

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

تأسیس ۱۳۳۸، شماره ۵۳ (۱۳۸۱)، صفحه ۵۹

## گزارش یک مورد سندرم لندو - کلفنر و درمان آن با استروئید

دکتر محمد برزگر<sup>۱</sup>

### خلاصه

سندرم لندو-کلفنر (Landau-Kleffner Syndrome) یا آفازی صرعی اکتسابی یک اختلال نادر از سندرمهای صرعی اطفال بوده و با پسرقت عملکرد زبانی در طفلی که قبلاً تکامل زبانی متناسب با سن کسب کرده، همراه با ابنورمالیتهای صرعی شکل در نوار مغزی و تشنج بالینی مشخص می‌شود. شرح حال کامل یک مورد از این سندرم و ارتباط نزدیک پسرقت زبانی و امواج صرعی شکل در نوار مغزی و تأثیر موفقیت‌آمیز استروئید با دوز بالا در پاک کردن این امواج و بهبود عملکرد زبانی بیمار و پیگیری ۳۰ ماهه آن گزارش می‌شود.

**کلید واژه‌ها:** سندرم لندو - کلفنر، آفازی صرعی اکتسابی، درمان استروئید

### مقدمه

نیز نشان می‌دهند. متأسفانه درمان مؤثر استاندارد برای این سندرم وجود ندارد. در سال ۱۹۹۰ Marescaux و همکاران اثر مثبت کورتیکو استروئید را برای اختلال زبانی بیماران LKS گزارش دادند (۴) و از آن موقع به عنوان یکی از روشهای درمانی LKS شناخته شده است. در این نوشتار اولین مورد LKS تپیک از دانشگاه علوم پزشکی تبریز و درمان موفقیت آمیز آن با استروئید و پیگیری ۳۰ ماهه آن گزارش می‌شود.

### گزارش مورد

بیمار پسر ۹ ساله، که در ۶ سال و هفت ماهگی به علت پسرقت عملکرد زبانی بستری گردید. بیمار ما حاصل حاملگی بدون مسأله، ترم به طریقه زایمان واژینال با دوره نوزادی طبیعی بود. تکامل حرکتی - روانی طبیعی داشت. در ۲ سال و ۵ ماهگی یک حمله تشنج تب دار ساده تجربه نمود که سه ماه بعد نیز تکرار شده و تحت درمان فنوباربیتال به مدت دو سال قرار گرفته و دارو قطع گردیده بود، به علت وقوع یک حمله تشنج تونیک کلونیک ژنرالیزه بدون تب، در ۶ سالگی، سدیم و الپورات شروع می‌شود. در ۶ سال و ۵ ماهگی به علت اضافه شدن تشنجات میوکلونیک و کمپلکس پارشیل، کلونازپام نیز اضافه می‌شود و همزمان با آن پسرقت عملکرد زبانی شروع می‌شود که در ابتدا به صورت اختلال زبانی

سندرم لندو - کلفنر (LKS) یا آفازی صرعی اکتسابی یک اختلال نورولوژیک نادر اطفال بوده که با پسرقت حاد یا تحت حاد در عملکرد زبانی در طفل با تکامل زبانی طبیعی، همراه با تشنج بالینی و ابنورمالیتهای صرعی شکل در نوار مغزی مشخص می‌شود (۱). اولین بار توسط لندو Landau و کلفنر Kelffner در سال ۱۹۵۷ گزارش شده (۲) و تاکنون حدود ۲۰۰ مورد از آن گزارش شده است (۳). در پسران شایعتر از دختران و معمولاً در سنین قبل از مدرسه تظاهر می‌کند، اختلالات زبانی به صورت آفازی درکی (receptive language) شروع و در سیر بیماری آفازی بیانی (expressive language) رخ داده و نهایتاً آفازی کامل درکی و بیانی حادث می‌شود. هفتاد تا هشتاد درصد بیماران تشنج بالینی نیز دارند، ولی وجود آن برای تشخیص (LKS) الزامی نبوده و می‌تواند مقدم یا مؤخر به پسرقت زبانی باشد و به راحتی با داروهای ضد صرعی کنترل می‌شود.

