

Landau-Kleffner 综合征一例报道并文献复习

徐蓉, 宁泽淑, 陈波, 唐静文, 杨赛, 廖红梅, 杨理明

摘要 目的:探讨 Landau Kleffner 综合征(LKS)的临床特征。方法:回顾分析 1 例 LKS 患者的临床资料,并复习相关文献。结果:患儿,女,4 岁 10 月,慢性病程,病程 1 年余,病程初期表现为反复局灶运动性抽搐发作,后期出现语言功能倒退,同时伴行为异常及性格改变。最终诊断为 LKS。文献检索国内外目前报道均较少,大多为病例报道及综述。目前具体发病机制不详,考虑与基因及免疫因素相关,激素治疗效果尚可,但目前仍无权威的诊疗指南及专家共识。结论:LKS 在临床上诊断并不困难,但需排除其他疾病,激素对于失语及 ESES 有效。

关键词 Landau Kleffner 综合征;获得性失语;癫痫;脑电图

中图分类号 R741;R742.1 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210897

本文引用格式:徐蓉, 宁泽淑, 陈波, 唐静文, 杨赛, 廖红梅, 杨理明. Landau-Kleffner 综合征一例报道并文献复习[J]. 神经损伤与功能重建, 2023, 18(3): 168-172.

作者单位

湖南省儿童医院神
经内科

长沙 410007

收稿日期

2021-09-29

通讯作者

杨理明

281657431@qq.

com

Landau Kleffner 综合征(Landau-Kleffner syndrome, LKS)是一种罕见的年龄相关性癫痫性脑病,其特征是癫痫发作、语言功能倒退,脑电图异常主要分布在颞顶叶附近。癫痫发作包括局灶运动性发作、失神发作或强直性阵挛发作,在睡眠中发作更频繁。行为障碍可能是临床症状的一部分。本文报道 1 例 LKS 典型病例并进行相关文献复习。

