

La narcolepsia «va a la escuela»

N. Visa Reñé¹, J. Rúbies Olives¹, M. Pujol Sabaté², F. Paredes Carmona¹

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario «Arnau de Vilanova». ²Servicio de Neurología. Hospital «Santa Maria». Lleida

Resumen

Introducción: La narcolepsia es una de las causas más comunes de somnolencia crónica. A pesar de ello, el tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico oscila entre 5 y 15 años, y puede ser un trastorno infradiagnosticado en muchos pacientes. La clínica suele empezar a partir de los 10 años de edad, pero es difícil identificarla si aparece a edades inferiores. Presentamos el caso clínico de un niño con diagnóstico de narcolepsia con sólo 5 años de edad.

Caso clínico: Niño de 5 años de edad, con excesiva somnolencia diurna acompañada de episodios de atonía ocasional de 1 mes de evolución. Se planteó un amplio diagnóstico diferencial y se solicitaron pruebas complementarias para su estudio. Ante la sospecha de narcolepsia, se realizó una videopolisomnografía nocturna, seguida de un test de latencias múltiples. En ambas pruebas se obtuvieron resultados compatibles con el diagnóstico de narcolepsia. Se practicó una punción lumbar, en la que se analizaron los valores de hipocretina en el líquido cefalorraquídeo, que resultaron indetectables. Junto con estos resultados, se solicitó la determinación de HLA DQ en sangre, con lo que se concluyó que el paciente era homocigoto por DQ6.2, indicativo de susceptibilidad a sufrir narcolepsia. Ante estos hallazgos se inició tratamiento.

Conclusiones: Se presenta un caso de narcolepsia, peculiar por la edad de su inicio, con la finalidad de difundir esta entidad en el medio pediátrico y su forma de presentación, que difiere de la de los adultos. Su diagnóstico precoz permite un tratamiento eficaz y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Palabras clave

Cataplejía, narcolepsia, oxibato sódico, pediatría, sueño

Abstract

Title: Narcolepsy "goes to school"

Introduction: Narcolepsy is a chronic debilitating sleep disorder. Nevertheless, the time between the symptoms and diagnosis ranges from 5 to 15 years, and may be an underdiagnosed disorder in many patients. Disease onset occurs mainly around 10 years, but is difficult to identify if it appears at lower ages. We present the clinical case of a child diagnosed with narcolepsy at only 5 years of age.

Case report: A 5-year-old child, with excessive daytime sleepiness and occasional episodes of sudden loss of muscle tone of 1 month evolution. A large differential diagnosis was proposed and complementary tests were performed for its study. On suspicion of narcolepsy, a nocturnal videopolisomnography was done, followed by a multiple latency test. In both tests, the results were consistent with the diagnosis of narcolepsy. The values of hypocretin in the cerebrospinal fluid were undetectable. The HLA DQ in blood, concluded that the patient was homozygous for DQ6.2, indicative of susceptibility to narcolepsy.

Conclusions: A case of narcolepsy is presented, due to the early age of onset, in order to spread this entity in children, which differs from adults. Its early diagnosis allows improve the quality of life of these patients.

Keywords

Cataplexy, narcolepsy, pediatrics, sleeping, sodium oxibate

Criterios diagnósticos de la narcolepsia según la ICSD-3**Narcolepsia tipo 1**

Ambos criterios, A y B, deben estar presentes:

- A. El paciente tiene periodos diarios de irremisible necesidad de dormir o presenta episodios de sueño diurno durante al menos 3 meses^a
- B. Presencia de uno o dos de los siguientes criterios:
1. Cataplejía y una latencia media de sueño ≤ 8 min y ≥ 2 entradas en fase REM (SOREMP) en un MSLT realizado según las técnicas estándar. Un SOREMP (dentro de los 15 min iniciales del sueño) en la PSG nocturna anterior puede sustituir uno de los SOREMP en el MSLT
 2. Valores de hipocretina 1 en el LCR ≤ 110 pg/mL o $< 1/3$ de los valores medios obtenidos en sujetos normales con el mismo ensayo estandarizado

