

A narcolepsia jellegzetességei gyermekkorban

Gaál Veronika dr.¹ ■ Faludi Béla dr.²

¹Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Neurológiai Klinika, Alvásmedicina Tanszék, Pécs

A narcolepsia napközbeni rövid alvászbotorésekkel, fokozott érzelmi szituációkban kialakuló átmeneti izomtónusvesztéssel (cataplexia), a rövid bealvások során is jelentkező álomtevékenységgel (hypnagog hallucináció), ébredéskor megfigyelt átmeneti mozgásképtelenséggel (alvási paralízis) járó, ritka betegség. Hazánkban mindössze 2–3000 embert érinthet. Jellegzetes tünetei ellenére a betegség felismerése nehézkes, sokszor évtizedes késés figyelhető meg a korrekt diagnózis és így a hatásos terápia kialakításáig. Különös figyelmet követelnek a gyermekkorban kezdődő esetek, mivel a klasszikus fenti panaszokat számos egyéb tünet (például extrapyramidalis mozgászavarra hasonlító események stb.) is kíséri, a panaszok sokkal összetettebbek. Az egyes klasszikus tünetek – mint például a cataplexia – megjelenése is eltér a felnőttkorban észlelhetőtől. Ezek nagyban megnehezítik a felismerését. A szerteágazó panaszok és tünetek magyarázzák a diagnosztikus tévedéseket, késlekedéseket: a valós kórisme helyett sokszor különféle neurológiai és pszichiátriai betegség diagnózisával kezelik a pácienseket. A nem megfelelő kezelésnek negatív hatása lehet a gyermek iskolai teljesítményére, érintheti a szociális interakcióit, pályaválasztását, kihathat mindennapi életére, életminőségére. Az összefoglaló közleményben ismertetjük a narcolepsia klasszikus jellegzetességei mellett a gyermekkorban előforduló tüneteit, patofiziológiáját, a differenciáldiagnosztikai nehézségeket, a kezelés elmaradásának következményeit, a diagnosztikus kritériumokat és a terápiás lehetőségeket.

Orv Hetil. 2024; 165(6): 211–220.

Kulcsszavak: narcolepsia, tünetek, gyermekkor, következmények, diagnosztika, terápia

Characteristics of narcolepsy in childhood

Narcolepsy is a rare disorder with brief daytime sleep periods, transient loss of muscle tone in emotional situations (cataplexy), dream mentation during short periods of sleep (hypnagog hallucinations), and transient inability to move on waking (sleep paralysis), affecting only 2–3000 people in Hungary. Despite its characteristic symptoms, it is difficult to recognise the disease and there is often a delay of decades before a correct diagnosis and hence effective therapy. Cases with a childhood onset require special attention, as the classic complaints mentioned above are accompanied by a number of other symptoms (*e.g.*, extrapyramidal movement disorder-like events, etc.), and the complaints are much more complex. The presentation of some of the classic symptoms, such as cataplexy, is also different from that in adulthood. They make recognition very difficult. The wide range of complaints and symptoms explain diagnostic errors and delays. In the absence of a real pathology, patients are often treated with diagnoses of various neurological and psychiatric disorders. Inappropriate treatment also negatively affects the child's academic development, social interactions, career choice, daily life and quality of life. In this summary, we describe the classical features of narcolepsy, the different symptoms, pathophysiology, differential diagnosis and consequences of non-treatment in childhood cases, diagnostic criteria and therapeutic options.

Keywords: narcolepsy, symptoms, childhood, consequences, diagnostics, therapy

Gaál V, Faludi B. [Characteristics of narcolepsy in childhood]. Orv Hetil. 2024; 165(6): 211–220.

(Beérkezett: 2023. október 31.; elfogadva: 2023. december 14.)

Rövidítések

AS03 = (adjuvant system 03) 03-as adjuváns rendszer vakcinához; BMI = (body mass index) testtömegindex; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; EDS = (excessive

daytime sleepiness) fokozott napközbeni aluszékonyság; ESS = (Epworth Sleepiness Scale) Epworth Álmoság Skála; FDA = (U.S. Food and Drug Administration) az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala;

H1N1 = a hemagglutinin 1-es és a neuraminidáz 1-es típusát tartalmazó vírus; HLA = humán leukocitaantigén; ICSD3 = (International Classification of Sleep Disorders 3) az alvászavarok nemzetközi osztályozásának 3. verziója; MSLT = (Multiple Sleep Latency Test) Többszörös Alváslatencia Teszt; NEAK = Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (az OEP jogutódja); NT1 = 1-es típusú narcolepsia; NT2 = 2-es típusú narcolepsia; PDSSE = (Pediatric Daytime Sleepiness Scale for EDS) Gyermekkori Napközbeni Aluszékonysági Skála; REM = (rapid eye movements) gyors szemmozgások alvásfázisa; SOREM = (sleep onset REM) alvászkezdeti REM

A narcolepsia sokszor hallott fogalom. Többnyire az aluszékonyság szinonimájaként használjuk. Narcolepsiás az, aki nappal váratlanul elalszik, gondoljuk. Azt hisszük, hogy ismerjük, felismerjük. Csak néhány egyszerű tünete, panasza van a pácienseknek – legalábbis felnőttkorban. Gyermekkorban számos klasszikus jellegzetesség hiányzik, illetve más betegségekre jellemző eltéréseket is láthatunk, ami megnehezíti, elodázhathatja a betegség felismerését és a hatásos terápia megkezdését.

A klasszikus ismeretanyag jelentősen bővült, átalakult. Emiatt érdemes összefoglalni a legfontosabb tudnivalókat, a narcolepsia jellegzetességeit, eredetét, valamint a gyermekkori kezdetű esetek eltérő tüneteit, kezelési lehetőségeit. A betegség jellegzetes tünetekkel, panaszokkal jár [1], amelyek könnyen felismerhetők, főleg ha bizonyos tünetek együttállása figyelhető meg. A vezető tünetek a nappali aluszékonyság és a rövid időtartamú, ellenállhatatlan bealvások. Kezdetben a páciens inkább csak aluszékony, álmatag, később ez átcsap akár napi 8–10 elalvásba. Ezek bármilyen tevékenység közben jelentkezhetnek, de kialakulásukra nagyobb az esély monoton helyzetekben.

Gyakran találkozunk bealváshoz hasonlító, alapvetően az izomtónus generalizált vagy részleges megszűnésével járó ún. cataplexiával. Bealváshoz hasonlít, mert a beteg éber ugyan, de a testszerte kialakuló izomtónusvesztés időszakában kontaktusképtelen, válaszolni, jelezni nem tud. Kialakulását megelőzi valamilyen fokozott érzelmi szituáció (például erős nevetés, de számos más, jól definiált kiváltó ok is ismert), ezért affektív tónusvesztésnek nevezzük.

A bealvások alatt – annak ellenére, hogy tartamuk rövid – a páciensek intenzív álomtevékenységet élnek meg. Ez a hypnagog hallucináció.

Az utolsó jellegzetesség az ún. alvási paralízis, amikor alvásból felébredve a páciens átmenetileg (általában néhány percig) nem tud megmozdulni. Felfogja, hogy éber, de jelezni, válaszolni nem tud.

Újabb vizsgálatok alapján kiegészítjük egy ötödik jellegzetességgel: ez az éjszakai alvás változása. Megébredések, az alsó végtagok repetitív flexiós mozgásai gyakran jelentkeznek.