وجود ابنورمالیتی صرعی شکل در نوار مغزی برای تشخیص (LKS) ضروری است. یافته‌های نوارمغزی متغیر بوده و شامل امواج سوزنی - موجی (Spike and Wave) منتشر، موضعی، چند کانونی مستقل یا همزمان در نواحی گیجگاهی (تمپورال) یا مرکزی - گیجگاهی (سانترو تمپورال) می‌باشد. (۱) اکثر بیماران اختلالات رفتاری بصورت بیش فعالی، کاهش توجه و تمرکز، رفتار تهاجمی

علی‌رغم سه هفته درمان با ژل ATCH، آفازی و اختلالات رفتاری بیمار ادامه داشت، در نوار مغزی به عمل آمده (نوار ۳) از شدت امواج صرعی شکل نسبت به قبل از درمان ACTH کاسته شده و طرح CSWS ناپدید شده بود ولی امواج سوزنی - موجی هنوز دیده می‌شد (نوار شماره ۳). به علت عدم امکان تهیه ژل ACTH پردنیزولون خوراکی  $2\text{mg/kg/d}$  جایگزین شد. یک ماه و نیم بعد از شروع پردنیزولون (تقریباً دو ماه و نیم بعد از شروع درمان استروئید) بیمار قادر به بیان کلمات معنی دار گردید و به سرعت در طی دو هفته بعدی عملکرد زبان درکی و بیان بیمار به حد تقریباً طبیعی برگشت اختلال رفتاری نیز برطرف شد. نوار مغزی کاملاً از امواج صرعی شکل پاک شده بود (نوار ۴). قرص متیل فنیدیت قطع و پردنیزولون بتدریج قطع گردید.

بیمار دو سال و سه ماه دیگر توسط نگارنده پیگیری شد. در طی این مدت تشنج نداشته و کلونازپام قطع ولی درمان سدیم والپورات ادامه یافته است؛ از نظر معاینه عصبی کاملاً طبیعی بوده کلاس اول ابتدایی را با موفقیت گذرانده و در حال حاضر در کلاس دوم ابتدایی درس می‌خواند.

درکی بود. والدین فکر می‌کردند که کودکشان مشکل شنوایی پیدا کرده و گفته‌های آنها را نمی‌شنود، ولی کلمات و جملات کوتاه خودبخودی بیان می‌کرد، در طی چند هفته بعدی برون ده کلامی به طور فزاینده‌ای کاهش پیدا کرد. در موقع بستری در بیمارستان بیمار هیچ دستور کلامی ساده را نمی‌فهمید و قادر به بیان خودبخودی یا تکرار کلمات معاینه کننده نبود و کاملاً خاموش (mute) و بدون پاسخ بود. اختلال رفتاری شدید، به صورت بیش فعالی، رفتار تهاجمی، عدم تمرکز و توجه نیز داشت و تحت درمان سدیم والپورات و کلونازپام در طی ۲ ماه گذشته، تشنج بالینی نداشت. سی تی اسکن و MRI مغزی، ABR (Auditory Brain Stem Response)، تجزیه مایع نخاعی و آزمایشهای بیوشیمیایی خون طبیعی بودند. نوار مغزی به عمل آمده دو ماه قبل از بستری (نوار ۱) دشارژهای سوزنی - موجی منتشر و نا منظم را نشان می‌داد و نوار مغزی حین خواب موقع بستری (نوار ۲) شدیداً غیر طبیعی و طرح Continuous Spike-Wave of Slow Sleep (CSWS) را نشان می‌داد.