Narcolepsia tipo 2

Deben estar presentes los criterios A-E:

- A. El paciente tiene periodos diarios de irremisible necesidad de dormir o presenta episodios de sueño diurno durante al menos 3 meses*
- B. Latencia media de sueño ≤ 8 min y ≥ 2 entradas en fase REM (SOREMP) en un MSLT realizado según las técnicas estándar. Un SOREMP (dentro de los 15 min iniciales del sueño) en la PSG nocturna anterior puede sustituir uno de los SOREMP en el MSLT
- C. La cataplejía está ausente^b
- D. Ya sea que los valores de hipocretina 1 en el LCR están ausentes o la medición de los valores de hipocretina 1 en el LCR son > 110 pg/mL o $> 1/3$ de los valores medios obtenidos en sujetos normales con el mismo ensayo estandarizado
- E. La hipersomnolencia y/o los hallazgos del MSLT no pueden ser explicados por otras causas, como la falta de sueño, la apnea obstructiva del sueño, el trastorno de fase retardada del sueño, el efecto de medicaciones o sustancias, o su retirada

^aEn los niños, la narcolepsia puede presentarse como una excesiva somnolencia nocturna o por la reaparición de siestas diurnas que previamente no existían.

^bSi la cataplejía aparece después, el trastorno debería reclasificarse como narcolepsia tipo 1.

ICSD-3: Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño; LCR: líquido cefalorraquídeo; MSLT: test de latencias múltiples del sueño; PSG: polisomnografía;

SOREMP: periodos de movimientos rápidos de los ojos al inicio del sueño.

Introducción

La narcolepsia es un trastorno crónico caracterizado por una somnolencia diurna excesiva, una alteración del sueño nocturno y la aparición de movimientos oculares rápidos (REM) al inicio del sueño. Aunque la narcolepsia se considera una patología de la edad adulta, muchos casos se inician en la infancia o la adolescencia. Se estima una prevalencia del 0,02-0,05% en la población general¹⁻³. En los pacientes pediátricos los valores de prevalencia varían según las distintas publicaciones. Aran et al.³ describen una prevalencia de sólo el 2,1% en los 1.219 pacientes de su serie antes de los 5 años de edad, y el 1,1% presenta también cataplejía asociada. La mediana de edad del diagnóstico suele ser de 10-30 años, con un pico mayor en la adolescencia, coincidiendo en la mayoría de ocasiones con el inicio de la clínica.

La tetrada típica de la narcolepsia (somnolencia diurna, cataplejía, alucinaciones hipnagógicas/hipnopómpicas y parálisis del sueño)² se presenta en muy raras ocasiones. En los niños, la manifestación más común suele ser el aumento de la somnolencia diurna, que puede manifestarse de forma progresiva, y en muchas ocasiones no se considera anormal hasta la aparición de más síntomas.

A pesar de que es un trastorno cada vez más reconocido en niños y adolescentes, hay pocos estudios que describan esta población. Challamel et al. informaron de una alta frecuencia de casos secundarios en niños, especialmente en los menores de 5 años, asociados a ciertas patologías, como Niemann-Pick tipo C, ictus, tumores o lesiones paraneoplásicas. Pero los pacientes con narcolepsia debida a lesiones estructurales son fácilmente distinguibles, ya que presentan signos y síntomas adicionales¹⁻³.

La última actualización de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (ICSD-3) distingue entre dos formas de narcolepsia: tipo 1 y tipo 2. La narcolepsia tipo 1 está causada por una pérdida de neuronas productoras de hipocretina, mientras que la narcolepsia tipo 2 no presenta déficit de hipocretina² (tabla 1).

Además, la narcolepsia se caracteriza genéticamente por estar vinculada a los alelos HLA, lo que pone de manifiesto que se trata de una enfermedad autoinmune mediada por las células T, similar a otras enfermedades asociadas al HLA, como la celiaquía.