A narcolepsiás esetek két fő típusba sorolhatók [2]: 1-es (narcolepsia 1-es típus – NT1) és 2-es típusba (narcolepsia 2-es típus – NT2). Az előbbiben a bealvások

mellett a cataplexiás roszullétek dominálnak, míg a kettes típusban az elalvások mellett a hypnagog hallucinációk és az alvási paralízis uralják a képet.

A gyermekkori kezdetű esetekben azonban a fentiek mellett számos egyéb, atípusos jellegzetességgel találkozhatunk, melyek ismeretét a kórkép időben való felismerése miatt fontosnak tartjuk.

Epidemiológiai megfontolások, gyermekkori jellegzetességek

A narcolepsia prevalenciája a teljes populációra vonatkoztatva 20–50/100 000 fő [3]. Valamelyest gyakoribb férfiak körében. Országunként az adatok jelentős eltéréseket mutatnak, bár ebben feltehetően jelentős szerepet játszik a betegség ismertsége is. A legalacsonyabb az előfordulás Izraelben (0,23/100 000), míg a legmagasabb Japánban (160/100 000) [4, 5].

A betegség átlagos incidenciája 0,74/év [3]. Megjelenése jellegzetes életkorokhoz kötődik, az incidenciagörbén 2 csúcs észlelhető: az egyik 14–15 éves kor környékén, a másik esethalmozódás pedig a 35 éves kor időszaka [6]. A kezdet kissé gyakoribb fiatalkorban, az esetek 50–65%-a jelentkezik 20 éves kor alatt.

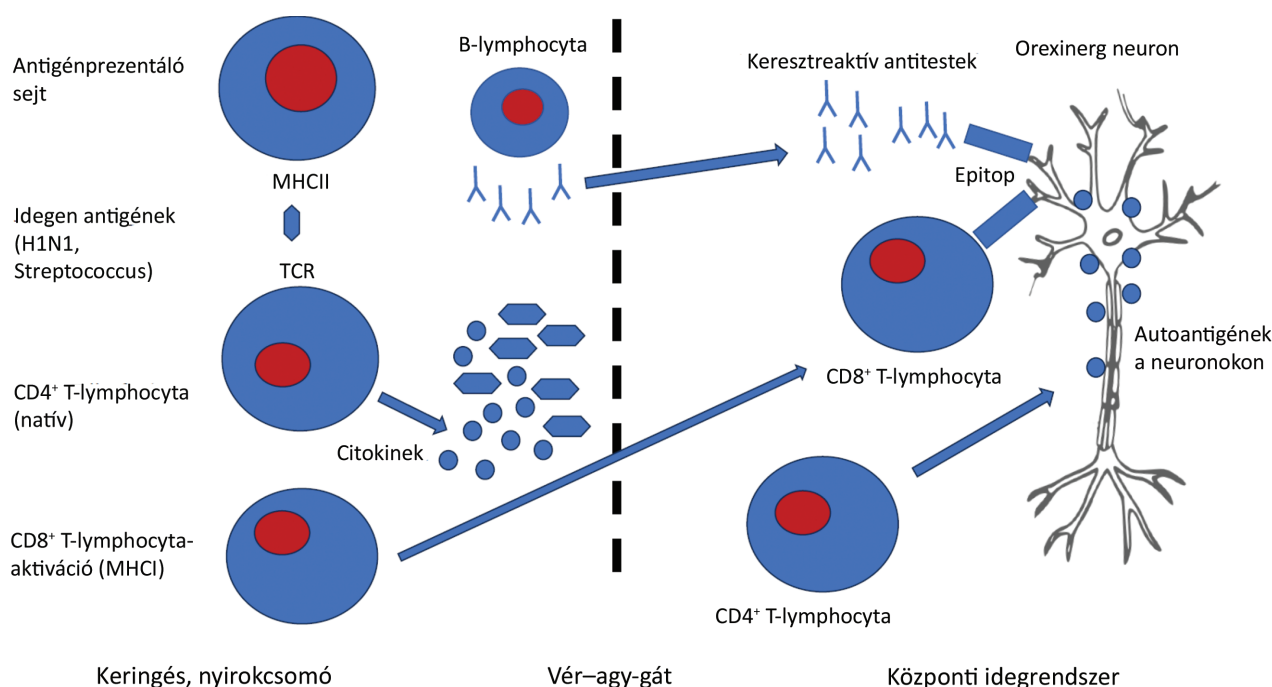
Jelentős incidenciaemelkedés következett be 2009-ben, amit a madárinfluenza-járványhoz kötöttek [6]. Finnországban és Svédországban például 17-szeres, Kínában 12-szeres emelkedés volt megfigyelhető [7]. Ugyanakkor Olaszországban és Hollandiában nem növekedett a narcolepsiás esetek száma [7]. Ezek a megfigyelések jelentős hatással voltak a betegség patofiziológiájának megismerésére, megértésére.

A gyermekkori esetek prevalenciájáról csak kevés adat áll rendelkezésre. Megjelenhet a betegség már 5 éves kor alatt is, a gyakoriság ebben a korcsoportban 0,13/100 000, míg 5 és 19 éves kor között 0,83/100 000 [6]. A jelenlegi adatok alapján a gyermekek átlagéletkora a tünetek kezdetekor 9–10 év, az 5 éves kor alatti kezdet ritka. A 2009. évi H1N1-pandémia során Finnországban gyerekeknél 17-szeres, Kínában viszont csak 3-szoros incidenciaemelkedés volt megfigyelhető [8].

A narcolepsia patofiziológiája

Jelenlegi ismereteink szerint a narcolepsia NT1-es típusa a hipokretint (orexin) termelő idegsejtek pusztulása következtében alakul ki [9]. Ezek az idegsejtek a dorsolaterális hypothalamusban találhatók, számuk mindössze kb. 70 000. A sejtpusztulás kifejezetten szelektív. Az említett sejtcsoportból kiinduló pályarendszerek számos, az alvás-ébrenlét ciklus szervezésében, a REM-fázis szabályozásában részt vevő struktúrán végződnek (locus coeruleus, tuberomammillaris magok, raphemagok, ventralis tegmentalis area) [10].

A kiesző hipokretintermelés következtében szintje az agyvízben lecsökken, mérhetetlenül alacsony lesz [11].



1. ábra

A hipokretin/orexin tartalmú idegsejtpusztulás feltételezett mechanizmusa narcolepsiában (sematikus ábrázolás). A folyamat kialakításában szerepet játszó vírus (H1N1)- és baktérium (*Streptococcus*)-specifikus immunsejtek keresztreakcióba léphetnek autoantigénekkel, és autoimmun válaszokat aktiválhatnak a hypothalamus hipokretin szekretáló neuronjai ellen. Az antigénprezentáló sejtek idegen antigéneket (például H1N1 vagy *Streptococcus*) mutatnak be a CD4⁺ és CD8⁺ T-lymphocytáknak az MHC I és MHC II molekulákon keresztül. Ennek hatására a CD4⁺ T-lymphocyták aktiválódnak és citokineket termelnek, amelyek eliminálják az idegen antigént. A képződő specifikus CD4⁺ memóriasejtek a központi idegrendszerbe jutnak, felismerik a H1N1- és *Streptococcus*-fertőzés során detektálthoz hasonló epitopokat. Citokineket választanak ki, amelyek károsítják az orexinerg neuronokat. A CD8⁺ T-lymphocyták az orexinerg neuron keresztreakciót adó epitopjaihoz csatlakozva okozzák a sejtek károsodását. Az antitestek részben direkt epitopkötődés, részben komplementrendszer aktiválása révén vesznek részt a folyamatban.