با تشخیص LKS، تجویز ژل Adreno Corticotropin (ACTH) Hormone به مقدار ۸۰ واحد روزانه عضلانی شروع شد و برای اختلالات رفتاری متیل فنیدیت Methylphenidate تجویز شد.

نوار ۱- دو ماه قبل از بستری، دشارژهای سوزنی - موجی منتشر و نامنظم دیده می‌شود. بیمار آفازی کامل دارد.

نوار ۲- موقع بستری، قبل از شروع درمان با استروئید در خواب اخذ شده است. شدیداً غیر طبیعی و طرح Contious spike wave of slow sleep را نشان می‌دهد. بیمار آفازی کامل و اختلال رفتاری شدید دارد.

نوار ۳ - سه هفته بعد از درمان با ژل ACTH، از شدت امواج سوزنی - موجی کاسته شده و طرح CSWS ناپدید شده است، علایم بیماری بر طرف نشده است.

نوار ۴- سه ماه بعد از درمان با استروئید، امواج صرعی پاک شده و نوار مغزی طبیعی و علایم بیماری بر طرف شده است.

## بحث

می‌شود، با اینکه اطلاق عنوان صرع مقاوم در مورد LKS تا حدودی گمراه کننده است (چون نوار مغزی بیمار به درمان مقاوم است نه حملات بالینی تشنج). مطالعات اخیر پاتوژنیز اتوایمون را برای LKS مطرح نموده است (۱۶) و به نظر می‌رسد که محتملترین مکانیسم اثر استروئید در LKS تأثیر آن در تعدیل سیستم ایمنی باشد.

این مورد، مشابه گزارشهای دیگران، ارتباط بسیار نزدیک بین اختلال عملکرد زبانی و اینورمالیتهای نوار مغزی را تأیید کرد (۱۷) به این معنی که تا زمانی که نوار مغزی امواج صرعی شکل را نشان می‌داد عملکرد زبانی بیمار غیر طبیعی بود (طی بدترین دوره بیماری از نظر مهارتهای زبانی، نوار مغزی شدیداً غیر طبیعی بود (نوار ۲) و با بر طرف شدن امواج صرعی شکل عملکرد زبانی بهبود پیدا کرد. لذا این مورد از این نظریه که پسرفت زبانی در LKS یک پدیده صرعی است، قویاً حمایت می‌کند.

## نتیجه‌گیری

با وجود نادر بودن LKS، باید در هر طفلی با پسرفت عملکرد زبانی حتی بدون سابقه تشنج، این تشخیص مد نظر بوده، و در بررسیها، نوار مغزی نیز انجام گیرد.

LKS یک اختلال ناهمگن با علل مطرح شده متعدد می‌باشد، نوروسیستی سرکوزیس (neurocysticercosis) توکسوپلازماگوندی، آنسفالیت، آرتریت سربرال، تومورهای لوب تمپورال و بیماریهای التهابی تخریبی میلین (۱۰-۵) به عنوان علل زمینه ساز مطرح شده‌اند، با این وجود در اکثر موارد علتی یافت نمی‌شود. متأسفانه درمان موثر استاندارد برای LKS تأیید و مستقر نشده است، داروهای ضد صرعی مانند سدیم والپورات و بنزودیازپینها و اتوسوکسامید در کنترل حملات تشنجی مؤثر بوده باوجوداین در اکثر موارد روی عملکرد زبانی تأثیر قابل توجهی ندارند. داروهای فنوباریتال، کاربامازپین مؤثر نبوده و می‌توانند موجب بدتر شدن علایم نیز بشوند (۴) علاوه بر درمان با استروئید درمانهای جانشین نظیر multiple subpial intracortical transections (۱۱و۹) و استفاده از Intravenous (Ivlg) Immunoglobulin (۱۴،۱۳،۱۲) در مواردی مؤثر بوده‌اند. از سال ۱۹۹۰ که Marescaux استفاده از کورتیکواستروئید را در درمان LKS توصیه کرده، این دارو علاوه بر داروهای ضد صرعی، در درمان بسیاری از موارد LKS مورد استفاده می‌باشد (۱۵). مکانیسم اثر استروئید در LKS کاملاً شناخته شده نمی‌باشد. استروئید در درمان تعدادی از سندرمهای صرعی مقاوم مثل سندرم لنوکس - گشتات و سندرم west با موفقیت به کار برده