Presentamos el caso de un niño diagnosticado de narcolepsia en nuestro centro, con una revisión de la enfermedad en la edad pediátrica.

Caso clínico

Niño de 5 años de edad derivado a nuestro centro por presentar episodios de excesiva somnolencia diurna, de un mes y medio de evolución. Su horario de sueño nocturno era de las 21 hasta las 8 h, y durante el día presentaba varios episodios de siestas de unos 30 minutos de duración (figura 1). En la escuela referían que el niño presentaba una disminución del rendimiento en las clases, hiper-

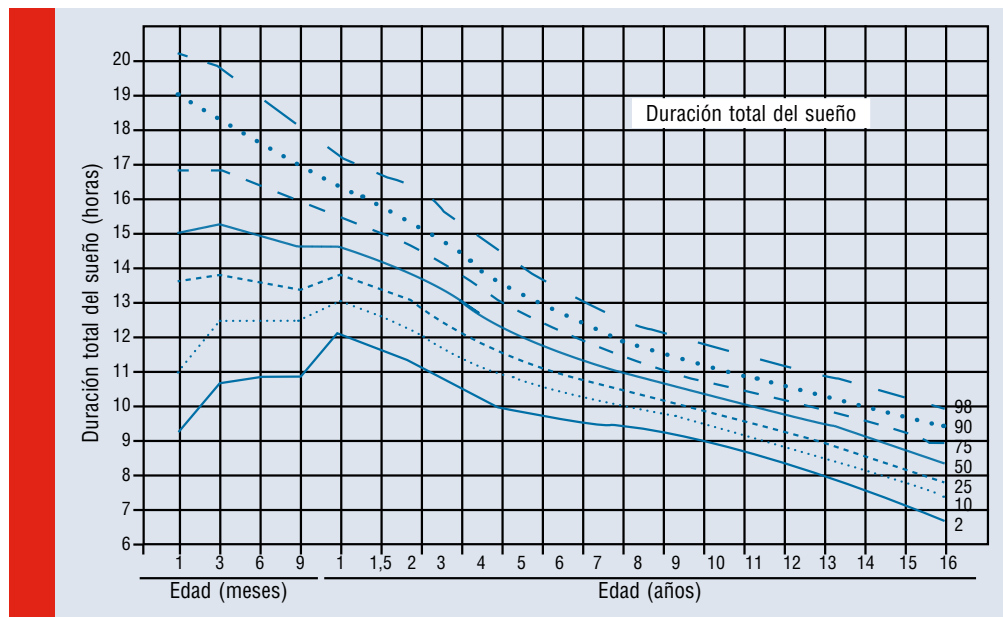


Figura 1. Percentiles de duración del sueño en 24 h desde la infancia hasta la adolescencia. Fuente: Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre trastornos del sueño en la infancia y adolescencia en atención primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo, 2011. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS n.º 2009/8

somnia y una menor participación en las actividades con el resto de niños. La familia no refería ningún antecedente personal ni familiar de interés, ya que no había presentado infecciones recientes ni otra sintomatología previa al inicio de la clínica. Tenía el calendario vacunal al día, sin incluir la vacuna de la gripe.

En la exploración física presentaba un desarrollo psicomotor correcto, con fenotipo normal y sin masas ni megalias. No mostraba estigmas neurocutáneos, y la exploración neurológica resultó dentro de la normalidad, a excepción de ciertas fluctuaciones en el sensorio con tendencia a la somnolencia, aunque con un nivel normal de alerta y vigilia entre episodios y ante estímulos.