CD = differenciációs klaszter; H1N1 = a hemagglutinin 1-es és a neuraminidáz 1-es típusát tartalmazó vírus; MHC I, MHC II = fő hisztokompatibilitási komplex, I. és II. osztály; TCR = T-sejt-receptor

A sejtpusztulás gyors, néhány nap alatt lezajlik, emiatt a logikusan felmerülő immunterápiák alkalmazása erősen korlátozott, kétséges.

A NT2-es típusba tartozó eseteknél a hipokretinerg sejtpusztulás és a panaszok közötti összefüggés kérdésebb. Mindössze az esetek 10–30%-ában található meg az agyvízben a hipokretinszint csökkenése [12].

A sejtpusztulás hátterében genetikai és környezeti faktorok jelenlétét feltételezik. Elsőfokú rokonok között a narcolepsia kialakulásának esélye 10–40-szer nagyobb, mint az átlagpopulációban [13], sporadikus formákban. A jellegzetes HLA-konfiguráció is aláhúzza a genetikai fogékonyságot. A HLA-DQB1 *06:02 allél a narcolepsia 1-es típusában az esetek 76–98%-ában, a 2-es típusban kb. 60%-ban van jelen. A fenti HLA-allél a normálpopuláció 20%-ában található meg [1]. A HLAII-es molekuláknak (mint például a HLA-DQ) a CD4⁺ T-sejtek felé való antigénprezentálásban van szerepük. Megjegyzendő, hogy protektív alléleket is azonosítottak (HLA-DQB1 06:03, 05:01). A környezeti faktorok szerepét jelzi, hogy egyetettől ikeknél csak az esetek 25–31%-ában van jelen mindkettőjüknek a betegség [13].

A kutatásoknak hatalmas lökést adott a 2009. évi H1N1-pandémia, melynek során jelentős esethalmozódás volt megfigyelhető számos országban [6, 14]. Részen maga a fertőzés, részben az ellene alkalmazott védő-

oltás (Pandemrix, az ún. AS03 adjuvánssal, melynek aránya Európában 80% volt, megközelítőleg 30 millió adaggal) szerepelt kiváltó okként [15]. A H1N1-pandémia megszűnésével a narcolepsia incidenciája is visszaesett a kiindulási értékre.

Hasonló következményei vannak a *Streptococcus*-fertőzésnek (ez a klinikai képen némileg eltérő mintázatot mutat) [16]. A *Streptococcus*-fertőzés következtében kialakuló narcolepsia kockázata a pubertás előtti kezdet esetén a legnagyobb. Az antisztrepitolizin-titer a narcolepsia tüneteinek jelentkezésekor a legnagyobb. Mind a H1N1-, mind a *Streptococcus*-hoz társult esetekben molekuláris mimikrin alapuló autoimmun folyamatot feltételeznek a hipokretinergias/orexinergias sejtek pusztulásában [14] (1. ábra).

A genetikai hajlam mellett a környezeti faktorok triggerként hatnak. Bizonyos vírusok és baktériumok a CD4⁺ és CD8⁺ T-sejteket aktiválják, kiváltva ezzel az immunválaszt, melyben B-sejtes mechanizmusok, citokin-aktiváció is részt vesz, kialakítva a sejtpusztulást [12] (1. ábra). A védőoltást követően kialakult esetek eredete egyelőre nem ismert.

A fentiek mellett természetesen számos másodlagos ok is vezethet narcolepsiához. Ezekben az esetekben többnyire az alvás-ébrenlét és a REM szabályozásában fontos agytörzsi struktúrákat érinti a károsodás.

A gyermekkori jellegzetes tünetek

A narcolepsia általános jellemzése során leírt tünetek gyermekkorban is megtalálhatók, megjelenésükben azonban sokkal változékonnyabbak. A klasszikus jellemzők mellett számos eltérő megnyilvánulással is számolnunk kell (1. táblázat). Fontos ezek ismerete, hiszen a nem megfelelő értelmezés, a szokásostól eltérő megjelenés nagyon gyakran tovább késlelteti a diagnózist, ezzel megnehezítve a hatásos terápia lehetőségét is.

Az aluszékonyság természetesen jelen van, vezető tünet is egyben. Kezdetben inkább a délutáni alvás változik meg, hosszabb lesz, mint a korcsoportban (még iskoláskorban is), akár több órát is elérhet [17]. Jellemzője még, hogy hiába hosszabb, mégsem pihentető jellegű. Nehezebb a gyermeket felébreszteni reggel az éjszakai alvából, ilyenkor gyakran még „álomittas”. Ébredéskor agresszivitás, irritabilitás is jelentkezhet [18]. Az éjszakai fő alvásperiódus is hosszabb a szokásosnál. Az ellenállhatatlan napközbeni elalvások gyermekkorban is jelen vannak, unalmas, akár fokozott figyelmet igénylő szituációkban (tanóra, evés stb.) is kialakulhatnak.

Ha a felnőttkorral hasonlítjuk össze, a legnagyobb különbségeket a motoros tünetek kapcsán figyelhetjük meg a gyermekeknél.

Alapvető tünet a cataplexia, a fokozott érzelmi szituációkban megjelenő izomtónusvesztés, mely legkésőbb az aluszékonyság megjelenésétől – a betegség kezdetétől – számítva 5 éven belül jelentkezik [17]. Gyermekeknél kezdetben csak az esetek körülbelül felénél található meg, NT2-es típust utánozva [17]. Az izomtónusvesztés (cataplexia) gyermekkorban spontán, mindenféle kiváltó ok nélkül is jelentkezhet [17]. Számos formája lehetsé-

ges, a legismertebb a teljes izomzatra kiterjedő, ún. generalizált forma (mely nem ictalis jelenség, általában sérülések nélkül a beteg biztonsággal kerül földre). Néha csak néhány testtájékra terjed ki a tónusvesztés, ez parciális típus. A hypotonia gyermekkorban lehet elhúzódó is.

Ebben a korosztályban a szokásostól eltérő hypotoniás megnyilvánulással is számolnunk kell, mely a megjelenés furcsasága miatt szintén jelentős differenciáldiagnosztikai problémát jelenthet. Gyakran csak a szemek becsukódását, a nyelv kioltását, a fej előrebillenését észlelhetjük („cataplexiás arc”), esetleg a térdek megrogyásával kísérve [19].

A fentiek mellett számos ún. pozitív (vagy aktív) motoros megnyilvánulást (túlmozgások) is láthatunk [19]. Ilyen lehet például a choreiformis jellegű mozgás, grimaszolás, a nyak extenziós mozgása, perioralis és nyelvmozgások vagy éppen csak a szemöldökök felhúzása. A dyskineticus és dystoniformis túlmozgások főként a *Streptococcus*-fertőzéshez kötött esetekben jellemzőek [19]. Hypnagog hallucináció és alvási paralízis a gyermekkori kezdetű narcolepsiában is jelen lehet [18].

A négy jellegzetes tünet mellett fontos annak ismerte, hogy a narcolepsiában szenvedő páciensek alvása is érintett [12]. Emiatt a tetrád helyett már inkább pentádról beszélhetünk. Periodikus végtagmozgások, REM-magatartászavar tarkítja, fragmentálja az éjszaka nyugalmát. Ez utóbbiak inkább az NT1-es típusban figyelhetők meg.