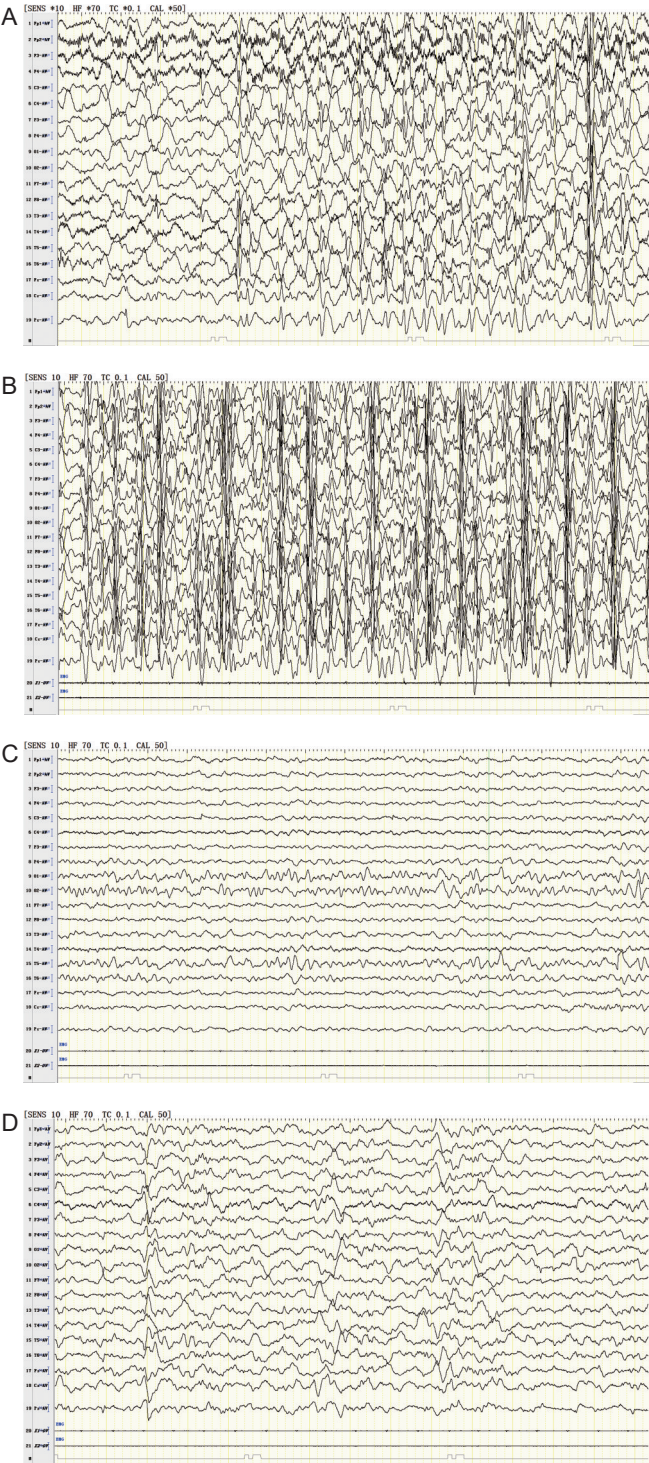
1 资料与方法

1.1 病例资料

患儿,女,4 岁 10 月。主因“间发抽搐 1 年半余,语言倒退 4 月”于 2020 年 3 月 10 日入我院;患儿于 2018 年 9 月 3 日“感冒”后出现抽搐,表现为嘴角向右抽动,持续时间较短(家属描述不清),次日外院完善头颅 MRI 未见明显异常,脑电图异常(未见报告),未予以特殊治疗。2019 年 1 月 3 日患儿无明显诱因再次出现抽搐(凌晨 3:30),表现为:双眼上翻,凝视,右手抖动,呼之不应,随后口唇发绀,持续约半小时,至外院对症处理(具体不详)后缓解,缓解后疲惫入睡,醒后如常,抽搐时均无发热,无呕吐,为求进一步治疗,于 2019 年 1 月 7 日第 1 次入住我科,完善脑电图结果提示“各区或广泛性(右侧枕、后颞区著)尖波、尖慢波大量发放”,诊断癫痫明确,建议予以药物抗癫痫治疗,家属拒绝,于 2019 年 1 月 11 日要求出院。出院后未按时复诊,2019 年 6 月患儿“感冒”后再次发作抽搐 1 次,表现为双眼上翻、眼睑痉挛跳动、颈部发硬、右手抖动,呼之不应,持续 10 多分钟,无发热、无大小便失禁,至外院予镇静处理后缓解,间歇期如常。2019 年 11 月 27 日患儿再次因“感冒”发作抽搐 1 次,表现为双眼上翻、眼睑痉挛跳动、颈部发硬、右手抖动,呼之不应,有轻度口唇发绀,共持续约 1~2 min,无发热、无咳嗽不适,予“掐人中”自行缓解,间歇期如常。后患儿于 2019 年 11 月 28 日至 2019 年 12 月 1 日每日均有 1 次

抽搐发作(共 4 次),症状及持续时间均基本同上次,但无明显口唇发绀及颈部发硬情况,均可予“掐人中”缓解,间歇期如常。为求治疗,遂于 2019 年 12 月 4 日至 2019 年 12 月 8 日第 2 次在我院住院,建议使用抗癫痫药物,家属再次拒绝并要求办理出院。出院后患儿无明显诱因反复抽搐 7 次(具体时间不详),每次抽搐表现为双眼上翻,眼睑痉挛跳动,右手握拳,呼之不应,持续约 3 min,口吐少许白色泡沫,无口唇发绀,家属予以掐患儿人中后可缓解,缓解后疲惫入睡,无发热,无咳嗽、咳痰,大便干结,小便尚可。2019 年 12 月出院后家属觉患儿不爱说话,不喊人,与外界语言交流明显减少,脾气较前暴躁,肢体活动明显增多,遂于 2020 年 3 月 10 日第 3 次入住我院。既往史及个人史无特殊。入院体查:体温 36.5℃,脉搏 102 次/分,呼吸 23 次/分,体质量 19.0 kg。神志清楚,精神尚可,与外界无明显语言交流,易发脾气,无皮疹、皮下出血、皮下结节、瘢痕、牛奶咖啡斑、色素脱失斑,全身浅表淋巴结无肿大,口唇无发绀,口腔粘膜正常,咽部粘膜正常,扁桃体无肿大,颈软,胸廓正常,呼吸平顺,双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音,无胸膜摩擦音,心率 102 次/分,心律齐,心音有力,腹平坦,腹部柔软,腹部无包块,肝脏未触及,脾脏未触及,肠鸣音正常,4 次/分,四肢活动自如,四肢肌张力正常,双侧膝反射正常,跟腱反射正常,克氏征、布氏征、巴氏征均阴性。入院后行脑电图示:各区(右侧著)大量δ活动;额、中央、顶、颞区尖波、尖慢波大量发放;睡眠期癫痫性电持续状态(electrical status epilepticus during sleep, ESES)(SWI≥80%)(图 1A~B)。头颅 MRI 薄层平扫+增强及脑功能成像未见明显异常(图 2)。血常规、大小便常规均未见明显异常。电解质、肝肾功能及心肌酶正常。自身免疫性脑炎相关抗体 6 项均阴性,诊断考虑 LKS。2020 年 3 月 12 日开始予丙戊酸钠口服溶液 2.5 mLQ12h 口服抗癫