Inicialmente se descartó una posible intoxicación medicamentosa mediante la determinación de tóxicos en orina, que resultaron normales. Se solicitó una analítica de sangre completa, incluidos los anticuerpos antiestreptolisina (ASLO) y el estudio metabólico, que fue normal. En las gasometrías seriadas realizadas destacaba un aumento del valor de pCO_2 , así como unos niveles altos de bicarbonato, con discreta tendencia a la acidosis. Además, se detectó una anemia microcítica e hipocrómica con ferritina baja, pero con valores de hierro en rango normal. Ante estos hallazgos, fue diagnosticado de betatalasemia heterocigota mediante un estudio de las hemoglobinas.

Se ampliaron las pruebas diagnósticas dentro del diagnóstico diferencial, y se realizó un estudio cardiorrespiratorio nocturno, que descartó la presencia de apneas obstructivas del sueño, un electroencefalograma, en el que no se observaba ningún foco epileptogénico, y una resonancia magnética cerebral, en la que se descartó una posible patología desmielinizante.

Ante la sospecha clínica de narcolepsia, a pesar de la baja frecuencia de presentación en estas edades, se realizó una vídeo-polisomnografía (PSG) nocturna, seguida de un test de latencias múltiples del sueño (MSLT). En la vídeo-PSG se registraron 11 horas de sueño, en las que el niño presentó una latencia de sueño de 0 segundos, con latencia REM de 37 minutos, falta de atonía y movimientos involuntarios en fase REM, despertares confusionales y sueño fragmentado coincidiendo con movimientos repetitivos de las piernas. En el MSLT se observó una latencia de sueño media de 2 minutos con entrada en fase REM en las 5 siestas realizadas. Aunque no existen patrones de normalidad en estas pruebas para niños menores de 6 años, los resultados fueron compatibles con el diagnóstico de narcolepsia (tabla 2).

Se practicó una punción lumbar, que mostraba una bioquímica normal, y se realizó una detección de los niveles de hipocretina-1 en el líquido cefalorraquídeo (LCR), que resultaron indetectables. Por todo ello, basándonos en las últimas clasificaciones internacionales, el paciente fue diagnosticado de narcolepsia tipo 1 (narcolepsia con déficit de hipocretina-1) (tabla 3).

Ante estos resultados se solicitó una determinación de HLA DQ en sangre, en la que se detectaron los alelos DQA1*0102/DQA1*0102 y DQB1*0602/DQB1*0602, por lo que se concluyó que el paciente era homocigoto para DQ6.2, indicativo de susceptibilidad a padecer narcolepsia.

En el momento del diagnóstico, el paciente presentaba como síntoma principal una excesiva somnolencia diurna con fragmentación del sueño, sin cataplejía, parálisis del sueño ni alucinaciones.

Ante el diagnóstico de narcolepsia se decidió iniciar tratamiento no farmacológico y farmacológico.

Para intentar mejorar la excesiva somnolencia diurna, se recomendó tener un horario fijo de sueño nocturno y se pautaron dos siestas al día de 30-60 minutos, una a media mañana y otra a media tarde.

En cuanto al tratamiento farmacológico, a diferencia de los adultos, no existe ninguno aprobado para los niños. Inicialmente se probó el metilfenidato en una dosis de 5 mg/día, dividida entre la mañana y el mediodía, que se fue aumentando semanalmente hasta un máximo de 40 mg/día.

El paciente fue dado de alta a su domicilio con el tratamiento citado, con seguimiento posterior en las consultas de neurología pediátrica.

A los 3-4 meses de tratamiento con metilfenidato se apreció una escasa mejoría de la sintomatología. El niño seguía presentando hipersomnolencia diurna y la madre refería episodios de movimientos faciales y de protrusión de la lengua que hacían sospechar la aparición de cataplejía en la clínica (facies catapléjica).

Actualmente, después de 1 año de tratamiento con metilfenidato, tras ajustar la dosis según el horario escolar y realizar cada día una siesta a media mañana en la escuela, el paciente todavía presenta una excesiva somnolencia, aunque es capaz de mantenerse en vigilia durante periodos más largos. No ha presentado aumento de peso ni alteraciones conductuales. Se encuentra pendiente de iniciar tratamiento con oxibato sódico, debido a los episodios de cataplejía y para lograr un mejor manejo de la enfermedad.