A felnőttkoriaktól eltérő, néha furcsának tűnő, nehezen értelmezhető tünetek mellett az egyes jellegzetességek dinamikája, időbeli megjelenésük változékonysága is tovább nehezíti a felismerést. Bizonyos tünetek inkább a serdülőkorra jellemzőek, míg mások az előtt is észlelhetők [18–20]. Serdülőkor előtt az alvásrohamok gyakrabban jelentkeznek, hosszabbak, ellentétben a serdülőkorral. Hasonló a helyzet a cataplexiás roszullétekkel: praepubertásban súlyosabbak, mint azt követően. Az alvási paralízis inkább a pubertaskorra jellemző, gyakoribb és súlyosabb, mint azt megelőzően.

Ezek alapján az egyes részjelenségek jellegzetes időbeli változását láthatjuk. Az aluszékonyság – viszonylag kevés vizsgálat eredményei alapján – a betegség fennállásának idejével valamelyest csökken. A pozitív motoros tünetek, vagyis a túlmozgások esetén is csökkenő tendenciát figyelhetünk meg, valamint az emocionális trigger nélküli negatív motoros tünetek, tónusvesztés mindinkább szűnik [21]. Helyét átveszi a felnőttekre jellemző kiváltó okhoz kötött cataplexiajelenség. Az alvási paralízis és a hypnagog hallucinációk viszont pont ellentétesen viselkednek: a betegség fennállási idejével párhuzamosan inkább lassan szaporodnak [21].

Következmények

Érdemes átgondolni, hogy mit is jelent a narcolepsia a mindennapokra a páciensek szemszögéből [17]. Mivel az esetek döntő többségében nem kapnak megfelelő,

1. táblázat | A narcolepsia fő tünetei felnőtt- és gyermekkorban

Típus	Megjelenési forma	
	Felnőtt	Gyermek
Aluszékonyság	Gyakori, rövid bealvások	Hosszabb éjszakai alvásidő, hosszabb délutáni alvás, napközbeni rövid bealvások
Motoros tünetek	Emocionális triggerrel bevezetett cataplexia	Negatív tünetek: emocionális trigger nélküli cataplexia, „cataplexiás arc”, hypotonia, hyporeflexia Pozitív tünetek (túlmozgások): choreiformis túlmozgások, grimaszolás, a szemöldök felhúzása, a nyak extenziós mozgásai, perioralis és nyelvdyskinesisek
Hypnagog és hypnopomp hallucináció	Jelentkezik	Jelentkezik
Alvási paralízis	Jelentkezik	Jelentkezik
Alvásfragmentáció (REM-magatartászavar)	Jelen van	Jelen van

REM = gyors szemmozgások alvásfázisa

megnyugtató megoldást a panaszaira, egy idő után próbálják elfedni, nem kimutatni, minimalizálni, kisebbiteni azokat. Erősödik bennük a reménytelenség érzése a megoldást illetően. Korlátozottan, nem teljes értékűnek érzik emiatt magukat a mindennapi életben, az iskolai foglalkozásokon, a különféle szociális tevékenységekben, sportban [22]. Ezek természetesen visszahatnak a gyermekek pszichéjére, visszahúzódnak, depresszív hangulatúvá válhatnak (2. táblázat) [17].

Az aluszékonyság következményei

Az aluszékonyság vezető tünet. Nyilván zavaró, korlátozást jelentő állapot, melyre a gyermek a felnőttől eltérően reagál. A jellegzetes következmény a hiperaktivitás. Az aluszékonyságot próbálja kompenzálni, legyőzni fokozott mozgásokkal, futkosással, túlhajtott tevékenységekkel [3, 21].

Az orexinergias sejtek károsodásának speciális következményei

Az orexinergias neuronok számos hormonális folyamat szervezésében is részt vesznek. Károsodásuk jellegzetes következménye a pubertas praecox [23]. Az NT1-es típusban egyes vizsgálatok szerint az esetek 17%-ában jelen van ez az állapot.

Szokásos következmény a hízási hajlam, az obesitas kialakulása [24, 25]. A narcolepsia NT1-es típusában szenvedő gyermekek 25–75%-a elhízott. Jellegzetes egybeesés található a tünetek kezdete és a súlygyarapodás kezdete között. NT2-es típusban ez az összefüggés nem kifejezett. A feltételezett ok a csökkent leptinkötődés a hiányzó orexinerg neuronok megfelelő receptorain [24]. A leptin részt vesz a táplálékfelvétel szabályozásában, étvágyelnyomó hatása révén, így az orexinerg sejtek károsodása következtében hyperphagia is kialakulhat [24]. Ezek alapján hirtelen jelentkező súlygyarapodás esetén érdemes a gyermeket kikérdezni narcolepsia irányában.

Pszichiátriai kísérő tünetek

A furcsa, a kívülálló számára érthetetlen tünetek váratlan, sokszor minden előjel nélküli megjelenése frusztráló a gyermek számára. Ennek következtében jelentős szorongás, esetenként pánikzavar vagy akár szociális fóbia is kialakulhat [22]. Érdekes és egyben logikus különbség mutatkozik a tünet típusa és következménye között [22]. Míg a pánikzavar a hypnagog hallucinációkhoz és az alvási paralízishez kötődik, addig a szociális fóbiához inkább a cataplexia megjelenése vezet. Az előző kettő többnyire otthon zajlik, az utóbbi viszont többnyire közösségekben, az ismert kiváltó okok hatására jelentkezik. A depresszív hangulat sem ritka velejárója a betegségnek, mely általában enyhe, és főként a lányokat érinti [26].

2. táblázat | A narcolepsia gyermekkori iskolai és pszichoszociális következményei (Plazzi és mtsai alapján [17])

Figyelemhiány
A koncentráció csökkenése
Memóriazavar
Pontatlanság
Feledékenység
Szégyenérzet az aluszékonyság miatt
Stigmatizáció (lustaság, motivátlanság)
Speciális oktatási igény felmerülése
Drogfüggőség felmerülése
Ellenérzés az iskolába járással szemben
Szociális izoláció
Erőszakossá válás
Az iskolarendszer elhagyása

A figyelemhiányos hiperaktív betegségnek számos oka, formaköre ismert, kialakulásában azonban alvászavarok is szerepet játszanak. Ezek közé tartozik a narcolepsia is [27, 28]. Az aluszékonyság ideiglenesen kompenzálható fokozott motoros aktivitással, tevékenységekkel (hiperaktivitás), s az ötödik jellemzőként, az éjszaka érintettségének másnapi következménye miatt kialakuló kognitív változás meg nyilvánulhat figyelemhiányban is [28].

Kognitív következmények

A narcolepsia sajnálatos velejárója lehet az iskolai teljesítmény csökkenése, esetleges osztályismétlés, iskolából való kimaradás [29] (2. táblázat). Ez a gyakori hiányzások, a tanulási nehezítettség következménye. Ezeket tovább rontja a hibás diagnózisok tárháza és az ezekre adott nem adekvát gyógyszeres terápiák hatásai, valamint a megkésett diagnózis is. Specifikusan narcolepsiára jellemző kognitív károsodási mintázatot a vizsgálatok nem mutattak.

A diagnosztika jellegzetességei gyermekkorban

A narcolepsia diagnosztikája hasonló alapokon nyugszik, mint a felnőttkori eseteké. Ezek: az aluszékonyság megletének keresése, az egyéb tünetek megfigyelése, az éjszakai polyszomnográfias vizsgálat másnapi Többszörös Alváslatencia Tesztel (MSLT) [2], a HLA-meghatározás [30] – és ahol rendelkezésre áll – az agyvíz hipokretin/orexin szintjének meghatározása [30].