痫,甲泼尼龙琥珀酸钠 20 mg/(kg·d)×3 d,停用期间改口服泼尼松片 35 mg/d ×4 d,共2轮。2020年3月23日复查脑电图示:背景节律稍慢化,全幅未见痫性波(图1C~D)。患儿治疗后未见抽搐发作,语言功能稍好转,于2020年3月26日办理出院。2020年4月9日门诊复诊时患儿无抽搐发作,语言功能较住院时明显改善,语言表达基本流畅,丙戊酸钠逐渐加量,泼尼松片逐渐减量。2020年6月12日门诊复诊时患儿无抽搐发作,语言功能基本恢复正常,可正常交流,无脾气暴躁等性格改变。



注:A~B:患儿治疗前脑电图,A为清醒期,B为睡眠期
ESES;C~D:患儿治疗后脑电图,C为清醒期,D为睡眠期

图1 患儿治疗前后脑电图

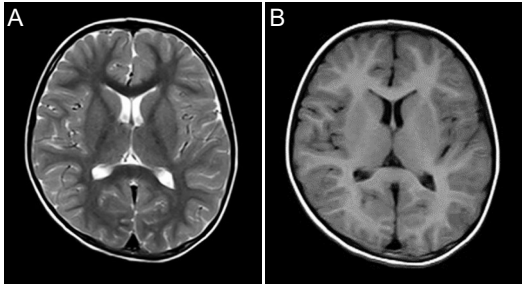


图2 患儿头颅MRI T₁WI(A)及T₂WI(B)成像

1.2 方法

收集资料并分析。通过万方医学网及Pubmed数据库,输入关键词“Landau Kleffner综合征、癫痫、获得性失语、脑电图”,收集所有相关文献(检索截止时间2021年6月),得到所有相关LKS的病例报道,并对病例进行描述性分析。

2 结果

通过关键词“Landau Kleffner综合征”、“获得性失语”搜索,共检索到中文文献49篇,报道LKS患者130例,英文文献222篇,其中病例报道104篇,共报道186例LKS患者,在搜索到的所有316例患者中,几乎都是儿童患者(≤15岁),且起病年龄集中在3~8岁,仅6例为成年患者,男性多于女性,男女比例约1.5:1。所有报道患者均有获得性失语表现,且伴有不同程度心理行为障碍,但不是所有患儿均有癫痫发作,约1/4的患儿无癫痫发作,以癫痫起病患儿约55%,几乎所有患儿都有脑电图异常表现(无论有无癫痫发作),且主要在睡眠期。LKS患者头颅MRI无明显异常,国外有报道3例寄生虫感染所致LKS(2例脑囊虫病,1例脑弓形虫病),2例颞叶肿瘤,1例患儿成年后手术证实为局灶性皮质发育不良,其余未见异常头颅MRI报道。给予积极治疗后90%以上癫痫可控制,失语情况得到不同程度缓解,但仍有约2/3患者的失语情况可能会持续到成年,甚至更久。

3 讨论

LKS是一种罕见的儿童神经系统综合征,1957年Landau和Kleffner通过对6例儿童的报道首次提出获得性癫痫性失语(acquired epileptic aphasia, AEA)这一概念^[1],其后学者多将其称作LKS。本病较少见,至今报道不超过几百例,暂无明确的发病率及患病率报道,大部分为单个或有限的病例报道。在日本一项流行病学研究表明,患有LKS的儿童发病率约为百万分之一^[2]。

