

## Factores ambientales en la etiología de la narcolepsia-cataplejía. Estudio de casos y controles de una serie

Rosa Peraita-Adrados, Rafael del Río-Villegas, Antonio Vela-Bueno

**Introducción.** Los estudios epidemiológicos subrayan la importancia de los factores ambientales en la etiología de la narcolepsia con cataplejía en pacientes genéticamente predispuestos.

**Objetivo.** Evaluar el papel de los factores ambientales en la etiología de la narcolepsia-cataplejía utilizando un diseño de casos y controles comparados por edad y etnia.

**Pacientes y métodos.** Todos los pacientes fueron diagnosticados en nuestras unidades de sueño, según los criterios de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño de 2005. Utilizamos un cuestionario consistente en 54 preguntas relacionadas con acontecimientos psicológicos estresantes y 42 enfermedades infecciosas en 54 pacientes. Evaluamos específicamente la presencia de factores estresantes y/o infecciosos en el año previo al comienzo del primer síntoma de narcolepsia-cataplejía (somnolencia excesiva diurna y/o cataplejía). El mismo cuestionario se administró a 84 controles, miembros de la misma comunidad, sin relación de parentesco.

**Resultados.** Respondieron el cuestionario 54 pacientes (55,6%, hombres) (edad media del primer síntoma:  $21,6 \pm 9,3$  años; edad media del diagnóstico:  $36,5 \pm 12,4$  años) y 84 controles. El principal hallazgo fue un cambio importante en el 'número de discusiones con la pareja, la familia o los amigos' (*odds ratio*: 5,2; intervalo de confianza al 95%: 1,8-14,5) en los narcolépticos, lo que sugiere que los mecanismos psicológicos están presentes desde el comienzo de la enfermedad con una función protectora. La varicela fue el factor infeccioso más frecuente. No se obtuvieron diferencias significativas en el número de factores psicológicos estresantes e infecciosos entre los pacientes narcolépticos y los controles.

**Conclusión.** Estudios prospectivos epidemiológicos en series de individuos susceptibles genéticamente están justificados para aclarar la implicación de los factores ambientales en la etiopatogenia de la narcolepsia-cataplejía.

**Palabras clave.** Acontecimientos vitales estresantes. Enfermedades infecciosas. Epidemiología. Factores medioambientales. Narcolepsia con cataplejía.

### Introducción

La narcolepsia es una enfermedad del sueño crónica debida a un déficit de la neurotransmisión hipocretinérgica hipotalámica, a través de una pérdida selectiva de las neuronas productoras de hipocretina [1-3]. Este mecanismo tan específico de destrucción neuronal apunta, potencialmente, a un proceso autoinmune. La hipótesis de que la narcolepsia tiene una etiología autoinmune se basa en su estrecha relación con el HLA-DQB1\*06:02 [4] –que representa un factor de riesgo casi necesario, aunque no suficiente, para la narcolepsia, desde el momento en que aproximadamente el 20% de la población general sana es portadora del mismo alelo– y es concordante con el comienzo en muchos casos de la excesiva somnolencia diurna en el período peripuberal; los factores ambientales serían responsables de la destrucción selectiva de neuronas contenedoras de hipocretina, aunque no existe, por el momento, evidencia directa de este mecanismo.

La prevalencia de la narcolepsia con cataplejía se ha analizado en numerosos estudios y se estima entre 25 y 50 por cada 100.000 habitantes [5]. Los datos sobre la incidencia son limitados, con un estudio que encuentra 0,74 casos por cada 100.000 personas por año [6]. Luca et al [7] destacan el retraso extremadamente largo del diagnóstico de la enfermedad en Europa, con una repercusión negativa sobre los síntomas.

La mayor parte de los pacientes son casos esporádicos de narcolepsia, pero incluso en éstos los factores genéticos desempeñan un papel importante. La concordancia para la narcolepsia en gemelos monocigóticos es del 36% [8,9]. La evidencia muestra que la narcolepsia con cataplejía es una patología compleja en la que participan factores genéticos y ambientales. Orellana et al [10] fueron los primeros que estudiaron sistemáticamente los factores psicológicos vitales estresantes que ocurrían en el año previo al comienzo de los síntomas de narcolepsia con cataplejía mediante un cuestionario

Unidad de Sueño y Epilepsia; Servicio de Neurofisiología Clínica; Hospital Universitario Gregorio Marañón; Universidad Complutense de Madrid (R. Peraita-Adrados). Unidad de Sueño; Centro Integral en Neurociencias AC, CINAC; Hospital Universitario Madrid Puerta del Sur (R. del Río-Villegas). Departamento de Psiquiatría; Universidad Autónoma de Madrid (A. Vela-Bueno). Madrid, España.