A legfontosabb az egyes jellegzetességeknek, a tüneti pentád részeinek a pontos kikérdezése, leírása. Az aluszékonyság szubjektív vizsgálatára felnőttkorban az ún. Epworth Álmoság Skálát (Epworth Sleepiness Scale – ESS) használjuk: ennek létezik gyermekekre adaptált formája, az ún. Gyermekkori Napközbeni Aluszékonysági

Skála (Pediatric Daytime Sleepiness Scale for EDS, PDS-SE) [31]. Amennyiben felmerül a narcolepsia lehetősége, nagy segítség, ha szemtanú, szülő videóra veszi a látott magatartási, mozgási (pozitív és negatív tünetek) eseményeket.

Az éjszakai poliszomnográfias vizsgálat célja az alvásfragmentáció megítélése, az esetleges egyéb, aluszékonyságot okozó alvászavarok (alvásfüggő légzés- és mozgászavarok csoportja) kimutatása, kizárása. Tudni kell ugyanakkor, hogy narcolepsia esetén jellegzetes az alvásfragmentáció, az alvásidő rövidebb lehet, alvás alatti fokozott motoros tevékenységet észlelhetünk [21]. Ez utóbbi izolált vagy periodikus végtagmozgásokból, komplex magatartási eseményekből (például REM-magatartászavar, non-REM-parasomniák) eredhet. A másnap, az éjszakai poliszomnográfia folytatásaként végzett MSLT az alváskezdeti REM-fázisok (ún. SOREM), REM-betörések detektálásában, a napközbeni elalvásos periódusok kimutatásában alapvető, kötelező jellegű vizsgálat.

A SOREM az NT1-es típusban az egyik legjellegzetesebb velejáró. 8 éves kor alatt nem állnak rendelkezésre megfelelő referenciaértékek az MSLT értékeléséhez [32], e felett a felnőttekével megegyező az értelmezése.

3. táblázat | A narcolepsia diagnosztikus kritériumai felnőttkorban (az ICSD3 alapján)

1-es típusú narcolepsia (NT1)
A) Ellenállhatatlan alvásperiódusok, bealvások legalább 3 hónapja
B) Legalább egy vagy mindegyik a következők közül:
1) Cataplexia, átlagos alváslatencia 8 perc vagy kevesebb, legalább 2 SOREM-MSLT során
2) Alacsony hipokretinszint az agyvízben (kevesebb mint 110 pg/ml)
Az A és B pontoknak együtt kell teljesülniük
2-es típusú narcolepsia (NT2)
A) Ellenállhatatlan alvásperiódusok, bealvások legalább 3 hónapja
B) Átlagos alváslatencia 8 perc vagy kevesebb, legalább 2 SOREM-MSLT során
C) Nincs cataplexia
D) Az agyvíz hipokretinszintje lehet alacsonyabb, mint 110 pg/ml, vagy normáltartományú
E) Az aluszékonyság és az MSLT során észlelt eltérések nem magyarázhatók egyéb betegséggel, állapottal, gyógyszeres terápiával
Minden felsorolt pontnak együtt kell teljesülnie
Amennyiben később cataplexia jelenne meg, az NT1-es típusba kell sorolni

ICSD3 = az alvászavarok nemzetközi osztályozásának 3. verziója; MSLT = Többszörös Alváslatencia Teszt; SOREM = alváskezdeti REM (gyors szemmozgások alvásfázisa)

4. táblázat | A narcolepsia diagnosztikus kritériumai gyermekkorban (Poli és mtsai alapján [23])

1. szint:
Napközbeni aluszékonyság
Egyértelmű cataplexia
Alacsony hipokretinszint az agyvízben
2. szint:
Napközbeni aluszékonyság
Egyértelmű cataplexia
Pozitív MSLT-vizsgálat:
Átlagos alváslatencia ≤12 perc vagy legalább 2 SOREM
3. szint:
Napközbeni aluszékonyság
Pozitív MSLT-vizsgálat:
Átlagos alváslatencia ≤12 perc vagy legalább 2 SOREM
Minden szinten: egyéb, a narcolepsia tüneteit utánzó betegség hiánya

MSLT = Többszörös Alváslatencia Teszt; SOREM = alváskezdeti REM (gyors szemmozgások alvásfázisa)

Az MSLT-REM-latenciák gyermekkori kóros értékeire vonatkozóan készült ugyan nagyobb, átfogó vizsgálat, de lényegi újdonságot a legkisebb korcsoportban nem hozott [33].

A legmegbízhatóbb, legpontosabb diagnosztikai eszközünk a hipokretinszint agyvízből történő meghatározása. Specifitása 99%, szenzitivitása 88–94%. A szintje független egyéb gyógyszereléstől, alvásmegvonástól, etnikumtól, kortól [30]. Meghatározása NT1-es típus esetén kiváltaná a jelenleg használatos egyéb vizsgálóeljárásokat. Elterjedését a költségessége is gátolja, Magyarországon jelenleg nem érhető el ez a vizsgálat.

Ellentmondásos a helyzet a HLA-meghatározással. A narcolepsiára jellegzetes allél a DQB1 *06:02-es. Korábban nagyobb specifitást tulajdonítottak neki, a jelenlegi vizsgálatok viszont alacsonynak találták a használhatóságát, specifitását [29].

Az alvászavarok nemzetközi osztályozásának 3. verziója (International Classification of Sleep Disorders 3., ICSD3) [2] tartalmaz diagnosztikai kritériumrendszert az NT1-es és NT2-es típusra is (3. táblázat). A gyermekkori esetekre javasolt diagnosztikus rendszert a 4. táblázat mutatja be [23].

Differenciáldiagnosztika

A gyermekkori narcolepsia tünetei szerteágazóak, emiatt a differenciáldiagnosztikai kérdések jóval összetettebbek, mint felnőttkorban. A nehézségek fő oka a motoros tünetek sokszínűsége, a negatív – kiesési – tünetek mellett

egyes túlmozgások megjelenése, valamint a kísérő neurológiai tünetek jellege (hyporeflexia, hypotonia).

A fokozott napközbeni aluszékonyság számos alvászavar és nem alvászavar jellegű kórkép, állapot kísérője lehet, de narcolepsia esetén irányadó a differenciálásban a társuló tünetek, panaszok kombinációja [2]. Az aluszékonyság szempontjából az egyik legfontosabb az obstructív alvási apnoe betegség keresése, kizárása, mivel a BMI emelkedésével ennek valószínűsége növekszik [34, 35], s láttuk, hogy a gyermekkori esetekben a súlygyarapodás gyakori kísérő a narcolepsia megjelenése környékén. Valószínűsítése akár egyszerű kérdőíves módszerrel is alapulhat [36].

Az alvási paralízis aluszékonyság nélkül nem jellemző narcolepsiában, önálló parasomniaként viszont előfordul [2]. Hypnagog hallucinációk esetén szintén a tüneti együttállás az irányadó az eredet megítélésében [2]. A hypotonia és az izmok csökkent vagy kiesett saját reflexei számos kórképben jelentkezhetnek, ezek főként perifériás idegrendszeri betegségek, melyek a neuromuscularis rendszert érintik [37]. A kétoldali ptosis, fej-előrebiccentés esetén myasthenia gravis merülhet fel. A gyermekkori esetekre jellegzetes mozgástöbbletek, pozitív motoros tünetek miatt – melyek dyskineticus, choreiformis jellegűek, s kialakulásukban a *Streptococcus*-hoz társult immunfolyamat játszik döntő szerepet – extrapyramidalis rendszert érintő kórképek irányában való vizsgálat szükséges [19].

