la regulación del sueño y la alerta. Hay dos núcleos hipotalámicos principales implicados en la regulación de la vigilia: el núcleo tuberomamilar (histaminérgico) y un núcleo de neuronas hipocretinérgicas. Un gen, localizado en el cromosoma 17, codifica la síntesis de preprohipocretina, que dará lugar posteriormente a dos hipocretinas: la hipocretina-1 (Hcrt-1) y la hipocretina-2 (Hcrt-2). Hay dos tipos de receptores con una distribución difusa y solapada por todo el sistema nervioso central. La Hcrt-1 y la Hcrt-2 presentan acciones estimuladoras en múltiples zonas del sistema nervioso central, principalmente en regiones reguladoras del ciclo sueño/vigilia [14].

La causa de la pérdida de neuronas hipocretinérgicas en humanos se desconoce. Una hipótesis largamente sostenida es que es de origen autoinmune, aunque no se puede considerar definitivamente probada. Como en muchas otras enfermedades autoin-

munas, los pacientes con narcolepsia con cataplejía presentan con alta frecuencia un haplotipo específico (HLA), el DQB1*0602 [15], y, sin embargo, otros subtipos de HLA, como el HLA DQB1*0603 [16], confieren hasta 50 veces más protección contra la narcolepsia. Además, también se han descrito polimorfismos específicos en el receptor de células T, otro elemento básico en la respuesta inmune, y en el *locus* del receptor P2YR11 [17], un gen que también modula la función inmune celular. Finalmente, el hecho de que alrededor del inicio de la enfermedad se encuentren, en un porcentaje significativo de pacientes, niveles elevados de autoanticuerpos *antitribbles 2* y anticuerpos antiestreptolisina O [8] también lo apoyan.

Hacen falta, probablemente, dos factores para que aparezca la narcolepsia:

- Un componente de mimetismo entre un antígeno externo y algún componente de las neuronas hipocretinérgicas, mediado a través de la presentación por el haplotipo DQB1*0602/DQA1*01026 de un antígeno determinado a un receptor de células T con un idiotipo específico [17].
- Factores inespecíficos, como adyuvantes, infección estreptocócica o influenza, superantígenos estreptocócicos y otros factores. Los efectos no específicos pueden reactivar conos de células T durmientes, aumentar la penetración de la barrera sangre/cerebro de respuestas inmunes periféricas o implicar interacciones inmunes específicas del HLA para el cerebro.

Clínica

La narcolepsia suele tener un inicio clínico insidioso. Los síntomas principales de esta enfermedad son los siguientes.

Excesiva somnolencia diurna

Una de las características principales de la narcolepsia es la imposibilidad de mantener la vigilia en situaciones pasivas (lo que causa somnolencia excesiva y episodios de sueño habitualmente breves) y, según la intensidad del problema, también en situaciones moderadamente activas (hablando con alguien, conduciendo, en trabajos rutinarios, etc.) [1]. A pesar de la impresión general, los pacientes con narcolepsia no se duermen hablando en la consulta con el médico, ni haciendo ejercicio, ni en actividades novedosas que requieran mantener una tensión física o psíquica. En cambio, carecen de resistencia para mantenerse despiertos en muchas si-

tuaciones de características más rutinarias, menos novedosas, lo que puede interferir mucho en sus actividades de la vida diaria. La excesiva somnolencia diurna suele ser el primer síntoma en aparecer, seguido en meses o raramente años de la cataplejía. Una característica de la excesiva somnolencia diurna en la narcolepsia es que mejora tras un sueño de corta duración ('siestas refrescantes'). Las conductas automáticas son otra forma de expresión de la excesiva somnolencia diurna, en las que el paciente presenta una desconexión parcial del medio externo continuando realizando tareas semiautomáticas de las que no tiene conciencia posteriormente. La excesiva somnolencia diurna en la narcolepsia es muy difícil de diferenciar de la que puede encontrarse en otras patologías del sueño, como el síndrome de apneas obstructivas, o en la privación de sueño importante.