## References:

1. Aicardi J. Epilepsy in children 2nd ed. New York Raven Press 1994; P: 207-216
2. Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. Neurology 1957; 7: 523-30
3. Tomohiko T, Masato M, Masashi M and Mariko YM. Effects of high dose intravenous corticosteroid therapy in Landau-Kleffner syndrome. Pediatr Neurol 2000; 22: 145-147
4. Marescaux C, Hirsch E, Finck S, Maquet P, Schlumberger E, Sella F, et al. Landau-Kleffner syndrome: a pharmacologic study of five cases. Epilepsia 1990; 31(6): 768-77
5. Otero E, Cordova S, Diaz F, Garcia Teruel I, Del Brutto OH. Acquired epileptic aphasia (the Landau - Kleffner syndrome) due to neurocysticercosis. Epilepsia 1986; 30 (5) : 569-72
6. Michaoowicz R, Jozwiak S, Ignatowicz R, Szwabowska Orzeszko E. Landau-Kleffner syndrome epileptic aphasia in children, possible role of Toxoplasma gondii infection. Acta Paediatr Hung 1988-89;29 (304): 337-42
7. Thierry D. Epilepsia with cognitive symptomatology In : Wallace SH ed Epilepsy in children 1<sup>st</sup> ed. London: Chapman Hall 1996; P: 315-317
8. Pascual Castroviejo I, Lopez Martin V, Martinez Bermejo A, Perez Higuera A. Is cerebral arteritis the cause of the Landau-Kleffner syndrome? Four cases in childhood with angiographic study. Can J Neurol Sci 1992; 19 (1): 46-52
9. Morrell F, Whisler WW, Smith MC, Hoepfner TJ, de Toledo-Morrell L, Pierre-Louis SJ, et al. Landau-Kleffner syndrome. Treatment with

- subpial intracortical transection. *Brain* 1995; 118 (Pt 6): 1529-49
10. Perniola T, Margari L, Buttiglione M, Andreula C, Simone IL, Santostasi R. A case of Landau-Kleffner syndrome secondary to inflammatory demyelinating disease. *Epilepsia* 1993; 34( 3): 551-6
  11. Grote CL, Van Slyke P, Hoepfner JA. Language outcome following multiple subpial transection for Landau-Kleffner syndrome. *Brain* 1999; 122 (3): 561-6
  12. Mikati MA, Saab R. Successful use of intravenous immunoglobulin as initial monotherapy in Landau- kleffner Syndnme. *Epilepsia* 2000; 41(7) 880-886
  13. Fayad MN, Choueiri R, Mikati M. Landau-Kleffner syndrome: consistent response to repeated intravenous gamma-globulin doses: a case report. *Epilepsia* 1997; 38(4 ): 489-94
  14. Lagae LG, Silberstein J, Gillis PL, Casaer PJ. Successful use of intravenous immunoglobulins in Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol* 1998; 18(2): 165-8
  15. Lerman P, Lerman-Sagie T, Kivity S. Effect of early corticosteroid therapy for Landau-Kleffner syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33 (3): 257-60
  16. Nevsimalova S, Tauberova A, Douthik S, Kucera V, Dlouha O. A role of autoimmunity in the etiopathogenesis of Landau-Kleffner syndrome? *Brain Dev* 1992 Sep; 14 (5): 345-5
  17. Ianzi G, veggiotti P, Conte SA. Correlated fluctuation of language and EEG abnormalities in a case of the Landau-Kleffner syndrome. *Brain Dev* 1994; 16(4 ): 326-34