Discusión

La narcolepsia-cataplejía es un trastorno poco frecuente, sumamente raro en niños, sobre todo en los menores de 5 años. Hasta en la mitad de los pacientes se inicia antes de los 15 años. Sólo se han documentado un 10% de casos con una edad de inicio inferior a 5 años. El tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico oscila entre 5 y 15 años, y es un trastorno infradiagnosticado en muchos pacientes.

Los síntomas de la narcolepsia infantil difieren significativamente de los de los adultos, lo que da lugar a malas interpretaciones y retrasos en el diagnóstico. En los niños suele observarse una somnolencia diurna como primer síntoma, que puede comportar problemas escolares y trastornos en el aprendizaje. La elevación de los niveles de bicarbonato se ha correlacionado con una excesiva somnolencia diurna, y la hipoventilación que aparece en la fase REM genera incrementos de la $p\text{CO}_2$ ⁴. La cataplejía es un síntoma ausente en una etapa temprana de la enfermedad, pero algunos datos sugieren que aparece en el plazo de 1 año desde su inicio. Los niños suelen presentar la denominada «facies catapléjica», con expresión lánguida, ptosis palpebral, movimientos periorales, muecas y protrusión de la lengua. Además, se ha detectado que hasta un 84% de los niños presenta una ganancia ponderal ≥ 4 kg en los 6 meses posteriores al inicio de los síntomas³.

Las orexinas A y B, también llamadas hipocretinas 1 y 2, son unos neuropéptidos producidos únicamente por un grupo de neuronas situadas en el hipotálamo posterolateral, que se encargan de la regulación del ciclo sueño/vigilia, así como del metabolismo, la alimentación, la movilidad y el tono autónomo.

TABLA 2

Valores analíticos

	Valores normales	Resultados del paciente
Leucocitos ($\times 10^9/\text{L}$)	5,5-15,5	9.130
Hematíes ($\times 10^{12}/\text{L}$)	4-5,3	5,77
Hemoglobina (g/dL)	11-14	10,4
Hematocrito (%)	33-46	33,5
VCM (fl)	75-90	58
HCM (fl)	25-33	18
Hierro ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	25-122	125
Transferrina (mg/dL)	200-360	271
Ferritina (ng/mL)	20-200	16,5
pH venoso	7,33-7,43	7,34
$p\text{CO}_2$ venosa (mmHg)	38-48	51
Bicarbonato (mmol/L)	22-27	29
ASLO (UI/mL)	0-200	<10
Hipocretina LCR (pg/mL)	>110	Indetectables

ASLO: anticuerpos antiestreptolisina; HCM: hemoglobina corpuscular media; LCR: líquido cefalorraquídeo; VCM: valor corpuscular medio.

TABLA 3

Resultados de la polisomnografía y del MSLT

	Valores patológicos	Resultados en el paciente
Polisomnografía:		
Latencia del sueño	<30 min	0 seg
Latencia del sueño REM	<60 min	37 min
Test de latencias múltiples:		
Latencia media del sueño	<8 min	2 min
Episodios REM	>2	5

MSLT: test de latencias múltiples del sueño; REM: *rapid eyes movement*.

Se reconocen dos tipos de narcolepsia. En la tipo 1, asociada a cataplejía y bajos niveles de hipocretina en el LCR, se ha contabilizado una destrucción de unas 70.000 neuronas hipotalámicas, que correspondería al 80% del total. En la tipo 2 no existe cataplejía y los pacientes tienen valores normales de hipocretina. Este mecanismo tan selectivo de destrucción de las neuronas productoras de hipocretina continúa siendo un misterio, aunque parece que los factores genéticos se encuentran implicados en la patogenia. Desde 1983, se sabe que la narcolepsia está asociada al HLA. Mignot⁵ describió que el *HLA-DQA1*01:02* y el *DQB1*06:02* son los principales genes de susceptibilidad para la narcolepsia en la región HLA de tipo II, e informó de que los complejos HLA-DR y DQ contribuían a la predisposición genética a padecer narcolepsia.