Az elkülönítendő kórképek másik vonulata mögött a pszichiátriai-magatartási jellegű változások állnak. A jól ismert figyelemhiányos hiperaktivitás betegség kizárása vagy megerősítése is fontos része a differenciáldiagnosztikának [26, 28]. Számos esetben a különféle fő kategóriák átfedhetnek, kombinálódhatnak. Ilyen például egyes epilepsziák differenciáldiagnosztikai szerepe, ahol túlmozgások (myoclonusok), tónusvesztés, elesések alakulhatnak ki [38]. A tónusvesztéses rosszulletek, a fej előre-biccentése, myoclonusok megjelenése alapján az esetleges epileptiformis eredet megítélése szükséges [38]. Alvászavar mellett dystoniformis túlmozgások, pszichiátriai és magatartási eltérések esetén encephalitis merülhet fel [39].

Fontos annak ismerete, hogy tónusvesztéses rosszullet kialakulhat pszichogén, szomatizációs eredettel is, ez azonban számos ponton eltér a valódi cataplexiától. Jellemző rá, hogy az esemény alatt a kommunikáció megtartott a beteggel, általában hosszabb ideig tart, hiányzik vagy a szokásostól eltérő a kiváltó ok [40].

A felismerés késlekedésének okai: téves diagnózisok

Az előbbiekből látható, hogy a narcolepsia komoly következményekkel jár a betegek mindennapjaira, iskolai teljesítményére. Emiatt fontos a minél korábbi és pontos diagnózis felállítása és a megfelelő terápia haladéktalan megkezdése. Ennek ellenére számos közlemény említi,

hogy a narcolepsia csúcstartó az első tünetektől a korrekt diagnózisig eltelt időben. Egy 1976. évi tanulmány ezt az időintervallumot 5 évnek találta [41]. Manapság ennél rosszabb a helyzet. 5 éven belül csak az érintettek kétharmada jut el a valós diagnózisig, s egynegyedük esetén ez több mint 10 év. A leggyakoribb késlekedés 8–19 év környékén van [42]. Európában egy kicsivel jobb a helyzet, jelenleg 9–10 év körülire teszik ezt.

Az egyes országok között kifejezett különbségeket észlelhetünk. Európában a legkisebb a késlekedés Franciaországban, a leghosszabb pedig Spanyolországban, ahol ez 20 év feletti [43]. Hazánkban e téren nem áll rendelkezésre megfelelő adat.

Meglepő eredménnyel járt egy vizsgálat, amely háziorvosok és alvászavarral foglalkozó szakemberek körében készült [44]. A háziorvosok 39%-a, az alvásszakértőknek is csak a 63%-a ismerte a narcolepsia két legfontosabb tünetét (aluszékonyság és cataplexia), de a teljes tünettant (a klasszikus tetrad, kiegészítve az éjszakai alvás elégtelenségével: pentád) is csak a szakértők egynegyede azonosította.

A késlekedés okairól viszonylag kevés adat áll rendelkezésre, de az megállapítható, hogy a legfontosabb tényező a megfelelő ismeretanyag hiánya [44]. Hozzájárul a késlekedéshez a tünetek sokszínűsége is. A felnőttkori alaptünetek mellett a gyermekkori variabilitás, a negatív jellemzők (izomtónusvesztés) mellett megjelenő aktív (dystoniformis túlmozgások stb.) formakörök, a kiváltó ok nélküli cataplexia tovább nehezítik az időben való felismerést [45]. A korai diagnózis szempontjából negatív tényezőnek számít a női nem és a túlsúly [45]. Ezen körülmények között még a tetrad képviselőinek megfelelő együttállása esetén is számos egyéb ok – hormonális, esetleges alvásfüggő légzésvizsgálat – lehetősége és kóroki szerepe merül fel inkább.

Az előzőkkel ellentétben, a cataplexia megjelenése kedvezően befolyásolja a felismerést [45]. Mivel azonban az első tünet – az aluszékonyság – kezdetétől akár csak 2-3 év múlva jelenik meg, így a késlekedés csökkentésében szerepe korlátozott.

Jellemző, hogy a páciensek több orvost felkeresnek, mire eljutnak a megfelelő kórisméig. Addig számos neurológiai és mentális betegség diagnózisa tarkítja tévesen a beteg kórelőzményét, hiszen gyakran a betegségnek csak egyes részjelenségei vannak jelen a narcolepsia tetrad-pentád klasszikus tünetegyüttes helyett.

Meglepő módon – egy tanulmány szerint – a leggyakoribb téves (leíró) diagnózis a tudatzavar, de depresszió, insomnia és epilepszia is szerepel a listán [38, 44]. A megváltozott viselkedés, az aluszékonyság sokszor veti fel a szerhasználat gyanúját, stigmatizálva ezzel a betegeket. A részleges cataplexia (például féloldali centrális facialis paresis azonos oldali felső végtagi gyengeséggel) az átmeneti agyi keringésvizsgálat lehetőségét veti fel.

A mentális betegségekkel való összetévesztés is jelentős késéseket okozhat. Ebben a (hypnagog) hallucinációnak [46] van jelentősége, mely miatt sokszor skizofré-

5. táblázat | A gyakoribb téves diagnózisok narcolepsia esetén

Téves diagnózis	Feltételezhető ok
Epilepszia	Tónusvesztések
Depresszió	Aluszékonyság
Figyelemhiányos hiperaktív rendellenesség	Kompenzáló hiperaktivitás
Skizofrénia	Hallucinációk
Insomnia	Éjszakai alvászavarok és hatása
Alvási apnoe betegség	Obesitas és aluszékonyság

niát diagnosztizálnak. A – főként gyermekkori – magatartási következmények miatt a figyelemhiányos betegség diagnózisa is gyakran éveken át kíséri a beteget [27, 28].

A betegségre alapvetően jellemző aluszékonyság is lehet félrevezető: azt a korábban részletezett obesitással együtt gyakran alvászfüggő légzésvizsgálatok következményének tartják. A képet árnyalja, hogy természetesen két betegsége is lehet valakinek, a narcolepsia mellett szenvedhet obstruktív alvási apnoe betegségben is a páciens [47]. Az alvási diagnosztikai vizsgálatok segítségével természetesen megfelelően differenciálható a két kórallapot.

A leggyakoribb téves diagnózisokat és a nem megfelelő interpretáció okát az 5. táblázat tartalmazza.

Kezelési lehetőségek és nehézségek gyermekkorban

A narcolepsia jól kezelhető betegség, számos gyógyszer áll rendelkezésre – felnőttkorban és külföldön. Jelzi ez a mondat, hogy hazánkban e téren nincs minden rendben.

A kezelésben gyógyszeres és nem gyógyszeres lehetőségek léteznek [39]. A nem gyógyszeres lehetőségeket kivétel nélkül alkalmazhatjuk gyermekkorban is, a gyógyszeres lehetőségek rendkívül szűkek hazánkban.