#### Correspondencia:

Dra. Rosa Peraita Adrados. Unidad de Sueño y Epilepsia. Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense de Madrid. Doctor Esquerdo, 46. E-28007 Madrid.

#### Fax:

+34 915 868 018.

#### E-mail:

mariorosa.peraita@salud.madrid.org

Aceptado tras revisión externa: 19.01.15.

#### Cómo citar este artículo:

Peraita-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: 529-34.

English version available at [www.neurologia.com](http://www.neurologia.com).

© 2015 Revista de Neurología

estructurado. Los resultados mostraron que el 84% de los pacientes narcolépticos refería uno o más acontecimientos vitales estresantes en el año previo al comienzo de los síntomas, frente al 36% en el año del grupo control. En otro estudio de casos y controles, utilizando un cuestionario autoadministrado, entre las enfermedades infecciosas examinadas, sólo las infecciones gripales y fiebres de origen desconocido representaron un riesgo significativo [11]. Varios de los factores estresantes vitales supusieron un riesgo significativo, incluidos los cambios importantes en los hábitos de sueño, lo que replicaba estudios previos [10-12], aunque no podemos estar seguros de que la modificación de dichos hábitos sea una consecuencia del comienzo de la enfermedad.

La investigación sobre factores ambientales etiológicos tiene aún que proporcionar importantes asociaciones porque se sospecha que estos factores actúan como desencadenantes acumulativos. La identificación de factores ambientales modificables ayudará a prevenir la enfermedad [13]. Estudios recientes han mostrado asociación con el *Streptococcus pyogenes* [14-17], infecciones de la vía aérea superior [18], incluyendo la gripe H1N1 [19], y las vacunaciones H1N1 [20,21]. Así, las neuronas hipocretinérgicas podrían dañarse en sujetos con predisposición genética mediante un desencadenante ambiental. La respuesta autoinmune podría ser aguda y los síntomas de narcolepsia podrían aparecer cuando la mayor parte de las neuronas estén dañadas, y esto explicaría la ausencia de signos inflamatorios o autoanticuerpos en el momento en el que la enfermedad se diagnostica, en la mayor parte de los casos 10 años más tarde o incluso más [7].

El objetivo de este estudio fue evaluar la exposición potencial a acontecimientos vitales estresantes y/o enfermedades infecciosas en el año previo al comienzo de los síntomas de la narcolepsia-cataplejía, estudio no realizado previamente, y comparar los resultados con los sujetos controles de la misma comunidad.

## Pacientes y métodos

El estudio fue realizado en la Unidad de Sueño y Epilepsia del Hospital Universitario Gregorio Marañón, y en la Unidad de Sueño del Hospital Universitario La Paz de la Comunidad de Madrid. Se incluyeron 54 pacientes con narcolepsia con cataplejía de etnia blanca diagnosticados en nuestras unidades de sueño durante los últimos 20 años, y con un seguimiento ambulatorio, al menos, anual.

Se utilizó el cuestionario de Picchioni [11] en los pacientes y en los controles. Nuestro interés se centró en detectar la presencia de 54 factores ambientales y 42 enfermedades infecciosas específicamente al año previo al comienzo del primer síntoma relacionado con la enfermedad (excesiva somnolencia diurna o accesos irresistibles de sueño y/o ataques de cataplejía). La lista de factores estresantes psicológicos ligeramente modificada por Picchioni [11] es una versión de la *Social Readjustment Rating Scale* [22]. La lista de enfermedades infecciosas se desarrolló a partir de las recomendaciones publicadas del cuestionario de factores de riesgo ambientales para la esclerosis múltiple [23] (Tabla I).

Los datos de los cuestionarios se recogieron en una base de datos y se ajustaron, por la edad de comienzo de los síntomas, con los de 84 controles de la misma comunidad y etnia que los pacientes, no emparentados entre ellos. El estudio se realizó durante el período comprendido entre el 1 de noviembre de 2011 y el 31 de diciembre de 2012, y fue aprobado por los comités de ética e investigación clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y del Hospital Universitario La Paz. Se obtuvo un consentimiento informado por escrito en todos los pacientes.