Cataplejía

La cataplejía se define como la aparición súbita de debilidad muscular desencadenada por emociones, generalmente risa intensa, al hacer la gracia contando un chiste, al resolver favorablemente una situación o al encontrar inesperadamente a alguien. Puede afectar todo el cuerpo, las rodillas o predominar en la cara y cuello, y tiene corta duración (> 1-2 minutos, en general). Es menos frecuente que se desencadene por disgustos o estímulos negativos. Junto con esta falta de tono muscular, la cataplejía se asocia a movimientos clónicos faciales y protrusión de la lengua (especialmente en niños) [8], de forma superpuesta a la falta de fuerza.

La presencia de cataplejía es prácticamente patognomónica de la enfermedad, aunque también ha sido descrita en otras patologías, como la enfermedad de Niemann-Pick tipo C y la encefalitis paraneoplásica anti-Ma2. Habitualmente, el contexto clínico permite una correcta exclusión de estos casos y, por lo tanto, la presencia de cataplejía claramente definida confiere el diagnóstico de narcolepsia según los criterios diagnósticos actuales [1].

Parálisis del sueño y alucinaciones

Durante las fases de transición entre el sueño y la vigilia, los pacientes con narcolepsia suelen presentar episodios de parálisis muscular, asociados o no a alucinaciones (hipnagógicas en el momento de dormirse o hipnopómpicas al despertar), considerados como intromisiones anormales del sueño REM. Suelen ser episodios de corta duración, fácilmente revertidos por estímulos externos como tocar al pa-

ciente, aunque en ocasiones pueden vivirse de forma muy angustiosa por el sujeto. La presencia de parálisis del sueño y alucinaciones no es específica de la enfermedad, ya que puede verse hasta en un 2-5% de sujetos normales [1].

Sueño fragmentado

Junto con esta falta de resistencia al sueño en vigilia, los pacientes presentan a menudo un sueño nocturno fragmentado. Al igual que los períodos de vigilia no pueden mantenerse de forma prolongada, el sueño tampoco se mantiene durante muchas horas seguidas en la narcolepsia, debido a la incapacidad central del control de estas fases, originando la presencia de sueño fragmentado, lo que se considera hoy en día como la otra característica clínica de la enfermedad. De hecho, la cantidad total de sueño en 24 horas apenas difiere de un sujeto normal, debido a esta interrupción del sueño nocturno [1,2,7].

Otras peculiaridades clínicas

Los sujetos con narcolepsia presentan con frecuencia trastorno de conducta del sueño REM, en el que se pierde la atonía muscular característica de esta fase y aparecen gesticulaciones, somniloquios y movimientos, en ocasiones agresivos, y con riesgo de accidentes para el paciente o sus familiares. Los pacientes con narcolepsia presentan una tendencia al aumento de peso, hecho que podría estar relacionado con una función hipotalámica alterada. Este aumento de peso es especialmente notorio en la narcolepsia de inicio en la infancia (ganancia de más de 4 kg en los primeros seis meses de la enfermedad) y puede asociarse a pubertad precoz [6,7].

Diagnóstico

Según los criterios actuales, el diagnóstico de narcolepsia con cataplejía es clínico en la mayoría de ocasiones: un paciente presenta narcolepsia cuando la excesiva somnolencia diurna se asocia a cataplejía [1].