Hasta un 98% de los pacientes que cumplen criterios estrictos de narcolepsia y cataplejía es HLA *DQB1*06:02* positivo. La narcolepsia tipo 1 también se encuentra ligada a polimorfismos en otros genes. El *DQB1*06:02* se encuentra en la mayoría de casos asociado al gen *DQA1*01:02*, formando el heterodímero *DQA1*01:02/DQB1*06:02* (denominado DQ0602), que es un presentador de antígeno a los receptores de las células T CD4.

Existen también variantes en otros alelos HLA-DQ, HLA-DP y HLA de clase I, que contribuyen a la susceptibilidad genética y dan lugar a polimorfismos en otros genes que afectan a la función inmune, como TCRA, TCRB, P2RY11, EIF3G y TNFSF4.

El hecho de que muchas enfermedades asociadas al HLA sean autoinmunes daría valor a la teoría de que la narcolepsia podría estar producida por un mecanismo autoinmune de destrucción de células productoras de orexina⁶. La aparición de autoanticuerpos es una característica importante de las enfermedades autoinmunes y un factor definitorio dentro de los criterios de Witebsky para una enfermedad autoinmune. Se ha investigado para la búsqueda de autoanticuerpos que pudieran atravesar la barrera hematoencefálica, destruir las neuronas productoras de orexina y desarrollar narcolepsia como consecuencia de ello. Esta hipótesis ha propiciado el descubrimiento de que esta patología se encuentra asociada a polimorfismos del receptor alfa de las células T, anticuerpos anti-TRIB2 e infecciones estreptocócicas como posibles *triggers*.

Por tanto, los factores genéticos desempeñan un papel muy importante en el desarrollo de la enfermedad, pero no son sólo ellos los causantes, sino que son necesarios otros factores de etiología ambiental. Por ejemplo, es frecuente detectar títulos altos de anticuerpos antiestreptolisina O después del inicio de la narcolepsia, lo que sugiere que una infección por *Streptococcus pyogenes* podría ser su desencadenante⁷. En algunas publicaciones, hasta el 20% de los pacientes afectados presentaba un cultivo positivo para estreptococo, y hasta un 59% tenía el antecedente de fiebre y odinofagia. Otros posibles factores asociados son los viajes o incluso los traumatismos craneales leves. Se ha relacionado también con la infección por el virus de la gripe H1N1, ya que se ha detectado un mayor número de casos después de padecerla. Cabe destacar que se observó un incremento de nuevos casos de narcolepsia durante la epidemia de 2009-2010 en niños vacunados contra la gripe H1N1, cuyos síntomas aparecieron 1-2 meses después de la vacunación sólo en los niños portadores del gen *DQB1*06:02*, sin que se haya podido establecer el mecanismo exacto de autoinmunidad^{8,9}.

El diagnóstico de narcolepsia puede ser evidente a través de la historia clínica, pero para ayudar a confirmarlo es esencial realizar una PSG nocturna seguida de un MSLT.

En la PSG se pueden detectar múltiples despertares que originan un sueño fragmentado y superficial, y existe una latencia del sueño REM menor de 60 minutos. Se asocia la ausencia de la atonía fisiológica en fase REM.

El MSLT se utiliza para cuantificar la facilidad para quedarse dormido, así como la propensión a presentar fases REM. Durante este test se incita al paciente a quedarse dormido y realizar una siesta de 20 minutos cada 2 horas; el test se inicia a las 8 a.m. y finaliza a las 5-6 p.m. En los pacientes con narcolepsia suele encontrarse un tiempo de latencia de sueño inferior a 8 minutos, mientras que la población sana tarda al menos 15 minutos. Además, las personas afectadas entran en fase REM dos o más veces durante el test, mientras que la población no afectada de narcolepsia raramente entra en fase REM. Se considera un MSLT positivo cuando el tiempo de latencia de sueño es corto y el paciente entra en 2 o más ocasiones en fase REM durante las siestas, lo que apoya fuertemente el diagnóstico de narcolepsia¹⁰.