## Evaluación de los casos

La evaluación de los casos consistió en una historia clínica detallada, exámenes físico completo –incluidas medidas antropométricas (peso, talla e índice de masa corporal)– y neurológico; autoevaluación de la somnolencia mediante la escala de Epworth y la escala de narcolepsia de Ullanlinna; un estudio videopolisomnográfico nocturno, seguido de una prueba de latencia múltiple del sueño a la mañana siguiente; y un estudio inmunogenético, consistente en un tipaje HLA de clase II para la determinación del haplotipo HLA-DR15-DQ6 y, más concretamente, del alelo DQB1\*06:02. El diagnóstico de narcolepsia-cataplejía se realizó de acuerdo con la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño [24]. Los criterios diagnósticos incluyen la presencia de tres o más meses de somnolencia diurna excesiva y cataplejía típica no explicable por otro trastorno médico o psiquiátrico. El diagnóstico fue confirmado por un registro videopolisomnográfico –electroencefalograma, electrooculograma, electrocardiograma, electromiograma de los músculos submentonianos y tibial anterior, flujo aéreo nasoral, esfuerzo respiratorio torácico y abdominal, y saturación de oxihemoglobina (SaO<sub>2</sub>)–, seguido de una prueba de latencia múltiple del sueño (latencia

de sueño  $\leq 8$  minutos,  $\geq 2$  adormecimientos directos en fase de sueño REM) y/o mediante la detección de niveles de hipocretina-1 en el líquido cefalorraquídeo inferiores a  $\leq 110$  pg/mL cuando fue posible.

### Evaluación del grupo control

Para la evaluación del grupo control, entrevistamos a 84 sujetos de la misma comunidad y etnia que los pacientes, no emparentados entre ellos y de edad similar. El cuestionario de Picchioni fue autoadministrado y se preguntó a los sujetos por los factores de riesgo ocurridos en el año anterior a la entrevista. Los casos y los controles fueron entrevistados personalmente por al menos uno de los autores.

### Análisis estadístico

Los datos se expresan como media  $\pm$  desviación estándar. Se utilizaron el Mann-Whitney y el test de chi al cuadrado para la comparación paramétrica. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando  $p < 0,05$ . Se utilizó una regresión logística para estimar las *odds ratios* (OR) y el intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

### Resultados

Respondieron el cuestionario 54 pacientes con narcolepsia-cataplejía (55,6%, hombres). La edad media del comienzo de los episodios de sueño y/o los ataques de cataplejía fue  $21,6 \pm 9,3$  años (rango: 6-36 años), y la edad media en el momento del diagnóstico fue de  $35,4 \pm 14,5$  años (rango: 18-61 años). En el grupo control hubo más mujeres (64,3%) y de mayor edad ( $36,5 \pm 12,4$  años) que los narcolépticos en el momento del comienzo de la enfermedad, pero la diferencia no fue significativa.

### Factores psicológicos estresantes

El análisis de regresión logística univariante mostró una diferencia estadísticamente significativa en los 'problemas en el colegio' y en los 'cambios mayores en los hábitos de sueño' en los narcolépticos comparados con los controles, hallazgos que son similares a los estudios previos [10,12]. Los 'cambios importantes en el número de discusiones con la pareja, la familia o los amigos' fue un factor cinco veces mayor en nuestra serie de pacientes con narcolepsia-cataplejía en comparación con los controles (Tabla II).