Alapvető fontosságú bizonyos életmódbeli tanácsok betartása [48]. Ki kell alakítani egy rendszeres, állandó alvás-ébrenlét ciklust, napirendet, amely a viszonylag azonos időben történő lefekvés és ébredési szokásokat jelenti. Az ún. időzített alvás technikájával [49] a nappali alvászavarok gyakorisága csökkenthető (ha nem is szüntethető meg teljesen). Tervezetten – főként a délutáni időszakban – 1-2 rövid alvászavart célszerű beiktatni. Fontos a páciensek pszichológiai vezetése, kognitív terápiája, mely a betegség elfogadását, az emóciók megfelelő feldolgozását és az – ebből adódó – cataplexia megjelenésére gyakorolt triggerhatás csökkentését célozza meg.

A farmakoterápiában számos gyógyszer ismert. Az egyes képviselőket és az indikációkat a 6. táblázat tartalmazza. Egyes gyógyszerek inkább az aluszékonyságra hatnak, pszichostimuláns jellegűek. Más gyógyszerek inkább a cataplexiára alkalmazhatók, s van néhány, amely mindkét fő tünetre megfelelő hatású.

Felnőttkorban jóval több gyógyszer közül választhatunk [50, 51]. Gyermekkorra csak egy rendelkezik FDA-engedéllyel, ez a nátrium-oxibát [48]. Ez hazánkban felnőttek részére sem érhető el. A gyakorlat, a tapasztalat némileg eltér. A modafinil, a klomipramin és a fluoxetin „off-label” módon (indikáción kívül) része a napi gyakorlatnak számos országban [52]. Hazánkban e téren kifejezetten beszűkültek a lehetőségek. Az aluszékonyság kezelésére mindössze a metil-fenidát hatóanyag, a cataplexiára pedig a klomipramin rendelkezik törzskönyvi engedéllyel a gyermekkori narcolepsiában.

A szakértői ajánlások értelmében [48, 50, 51] a cataplexiával nem járó narcolepsia esetén (NT2) az elsőként választandó hatóanyag a modafinil. Hatástalansága esetén javasolható a metil-fenidát vagy a pitolizant. A cataplexiával járó esetekben (NT1) az elsőként ajánlott hatóanyag a nátrium-oxibát, maradék aluszékonyság esetén kiegészíthető pszichostimuláns jellegű hatóanyaggal. Amennyiben a cataplexia nem csökken érdemben, antidepresszáns (például fluoxetin) adható. Ha az NT2-es típusban szenvedő betegnél kifejezett alvászavarmentál-

6. táblázat | A narcolepsia kezelésében alkalmazott leggyakoribb hatóanyagok

Hatóanyag	Indikáció	Elérhetőség	Engedély (narcolepsia)	
			Felnőtt	Gyermek
Modafinil	A	Igen (egyedi mélt.)	FDA/EMA/magyar	
Armodafinil	A	Nem	FDA	
Pitolizant	A, K	Nem	FDA/EMA	
Metil-fenidát	A	Igen	FDA/EMA/OGYÉI	FDA / OGYÉI
Nátrium-oxibát	A, K	Nem	FDA/EMA	FDA
Klomipramin	K	Igen	OGYÉI	
Fluoxetin	K	Igen		

A = aluszékonyság; egyedi mélt. = a NEAK (Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő) egyedi méltányossági eljárásban; FDA = az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala; EMA = Európai Gyógyszerügynökség; K = cataplexia; OGYÉI = Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet

dás jelentkezik, esetleg elhízott, a nátrium-oxibát hatóanyag használata megfontolandó.

A narcolepsia kórereditének ismeretében felmerült az immunterápiák, az intravénás immunglobulin adásának lehetősége [53, 54]. Sajnos az eddigi vizsgálatok nem igazolták a várakozásokat, aminek két fő oka lehetséges: az immunfolyamat gyors lezajlása és a diagnosztikus késlekedés. A hypothalamus orexinerg sejtjei elleni immunreakció néhány nap alatt elpusztítja ezeket. Ebben a rövid időintervallumban igazán még fel sem merül a narcolepsia lehetősége, nehezen lehet ilyen időviszonyokkal igazolni a betegséget. Az agyvíz hipokretin/orexin meghatározása nem rutineljárás.

Következtetés

A gyermekkorban kezdődő narcolepsia összetett betegség. Ha összehasonlítjuk a felnőttkorban induló vagy felnőttkorban felismert esetekkel, láthatjuk a tünettani sokszínűséget, a klasszikustól jelentősen eltérő panaszokat, jellegzetességeket. Mint ahogy az előzőekből látható, a tüneti sokszínűség miatt számos egyéb betegség, különféle mozgászavarok, magatartászavarok, mentális betegségek merülnek fel. Ezek nagyban megnehezítik a korai felismerést, késleltetik a hatásos terápiát, s ezáltal számos szociális, tanulási, mentális következménnyel járnak.

A megfelelő ismeretek birtokában a korai felismerés és kezelés elérhető, mely hozzájárul az érintettek életminőségének javulásához. Ebben jelentős szereppel bírhat az alvászsebészet ismeretanyagának az oktatásba és a napi orvosi gyakorlatba való beépítése.

Anyagi támogatás: A szerzők a kézirat megírásához anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: G. V. és F. B.: Tervezés, adatgyűjtés, interpretáció, a kézirat megírása. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincs semmi összeférhetetlenségük.