La tipificación del HLA con la presencia de *DQB1:0602* suele añadir gran probabilidad al diagnóstico. Sin embargo, en las personas positivas para *DQB1*06:02*, en las que es difícil establecer un diagnóstico, puede ser de ayuda medir los niveles de orexina A del LCR.

Unos valores de hipocretina en el LCR <110 pg/mL o indetectables son los marcadores diagnósticos más valiosos, especialmente en los niños, y se consideran diagnósticos para la narcolepsia tipo 1¹¹. Unos niveles indetectables de hipocretina pueden ser uno de los factores predictivos de aparición posterior de cataplejía, sobre todo en los niños que se diagnostican sólo a partir de una excesiva somnolencia diurna.

La terapia en estos niños es poco conocida. El tratamiento de la narcolepsia se centra en los síntomas más incapacitantes. El mejor tratamiento no farmacológico se basa en establecer horarios regulares de sueño y vigilia, y periodos de siesta.

Entre los fármacos, el metilfenidato se utiliza como estimulante, el modafinilo presenta sólo resultados beneficiosos en la somnolencia y la venlafaxina se usa como agente anticatapléjico. El oxibato sódico en adultos es la primera opción por ser un fármaco muy efectivo, aunque con pocos estudios sobre su uso *off label* en pediatría.

Es importante difundir esta entidad en el ámbito pediátrico, ya que su diagnóstico precoz permite realizar un tratamiento eficaz y mejorar la calidad de vida de estos pacientes¹².

Bibliografía

1. Scammell TE. Narcolepsy. *N Engl J Med.* 373(27): 2.654-2.662.
2. Santamaría-Cano J. Actualización diagnóstica y terapéutica en narcolepsia. *Rev Neurol.* 2012; 54 Supl 3: 25-30.
3. 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(11): 1.457-1.464.
4. Franco P, Junqua A, Guignard-Perret A, Raoux A, Perier M, Raverot V. High carbonate levels in narcoleptic children. *J Sleep Res.* 2016; 25(2): 194-202.
5. Mignot E. Genetics of narcolepsy and other sleep disorders. *Am J Human Genet.* 1997; 60: 1.289-1.302.
6. Singh AK, Mahlios J, Mignot E. Genetic association, seasonal infections and autoimmune basis of narcolepsy. *J Autoimmun.* 2013; 43: 26-31.
7. Lopes DA, Coelho FM, Pradella-Hallinan M, De Araújo Melo MH, Tufik S. Infancy narcolepsy: Streptococcus infection as a causal factor. *Sleep Sci.* 2015; 8(1): 49-52.
8. Partinen M, Kornum BR, Plazzi G, Jennum P, Julkunen I, Vaarala O. Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. *Lancet Neurol.* 2014; 13(6): 600-613.
9. Peraíta-Adrados R, Del Río-Villegas R, Vela-Bueno A. Factores ambientales en la etiología de la narcolepsia-cataplejía. Estudio de casos y controles de una serie. *Rev Neurol.* 2015; 60: 529-534.
10. Singh M, Drake CL, Roth T. The prevalence of multiple sleep-onset REM periods in a population-based sample. *Sleep.* 2006; 29(7): 890-895.
11. Andlauer O, Moore H, Hong SC, Dauvilliers Y, Kanbayashi T, Nishino S, et al. Predictors of hypocretin (orexin) deficiency in narcolepsy without cataplexy. *Sleep.* 2012; 35(9): 1.247-1.255.
12. Babiker MO, Prasad M. Narcolepsy in children: a diagnostic and management approach. *Pediatr Neurol.* 2015; 52(6): 557-565.