**Tabla I.** Listado de factores estresantes e infecciosos incluidos en el cuestionario [11].

Factores estresantes	Enfermedades
1 Discusiones entre sus padres	1 Sarampión
2 Paro laboral padre/madre en su infancia	2 Parotiditis
3 Cambios en su aceptación por sus compañeros	3 Rubéola
4 Divorcio de sus padres	4 Varicela
5 Encarcelamiento de un amigo o familiar	5 Escarlatina
6 Nuevo matrimonio de sus padres	6 Difteria
7 Problemas escolares	7 Mononucleosis
8 Alcohol o drogas	8 Tos ferina
9 Cambio de colegio	9 Impétigo
10 Comienzo o final de una relación íntima	10 Conjuntivitis
11 Comienzo o final de la escolaridad	11 Encefalitis
12 Compromiso o ruptura de compromiso	12 Meningitis
13 Independencia	13 Fiebre aftosa
14 Cambio de curso	14 Síndrome de Reye
15 Boda	15 Síndrome de opsoclonía
16 Problemas con el jefe	16 Angina herpética
17 Detención en cualquier institución	17 Pleurodinia
18 Fallecimiento de un familiar o amigo íntimo	18 Miopericarditis
19 Cambio importante de hábitos de sueño	19 Hepatitis A
20 Cambio importante de hábitos de alimentación	20 Hepatitis B
21 Hipotecado	21 Hepatitis C
22 Cambio de hábitos personales	22 Pielonefritis
23 Multado por una infracción legal leve	23 Neuritis
24 Arrestado por una infracción legal grave	24 Amigdalitis
25 Excelente realización personal	25 Herpes zóster
26 Parto	26 Tuberculosis
27 Enfermedad de un familiar o amigo	27 Infección urinaria
28 Problemas sexuales con su pareja	28 Osteomielitis
29 Problemas legales	29 Neumonía
30 Cambio importante de la agrupación familiar	30 Fiebre tifoidea
31 Cambio importante de las finanzas familiares	31 Gastroenteritis
32 Nuevo miembro en la familia	32 Otitis
33 Cambio de casa	33 Angina estreptocócica
34 Su hijo abandona la casa	34 Rabia
35 Separación de su pareja	35 Enfermedad de Lyme
36 Reconciliación con su pareja	36 Fiebre inexplicada
37 Cambio importante de su actividad religiosa	37 Resfriados frecuentes
38 Expulsión del trabajo	38 Gripe frecuente
39 Divorcio	39 Sinusitis frecuente
40 Cambio de trabajo	40 Resfriados el año anterior
41 Discusiones con su pareja, amigos o familiares	41 Gripe el año anterior
42 Cambio importante de responsabilidad en el trabajo	42 Otitis el año anterior
43 Paro o inicio de trabajo de su pareja	
44 Cambio de horario o de condiciones de trabajo	
45 Cambio importante en las actividades de ocio	
46 Comienzo de una hipoteca	
47 Accidente o enfermedad	
48 Reajustes importantes en su negocio	
49 Cambio importante de sus actividades sociales	
50 Cambio importante en sus condiciones de vida	
51 Baja prolongada	
52 Jubilación	
53 Diagnóstico de depresión, ansiedad u otra enfermedad mental	
54 Traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia	

**Tabla II.** Análisis estadístico (regresión logística univariante y multivariante).

			<i>p</i>	<i>Odds ratio</i>	Mín.-máx.
Regresión logística univariante	Factores estresantes psicológicos	Problemas en el colegio	0,01 <sup>a</sup>	7,13	1,45-35,00
		Cambios importantes en los hábitos de sueño	0,03 <sup>a</sup>	2,59	1,05-6,35
		Cambios importantes en el número de discusiones con la pareja, la familia o los amigos	0,002 <sup>b</sup>	0,25	0,10-0,60
	Enfermedades infecciosas	Varicela	0,05	4,18	0,99-12,18
Regresión logística multivariante ajustada por sexo y edad	Factores estresantes	Cambios importantes en el número de discusiones con la pareja, la familia o los amigos	0,002 <sup>b</sup>	0,19	0,06-0,54

<sup>a</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup>  $p < 0,01$

### Enfermedades infecciosas

En el análisis de regresión logística univariante, de las 42 enfermedades infecciosas del cuestionario, sólo la varicela fue significativa en los narcolépticos en el año previo al comienzo de los síntomas, comparado con los controles.

El análisis de regresión logística multivariante ajustado a sexo y edad (un año antes de la aparición del primer síntoma en los pacientes y un año antes de la edad de entrevista en los controles) no mostró ninguna diferencia significativa entre los narcolépticos y los controles en relación con los factores psicológicos estresantes y/o los factores infecciosos.