Polisomnografía y test de latencias múltiples de sueño

Sin embargo, en ausencia de cataplejía, la presencia de somnolencia excesiva y dos o más inicios de sueño en REM (SOREM) en el test de latencias múltiples del sueño [18,19] permiten hacer el diagnóstico de narcolepsia sin cataplejía. Esta prueba debe ha-

cerse precedida de un polisomnograma nocturno, que permite excluir causas secundarias de excesiva somnolencia diurna, como un síndrome de apneas obstructivas del sueño, y confirmar que el paciente ha dormido suficiente antes del test de latencias múltiples del sueño. En la narcolepsia, es característica una latencia del sueño REM menor de 60 minutos, que, con frecuencia, es de segundos o escasos minutos. Otra característica ya comentada es la ausencia de la atonía fisiológica en fase REM, en ocasiones acompañada de movimientos en el videoregistro, además de la presencia de múltiples despertares que originan un sueño fragmentado. El test de latencias múltiples del sueño [18,19] permite cuantificar la facilidad para quedarse dormido, así como la propensión a presentar fases REM fuera de lo habitual. La prueba consta de cuatro o cinco siestas, precedidas de un registro polisomnográfico. Cada siesta tiene unos 20 minutos de duración, en intervalos de dos horas. La latencia media de sueño se considera anormal por debajo de ocho minutos. Los pacientes narcolépticos tienen característicamente una latencia media de sueño muy reducida (menor de $3,1 \pm 2,9$ minutos según la Clasificación internacional de los trastornos del sueño) en comparación con la hipersomnia idiopática ($6,2 \pm 3,0$ minutos) [1]. Un sujeto normal no debería presentar un sueño REM en menos de 20 minutos, ya que lo normal es una latencia superior a 60 minutos. La presencia de un SOREM se considera de poco valor diagnóstico, sobre todo si ocurre en la primera siesta (probablemente por la mayor propensión del sueño REM a aparecer en las últimas horas del sueño nocturno). Si aparecen dos o más SOREM se considera anormal y altamente sugestivo de narcolepsia. No obstante, la presencia de SOREM puede ser observada en sujetos normales y también en otras patologías del sueño [19], por lo que, a mayor número de SOREM, mayor es la especificidad para la narcolepsia.

Diagnóstico biológico

La asociación con el HLA, concretamente con el DQB1*0602, no es específica de narcolepsia, ya que está presente hasta en un 30% de la población normal [15]. La reciente descripción de un haplotipo 'protector' [16] podría añadir utilidad a la determinación de HLA, pero esto no se ha cuantificado todavía.

La determinación de Hcrt-1 en el líquido cefalorraquídeo supone una ayuda diagnóstica única en casos seleccionados. Más del 90% de narcolépticos con cataplejía tiene niveles indetectables del neuro-

transmisor en el líquido cefalorraquídeo. En un contexto clínico adecuado, la determinación de Hcrt-1 en el líquido cefalorraquídeo se considera un marcador biológico de narcolepsia, con una sensibilidad del 87% y una especificidad del 99% [20]. Otras enfermedades en las que se han observado niveles indetectables son el síndrome de Guillain-Barré y el síndrome paraneoplásico anti-Ma2. Niveles reducidos, pero detectables, han sido descritos en la distrofia miotónica de Steinert, en la enfermedad de Niemann-Pick tipo C y en enfermedades neurológicas con afectación del hipotálamo, entre otras.

Tratamiento

Existen medicamentos potentes para tratar los síntomas principales, la somnolencia y la cataplejía, tanto los clásicos y baratos (metilfenidato, clomipramina) como los más recientes y caros (modafinilo, oxibato sódico), con lo que muchos pacientes pueden experimentar una mejoría importante.

El problema de la narcolepsia, sin embargo, es que es una enfermedad poco frecuente y ofrece un mercado pequeño para fármacos nuevos. Durante los últimos 14 años, la Agencia Europea del Medicamento sólo ha aprobado dos fármacos para el tratamiento específico de la narcolepsia: modafinilo y oxibato sódico.