Irodalom

- [1] Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 2007; 369: 499–511.
- [2] Sateia M (ed.) International classification of sleep disorders. 3rd ed. American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL, 2014.
- [3] Longstreth Jr. WT, Koepsell TD, Ton TG, et al. The epidemiology of narcolepsy. *Sleep* 2007; 30: 13–26.
- [4] Wilner A, Steinman L, Lavie P, et al. Narcolepsy cataplexy in Israeli Jews is associated exclusively with the HLA DR2 haplotype. A study at the serological and genomic level. *Hum Immunol*. 1988; 21: 15–22.
- [5] Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, et al. The prevalence and characteristics of primary headache and dream-enacting behaviour in Japanese patients with narcolepsy or idiopathic hypersomnia: a multi-centre cross-sectional study. *PLOS ONE* 2015; 10: e0139229.
- [6] Wijnans 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: 1246–1254.
- [7] Szakács A, Darin N, Hallböök T. Increased childhood incidence of narcolepsy in Western Sweden after H1N1 influenza vaccination. *Neurology* 2013; 80: 1315–1321.
- [8] 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: 410–417.
- [9] Dye TJ, Gurbani N, Simakajornboon N. Epidemiology and pathophysiology of childhood narcolepsy. *Paediatr Respir Rev*. 2018; 25: 14–18.
- [10] Li SB, de Lecea L. The hypocretin (orexin) system: from a neural circuitry perspective. *Neuropharmacology* 2020; 167: 107993.
- [11] Nishino S, Ripley B, Overeem S, et al. Low cerebrospinal fluid hypocretin (orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. *Ann Neurol*. 2001; 50: 381–388.
- [12] Barateau L, Pizza F, Chenini S, et al. Narcolepsies, update in 2023. *Rev Neurol*. 2023; 179: 727–740.
- [13] Chavda V, Chaurasia B, Umana GE, et al. Narcolepsy. A neuropathological obscure sleep disorder: a narrative review of current literature. *Brain Sci*. 2022; 12: 1473.
- [14] Ahmed SS, Schur PH, MacDonald NE, et al. Narcolepsy, 2009 A(H1N1) pandemic influenza, and pandemic influenza vaccinations: what is known and unknown about the neurological disorder, the role for autoimmunity, and vaccine adjuvants. *J Autoimmun*. 2014; 50: 1–11.
- [15] Miller E, Andrews N, Stellitano L, et al. Risk of narcolepsy in children and young people receiving AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis. *BMJ* 2013; 346: f794.
- [16] Aran A, Lin L, Nevsimanova S, et al. Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep* 2009; 32: 979–983.
- [17] Plazzi G, Clawges HM, Owens JA. Clinical characteristics and burden of illness in pediatric patients with narcolepsy. *Pediatr Neurol*. 2018; 85: 21–32.
- [18] Rocca FL, Pizza F, Ricci E, et al. Narcolepsy during childhood: an update. *Neuropediatrics* 2015; 46: 181–198.
- [19] Plazzi G, Pizza F, Palaia V, et al. Complex movement disorders at disease onset in childhood narcolepsy with cataplexy. *Brain* 2011; 134: 3477–3489.
- [20] Nevsimanova S. Narcolepsy in childhood. *Sleep Med Rev*. 2009; 13: 169–180.
- [21] Pizza F, Franceschini C, Peltola H, et al. Clinical and polysomnographic course of childhood narcolepsy with cataplexy. *Brain* 2013; 136: 3787–3795.
- [22] Wehrle R, Bruck D. Growing up with narcolepsy: consequences for adolescents and young adults. *Somnologie* 2011; 15: 32–38.
- [23] Poli F, Pizza F, Mignot E, et al. High prevalence of precocious puberty and obesity in childhood narcolepsy with cataplexy. *Sleep* 2013; 36: 175–181.
- [24] Maia Palhano AC, Kim LJ, Moreira GA, et al. Narcolepsy, precocious puberty and obesity in the pediatric population: a literature review. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2018; 16: 266–274.
- [25] Schuld A, Hebebrand J, Geller F, et al. Increased body-mass index in patients with narcolepsy. *Lancet* 2000; 355: 1274–1275.
- [26] Inocente CO, Gustin MP, Lavault S, et al. Depressive feelings in children with narcolepsy. *Sleep Med*. 2014; 15: 309–314.
- [27] Ren J, Zhao X, Su C, et al. ADHD in narcolepsy: a closer look at prevalence and ties. *Neurosci Biobehav Rev*. 2024; 156: 105471.
- [28] Lecendreux M, Lavault S, Lopez R, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms in pediatric narcolepsy: across sectional study. *Sleep* 2015; 38: 1285–1295.
- [29] Postiglione E, Antelmi E, Pizza F, et al. The clinical spectrum of childhood narcolepsy. *Sleep Med Rev*. 2018; 38: 70–85.

- [30] Bassetti CL, Adamantidis A, Burdakov D, et al. Narcolepsy. Clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2019; 15: 519–539.
- [31] Meyer C, Ferrari GJ Jr., Barbosa DG, et al. Analysis of daytime sleepiness in adolescents by the pediatric daytime sleepiness scale: a systematic review. *Rev Paul Pediatr*. 2017; 35: 351–360.
- [32] Dauvilliers Y, Gosselin A, Paquet J, et al. Effect of age on MSLT results in patients with narcolepsy-cataplexy. *Neurology* 2004; 62: 46–50.
- [33] Pizza F, Barateau L, Jausse I, et al. Validation of Multiple Sleep Latency Test for the diagnosis of pediatric narcolepsy type 1. *Neurology* 2019; 93: e1034–e1044.
- [34] Bikov A, Mészáros M, Kunos L. Characteristics of Hungarian patients with obstructive sleep apnoea. [Obstruktív alvási apnoéban szenvedő betegek jellemzői hazai beteganyagban.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 2117–2123. [Hungarian]
- [35] Molnár V, Molnár A, Lakner Z, et al. Analysis of the most important features of obstructive sleep apnoea. [Az obstruktív alvási apnoe főbb jellemzőinek vizsgálata.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 586–592. [Hungarian]
- [36] Galántai D, Benedek P, Horváth T. The efficacy of STOP-BANG questionnaire in screening of benign snoring and mild obstructive sleep apnea. [A STOP-BANG kérdőív hatékonysága a benignus horkolás és az enyhe obstruktív alvási apnoe kiszűrésében.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 265–272. [Hungarian]
- [37] Moghadam KK, Pizza F, La Morgia C, et al. Narcolepsy is a common phenotype in HSAN IE and ADCA-DN. *Brain* 2014; 137: 1643–1655.
- [38] Macleod S, Ferrie C, Zuberi SM. Symptoms of narcolepsy in children misinterpreted as epilepsy. *Epileptic Disord*. 2005; 7: 13–17.
- [39] Kornum BR, Knudsen S, Ollila HM, et al. Narcolepsy. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 16100.
- [40] Plazzi G, Khatami R, Serra L, et al. Pseudocataplexy in narcolepsy with cataplexy. *Sleep Med*. 2010; 11: 591–594.
- [41] Devic M, Aimard G. Evolution of narcoleptic symptoms in several patients. In: Guilleminault C, Dement WC, Passouant P. (eds.) *Narcolepsy. Proceedings of the first international symposium on narcolepsy, 1975. Montpellier, France. Spectrum, New York, NY, 1976; pp. 197–200.*
- [42] Quaedackers L, Pillen S, Overeem S. Recognizing the symptom spectrum of narcolepsy to improve timely diagnosis: a narrative review. *Nat Sci Sleep* 2021; 13: 1083–1096.
- [43] Thorpy MJ, Krieger AC. Delayed diagnosis of narcolepsy: characterization and impact. *Sleep Med*. 2014; 15: 502–507.
- [44] Rosenberg R, Kim AY. The AWAKEN survey: knowledge of narcolepsy among physicians and the general population. *Postgrad Med*. 2014; 126: 78–86.
- [45] Morrish E, King MA, Smith IE, et al. Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy. *Sleep Med*. 2004; 5: 37–41.
- [46] Szűcs A, Janszky J, Holló A, et al. Misleading hallucinations in unrecognized narcolepsy. *Acta Psychiatr Scand*. 2003; 108: 314–316.
- [47] Black J, Reaven NL, Funk SE, et al. Medical comorbidity in narcolepsy: findings from the Burden of Narcolepsy Disease (BOND) study. *Sleep Med*. 2017; 33: 13–18.
- [48] Franceschini C, Pizza F, Antelmi E, et al. Narcolepsy treatment: pharmacological and behavioral strategies in adults and children. *Sleep Breath* 2020; 24: 615–627.
- [49] Chung IH, Chin WC, Huang YS, et al. Pediatric narcolepsy – a practical review. *Children* 2022; 9: 974.
- [50] Kallweit U, Bassetti CL. Pharmacological management of narcolepsy with and without cataplexy. *Expert Opin Pharmacother*. 2017; 18: 809–817.
- [51] Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *J Sleep Res*. 2021; 30: e13387.
- [52] Ivanenko A, Tauman R, Gozal D. Modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in children. *Sleep Med*. 2003; 4: 579–582.
- [53] Lecendreux M, Berthier J, Corny J, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in pediatric narcolepsy: a nonrandomized, open-label, controlled, longitudinal observational study. *J Clin Sleep Med*. 2017; 13: 441–453.
- [54] Dauvilliers Y, Carlander B, Rivier F. Successful management of cataplexy with intravenous immunoglobulins at narcolepsy onset. *Ann Neurol*. 2004; 56: 905–908.

(Faludi Béla dr.,
Pécs, Rét u. 2., 7623
e-mail: bela.faludi@gmail.com)

„Tempus omnia revelat.” (Tartullianus)
(Az idő mindent felderít.)