### Discusión

Escasos estudios sostienen la teoría de que los factores de riesgo medioambientales son de gran importancia en la etiología de la narcolepsia. Sin embargo, estudios en gemelos muestran un 25-31% de concordancia, lo que sugiere una contribución importante de aquellos. La fecha de nacimiento y las infecciones de la primera infancia podrían desempeñar un papel como desencadenantes de enfermedades autoinmunes, y ambos factores podrían estar implicados en la etiología de la narcolepsia [25]. El mes del nacimiento se ha propuesto como factor de riesgo de la narcolepsia [26-28], lo que sugeriría una influencia perjudicial sobre el desarrollo temprano. Varios autores han descrito un exceso de nacimientos en marzo en aquellos que desarrollan la

narcolepsia más tarde, aunque sin un análisis estadístico adecuado [29,30]. Un análisis estadístico y un ajuste cuidadoso no muestran, sin embargo, ningún efecto del mes de nacimiento sobre la aparición de la narcolepsia [31]. Este aspecto sigue siendo, por tanto, controvertido. Se ha sugerido que la exposición a patógenos intraútero podría aumentar el riesgo de la enfermedad. Esta hipótesis no se sostiene por el alto grado de discordancia en gemelos monocigóticos [8,9].

Entre las 42 enfermedades infecciosas del cuestionario, la varicela y el dolor de garganta fueron las más frecuentes en el año previo al comienzo de la narcolepsia, aunque no significativamente. La hipótesis de la higiene sostiene la idea de que las infecciones microbianas desempeñan un importante papel en la maduración del sistema inmune, regulando el riesgo de alergia. La idea se ha extendido a las enfermedades autoinmunes, lo que sugiere que las infecciones podrían proteger frente a ambos por un mecanismo común [32]. Este mecanismo podría estar en relación con la inducción de la regulación inmune por las infecciones en la primera infancia, y una exposición reducida a los microbios podría llevar a una reacción aumentada de las respuestas inmunes involucradas tanto en las enfermedades autoinmunes como en las alérgicas. Esto podría explicar por qué la alergia y las enfermedades autoinmunes coexisten más frecuentemente de lo esperado. La asociación entre narcolepsia-catalepsia y enfermedades inmunopatológicas se ha documentado recientemente [33], y muestra que la prevalencia de comorbilidad con enfermedades in-

munopatológicas es alta en la narcolepsia con cataplejía. Además, la edad de diagnóstico es más temprana y la cataplejía es significativamente más grave en pacientes con comorbilidad con otras enfermedades autoinmunes. En el cuestionario utilizado en este estudio no se tienen en cuenta las enfermedades autoinmunes.

El factor estresante ‘cambios mayores en el número de discusiones con la pareja, la familia o los amigos’ resulta un factor de protección cinco veces superior en nuestra serie de pacientes con narcolepsia-cataplejía comparado con los controles. Nuestros datos podrían indicar que los sujetos comienzan a percibir cambios subclínicos e intentan protegerse evitando los efectos perturbadores de los conflictos interpersonales que puedan desencadenar la completa aparición de los síntomas. Lo anterior estaría de acuerdo con la observación de Kales et al [34] de que los pacientes con narcolepsia-cataplejía están ‘preocupados en exceso con su control emocional’, que puede dar lugar a ‘su falta generalizada de expresividad y tendencia a un aumento de la presión emocional’. En resumen, en nuestro estudio, la primera manifestación de la enfermedad tendría un marcado carácter psicológico. Hasta qué punto se podría relacionar esta conducta con una disfunción inicial del sistema hipocretinérgico –ligado a diferentes trastornos neuropsiquiátricos– sería una hipótesis muy especulativa.

Existen varias limitaciones en nuestro estudio. Los controles no están ajustados inmunogenéticamente con los pacientes, ya que no se determinó el HLA. No existen estudios epidemiológicos en la población española en relación con la prevalencia de la narcolepsia-cataplejía, pero sí estudios de la prevalencia del HLA-DQB1\*06:02 en controles que demuestran la presencia de este alelo en el 15% de la población de nuestro país (mucho menor que en las poblaciones del norte de Europa) [35]. La probabilidad de que un sujeto DQB1\*06:02 negativo desarrolle narcolepsia-cataplejía es muy baja en nuestra comunidad. La muestra de controles incluye un mayor número de mujeres y de edad superior en el momento de la entrevista, comparada con la edad de comienzo del primer síntoma de la enfermedad en narcolépticos, aunque este factor se minimiza con el ajuste estadístico multivariante. Otro factor que podría difuminar los resultados es el de la diferencia de tiempo de exposición a los distintos factores medioambientales entre casos y controles, que podría hacer más difícil su recuerdo y, por tanto, su identificación en el cuestionario por los casos, teniendo en cuenta el tiempo transcurrido entre el factor-comienzo de la enfermedad y el momento de la entrevista.