La hipótesis de que la narcolepsia es una enfermedad autoinmune ha propiciado el tratamiento de la narcolepsia precoz con inmunoglobulinas por vía intravenosa. Por ello se ha sugerido que un tratamiento inmunosupresor de forma muy precoz podría parar la progresión de la pérdida de neuronas hipocretinérgicas cuando ésta puede no ser todavía irreversible, aunque la experiencia del tratamiento con inmunoglobulinas en dichos casos ha tenido resultado muy variables [21-25], con una mejoría subjetiva, que no es tan evidente mediante pruebas objetivas, como el test de latencias múltiples del sueño o la recuperación de los valores normales de Hcrt-1 en el líquido cefalorraquídeo.

La histamina, una de las principales sustancias implicadas en el mantenimiento de la vigilia y en el rendimiento cognitivo, ha sido objeto de investigación durante los últimos cuatro o cinco años. En este contexto, se ha analizado un antagonista del receptor histaminérgico de tipo 3 (que actúa realmente como un agonista parcial) [26]. En todas estas afecciones se evidenció una reducción de la somnolencia diurna en las evaluaciones subjetivas y objetivas, pero, en cambio, los síntomas específicos, como la cataplejía, las alucinaciones hipnagó-

gicas y la parálisis del despertar no experimentaron cambio alguno. Sin embargo, este fármaco no está todavía comercializado.

En estudios efectuados con perros narcolépticos con un fenotipo comparable al de la narcolepsia humana, se ha administrado la Hcrt-1 por vía intravenosa e intraventricular [27]. Pero, dada su corta semivida, el efecto beneficioso observado en la cataplejía y la somnolencia resultó extremadamente breve, de cinco minutos a lo sumo. Por vía intranasal, la Hcrt-1 se ha demostrado que normaliza la disfunción olfatoria que ocurre en la narcolepsia (no es ningún síntoma relevante) y que estabiliza el sueño REM, con una reducción de las transiciones de vigilia a sueño REM, aunque se desconoce si afecta a la somnolencia o cataplejía. La Hcrt-1 no está disponible todavía en el mercado y muy probablemente sólo será una alternativa terapéutica válida si se obtiene una forma estable con una acción más prolongada.

Bibliografía

1. American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders, second edition. Diagnostic and coding manual. Westchester, IL: AASM; 2005. p. 148-52.
2. Aldrich MS. Narcolepsy. *Neurology* 1992; 42: 34-43.
3. Sansa G, Iranzo A, Santamaría J. Obstructive sleep apnea in narcolepsy. *Sleep Med* 2010; 11: 93-5.
4. Broughton WA, Broughton RJ. Psychosocial impact of narcolepsy. *Sleep* 1994; 17 (Suppl 1): S45-9.
5. Mignot E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology* 1998; 50 (Suppl 1): S16-22.
6. Aran A, Einen M, Lin L, Plazzi G, Nishino S, Mignot E. Clinical and therapeutic aspects of childhood narcolepsy-cataplexy: a retrospective study of 51 children. *Sleep* 2010; 33: 1457-64.
7. Peraña-Adrados R, García-Peñas JJ, Ruiz-Falcó L, Gutiérrez-Solana L, López-Esteban P, Vicario JL, et al. Clinical, Polysomnographic and laboratory characteristics of narcolepsy-cataplexy in a sample of children and adolescents. *Sleep Med* 2011; 12: 24-7.
8. Plazzi G, Pizzi F, Palaia V, Franceschini C, Poli F, Moghadam KK, et al. Complex movement disorders at disease onset in childhood narcolepsy with cataplexy. *Brain* 2011; 134: 3480-92.
9. Morrish E, King MA, Smith IE, Shnererson JM. Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy. *Sleep Med* 2004; 5: 37-41.
10. Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Charnay Y, 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.

11. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000; 27: 469-74.
12. Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999; 98: 365-76.
13. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999; 98: 437-51.
14. Mignot E, Taheri S, Nishino S. Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders. *Nat Neurosci* 2002; 5: 1071-5.
15. Mignot E, Lin L, Rogers W, Honda Y, Qiu X, Lin X, et al. Complex HLA-DR and DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 686-99.
16. Hor H, Kutalik Z, Dauvilliers Y, Valsesia A, Lammers GJ, Donjacour CE, et al. Genome-wide association study identifies new HLA class II haplotypes strongly protective against narcolepsy. *Nat Genet* 2010; 42: 786-9.
17. Kornum BR, Faraco J, Mignot E. Narcolepsy with hypocretin/orexin deficiency, infections and autoimmunity of the brain. *Curr Opin Neurobiol* 2011; 21: 897-903.
18. Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 1986; 9: 519-24.
19. Aldrich MS, Chervin RD, Malow BA. Value of the multiple sleep latency test (MSLT) for the diagnosis of narcolepsy. *Sleep* 1997; 20: 620-9.
20. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, Okun M, Nevsimalova S, Overeem S, et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 2002; 59: 1553-62.
21. Dauvilliers Y, Carlander B, Rivier F, Touchon J, Tafti M. Successful management of cataplexy with intravenous immunoglobulins at narcolepsy onset. *Ann Neurol* 2004; 56: 905-8.
22. Dauvilliers Y, Abril B, Mas E, Michel F, Tafti M. Normalization of hypocretin-1 in narcolepsy after intravenous immunoglobulin treatment. *Neurology* 2009; 73: 1333-4.
23. Valko PO, Khatami R, Baumann CR, Bassetti CL. No persistent effect of intravenous immunoglobulins in patients with narcolepsy with cataplexy. *J Neurol* 2008; 255: 1900-3.
24. Lecendreux M, Maret S, Bassetti C, Mouren MC, Tafti M. Clinical efficacy of high-dose intravenous immunoglobulins near the onset of narcolepsy in a 10-year-old boy. *J Sleep Res* 2003; 12: 347-8.
25. Plazzi G, Poli F, Franceschini C, Parmeggiani A, Pirazzoli F, Mignot E, et al. Intravenous high-dose immunoglobulin treatment in recent onset childhood narcolepsy with cataplexy. *J Neurol* 2008; 255: 1549-54.
26. Lin JS, Dauvilliers Y, Arnulf I, Bastuji H, Anaclet C, Parmentier R, et al. An inverse agonist of the histamine H3 receptor improves wakefulness in narcolepsy: studies in orexin-/- mice and patients. *Neurobiol Dis* 2008; 30: 74-83.
27. Deadwyler SA, Porrino L, Siegel JM, Hampson RE. Systemic and nasal delivery of orexin-A (hypocretin-1) reduces the effects of sleep deprivation on cognitive performance in nonhuman primates. *J Neurosci* 2007; 27: 14239-47.

Diagnostic and therapeutic update in narcolepsy

Summary. Narcolepsy is an emblematic, unique disease within sleep disorders that is characterised by excessive daytime sleepiness, cataplexy and other abnormal manifestations of REM sleep. In the last 14 years truly spectacular progress has been made in our knowledge of this disease, since the discovery of its cause, i.e. a loss of the hypothalamic neurons that synthesise hypocretin, a previously unknown neurotransmitter, and its probable aetiopathogenic mechanisms, i.e. an autoimmune process in a patient with very precise immunological characteristics – a specific type of HLA and a specific type of T-cell receptor. The cause of this autoimmune process remains unknown. The definitive treatment – the administration

of hypocretin, which is the substance missing in the organism – is still unavailable, but there are powerful drugs for treating its main symptoms, the sleepiness and the cataplexy. Some of these are classic compounds (methylphenidate, clomipramine), while others are more recent (modafinil, venlafaxine, sodium oxybate), but together they allow many patients to experience significant improvements. Lack of knowledge about the disease, both on the part of patients and their relatives as well as physicians, is the reason for the great delay in its diagnosis, with even more dramatic consequences when the disease begins in infancy.

Key words. Cataplexy. Hypocretin. Immunoglobulins. Narcolepsy.