No obstante, dada la escasez de estudios epidemiológicos en Europa sobre narcolepsia, parece que este estudio se debería completar con una serie más amplia y un enfoque prospectivo, lo que será factible en un futuro próximo con los casos incluidos en la base de datos prospectiva de la European Narcolepsy Network.

#### Bibliografía

1. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 1998; 95: 322-7.
2. Peyron C, Tighe DK, Van den Pol AN, De Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998; 18: 9996-10015.
3. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000; 355: 39-40.
4. Mignot E, Lin X, Arrigoni J, Macaubas C, Olive F, Hallmayer J, et al. DQB1\*0602 and DQA1\*0102 (DQ1) are better markers than DR2 for narcolepsy in Caucasian and black Americans. *Sleep* 1994; 17 (Suppl 8): S60-7.
5. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M, Heikkilä K, Koskimies S, et al. The prevalence of narcolepsy: an epidemiological study of the Finnish Twin Cohort. *Ann Neurol* 1994; 35: 709-16.
6. Silber MH, Krhan LE, Olson EJ, Pankratz VS. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a population-based study. *Sleep* 2002; 25: 197-202.
7. Luca G, Haba-Rubio J, Dauvilliers Y, Lammers GJ, Overeem S, Donjacour CE, et al. Clinical, polysomnographic and genome wide association analyses of narcolepsy with cataplexy: a European Narcolepsy Network study. *J Sleep Res* 2013; 22: 482-95.
8. Mignot E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology* 1998; 50 (Suppl 1): S16-22.
9. Khatami R, Maret S, Werth E, Rétey J, Schmid D, Maly F, et al. Monozygotic twins concordant for narcolepsy cataplexy without any detectable abnormality in the hypocretin (orexin) pathway. *Lancet* 2004; 363: 1199-200.
10. Orellana C, Villemin E, Tafti M, Carlander B, Besset A, Billiard M. Life events in the year preceding the onset of narcolepsy. *Sleep* 1994; 17 (Suppl 8): S50-3.
11. Picchioni D, Hope CR, Harsh JR. A case-control study of the environmental risk factors for narcolepsy. *Neuroepidemiology* 2007; 29: 185-92.
12. Del Río-Villegas, R Peraita-Adrados R. Environmental risk factors for narcolepsy in a series of 32 narcoleptic-cataplectic patients. *Jornada Europea de Narcolepsia/4th European Narcolepsy Day. European Narcolepsy Network (EU-NN) Meeting. Rev Neurol* 2013; 57: 37-43.
13. Longstreth WT Jr, Koepsell TD, Ton TG, Hendrickson AF, Van Belle G. The epidemiology of narcolepsy. *Sleep* 2007; 30: 13-26.
14. Montplaisir J, Poirier G, Lapierre O. Streptococcal antibodies in narcolepsy and idiopathic hypersomnia [abstract]. *Sleep Res* 1989; 18: 271.
15. Billiard M, Laaberki ME, Reygrobellet C, Signalet J, Brissaud L, Besset A. Elevated antibodies to streptococcal antigens in narcoleptic subjects [abstract]. *Sleep Res* 1989; 18: 201.
16. Aran A, Lin L, Nevsimalova S, Plazzi G, Hong SC, Weiner K, et al. Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep* 2009; 32: 979-83.
17. Longstreth WT Jr, Ton TG, Koepsell TD. Narcolepsy and streptococcal infections [editorial]. *Sleep* 2009; 32: 12: 1548.
18. Koepsell TD, Longstreth WT Jr, Ton TG. Medical exposures

- in youth and the frequency of narcolepsy with cataplexy: a population-based case-control study in genetically predisposed people. *J Sleep Res* 2010; 19: 80-6.
19. Han F, Lin L, Warby SC, Faraco J, Li J, Dong SX, et al. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann Neurol* 2011; 70: 410-7.
  20. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Cochen V, Desautels A, Einen M, Lin L, et al. Post-H1N1 narcolepsy-cataplexy. *Sleep* 2010; 33: 1428-30.
  21. Partinen M, Saarenpää-Heikkilä O, Ilveskoski I, Hublin C, Linna M, Olsén P, et al. Increased incidence and clinical picture of childhood narcolepsy following the 2009 H1N1 pandemic vaccination campaign in Finland. *PLoS One* 2012; 7: e33723.
  22. Holmes TH, Rahe RH. A social readjustment rating scale. *J Psychosom Res* 1967; 11: 213-8.
  23. Boiko A. Data collection guidelines for questionnaire to be used in case-control studies of multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49 (Suppl 2): S75-80.
  24. American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders, Second Edition: diagnostic and coding manual. Westchester, IL: AASM; 2005.
  25. Watson NE, Ton TG, Koepsell TD, Longstreth Jr. Birth order and narcolepsy risk among genetically susceptible individuals: a population-based case-control study. *Sleep Med* 2012; 13: 310-3.
  26. Dauvilliers Y, Carlander B, Molinari N, Desautels A, Okun M, Tafti M, et al. Month of birth as a risk factor for narcolepsy. *Sleep* 2003; 26: 663-5.
  27. Picchioni D, Mignot EJ, Harsh JR. The month-of-birth pattern in narcolepsy is moderated by cataplexy severity and may be independent of HLA-DQB1\*0602. *Sleep* 2004; 27: 1471-5.
  28. Wing YK, Chen L, Fong SY, Ng MH, Ho CK, Cheng SH, et al. Narcolepsy in Southern Chinese patients: clinical characteristics, HLA typing and seasonality of birth. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1262-7.
  29. Carlander B, Tafti M, Billiard M. Season of birth in narcolepsy. *Sleep Res* 1993; 22: 180.
  30. Okun ML, Lin L, Pelin Z, Hong S, Mignot E. Clinical aspects of narcolepsy-cataplexy across ethnic groups. *Sleep* 2002; 25: 27-35.
  31. Donjacour CE, Fronczek R, LE Cessie S, Lammers GJ, Van Dijk JG. Month of birth is not a risk factor for narcolepsy with cataplexy in the Netherlands. *J Sleep Res* 2011; 20: 522-5.
  32. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002; 347: 911-20.
  33. Martínez-Orozco FJ, Vicario JL, Villalibre-Valderrey I, De Andrés C, Fernández-Arquero M, Peraita-Adrados R. Narcolepsy with cataplexy and comorbid immunopathological diseases. *J Sleep Res* 2014; 23: 414-9.
  34. Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, Cadwell A, Cadieux RJ, Verecchio JM, et al. Narcolepsy-cataplexy II. Psychosocial consequences and associated psychopathology. *Arch Neurol* 1982; 39: 169-71.
  35. Tafti M, Hor H, Dauvilliers Y, Lammers GJ, Overeem S, Mayer G, et al. DQB1 locus alone explains most of the risk and protection in narcolepsy and cataplexy in Europe. *Sleep* 2014; 37: 19-25.

### Environmental factors in the development of narcolepsy with cataplexy. A case-control study

**Introduction.** Epidemiological studies suggest the importance of environmental factors in the etiology of narcolepsy-cataplexy in genetically predisposed subjects.

**Aim.** To assess the role of environmental factors in the development of narcolepsy-cataplexy, using a case-control design with control subjects being matched for ethnicity and age.

**Patients and methods.** All patients were recruited through two outpatient clinics at the community of Madrid, and the diagnosis of narcolepsy fulfilled the criteria of the International Classification on Sleep Disorders-2005. A questionnaire, including 54 environmental psychological stressor life events and 42 infectious diseases items, was administered to 54 patients. We specifically assessed the stressful factors and infectious diseases that occurred in the year preceding the onset of the first symptom of narcolepsy (excessive daytime sleepiness and/or cataplexy). The same questionnaire was administered to 84 control subjects recruited from non-related family members of the same community.

**Results.** Fifty four patients (55.6% males) answered the questionnaire, The mean age at onset of the first symptom was  $21.6 \pm 9.3$  years, and the mean age at diagnosis was  $36.5 \pm 12.4$  years. The main finding in narcoleptic patients as compared to control subjects was major changes in the 'number of arguments with partner, family, or friends' (odds ratio: 5.2; 95% confidence interval: 1.8-14.5). This can be interpreted as having a protective function and it suggests that psychological mechanisms are present since the beginning of the disease. As for the infectious factors, chickenpox was the most frequently reported. No significant differences were found in terms of total numbers of stress-related and infectious factors between cases and controls.

**Conclusion.** Prospective studies regarding the interaction between environmental and genetic factors are warranted.

**Key words.** Environmental factors. Epidemiology. Infectious diseases. Life events. Narcolepsy with cataplexy. Stress factors.