LKS仅占儿童癫痫的0.2%,是一种与年龄相关的癫痫综合征。1989年国际抗癫痫联盟(international league against epilepsy, ILAE)将该综合征正式命名为LKS,在2001年国际抗癫痫联盟癫痫综合征分类中被列入癫痫性脑病组。LKS的确切病因至今尚不清楚。结构性脑损伤在LKS患者中非常罕见,与病理生理学无关。此外,可能与遗传因素有关。例如,该疾病可能与GRIN2A突变(16p13.2)相关。这个基因编码一种叫做GluN2aA(也称为NR2A)的蛋白质,它是N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)受体的一个亚基。

Yang等^[3]对9例中国LKS患儿进行PCR和Sanger测序筛查GRIN2A突变,发现GRIN2A突变(G760S)发生率为11.1%。Conroy等^[4]对13例LKS患儿进行癫痫相关基因的重叠率分析,发现1例LKS患儿GRIN2A基因存在突变(CG1553A),且此变异可能使谷氨酸结合位点发生改变,降低谷氨酸受体的兴奋性而导致LKS。另外,他们也发现分别编码外分泌糖蛋白Reelin、bassoon蛋白,酪氨酸激酶EphB2蛋白和巢蛋白-2的基因RELN、BSN、EPHB2和NID2在患儿中有较高的突变率,提示这些基因与LKS发病相关。但这些研究均不能证明他们存在必然的因果联系,仍需进一步扩大样本量来明确。很遗憾本例患儿未能完成基因检测。另有研究者认为LKS中某些形式的癫痫发生与自身免疫因素可能有关^[5]。其他研究表明,患有LKS的儿童体内存在针对脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的自身抗体的增加^[6]。在大多数LKS病例中,对皮质类固醇的反应可以证明免疫系统的潜在参与和/或炎症性调节障碍^[7]。

还有研究者认为LKS患儿的失语症状是由神经异常癫痫样放电引起的^[8]。随着LKS的发展,语言中枢或联合皮质的大量发作性异常放电(尤其是棘波放电,语言优势半球相关的左侧放电更具意义)可对患儿语言发育期神经通路的建立造成损伤,从而导致语言功能障碍^[9]。临床上已发现失语可随脑电图严重程度的变化而缓解或加重。本例患儿予以激素冲击后脑电图得到明显改善,语言功能也得到相应的恢复。

LKS的主要临床表现为失语、脑电图改变、癫痫发作和行为障碍,大多数为3~8岁的儿童,对婴幼儿及青少年很少有影响,发病前发育正常。在以前发育正常的儿童中,新的失语症是该病的标志。特别是,失语症最初表现为听觉性言语失语症(接受性失语症),先于表达性失语症,表现为在处理或解释言语和/或非言语声音方面存在困难。儿童也可能表现出咿呀学语、新词、言语执着或沉默寡言。关于失语症,该综合症的典型表现是,尽管神经发育明显正常,但儿童开始在理解书写和口语方面有困难^[10]。

语言退化通常与社会认知缺陷和行为障碍有关,如注意力缺陷、多动、冲动和容易分心的倾向。其他的临床表现包括情绪不稳定、焦虑和抑郁、睡眠障碍、工作记忆障碍(但不是长期记忆)和对声音过敏,有时会特别复杂。此外,与失语症相关的行为障碍可能会导致对自闭症谱系障碍(autistic spectrum disorder, ASD)的怀疑,尽管退化的ASD表现为在多个领域的认知障碍,而不仅仅是语言。

大约2/3的患者会伴随癫痫发作,故癫痫并非LKS的必要症状,以癫痫发作为首发症状者约占50%^[11]。LKS患者发作的形式大部分为局灶运动性发作(最常见)、全面性阵挛和不典型失神发作(如眨眼、咀嚼动作以及咂嘴或嘴唇轻微颤动)。本例患儿有典型局灶运动性发作表现。LKS的脑电图显示单侧或双侧活动最明显的是大脑侧裂区周围的后颞区。这种脑电图活动在睡眠(非快速眼动睡眠, non-rapid eye movement, NREM)时变得更加广泛和强烈,其特征是几乎连续的棘波模式,频率为

1.5~2.5峰值/秒。脑电图的背景和睡眠宏观结构正常。然而,在快速眼动睡眠期间,癫痫活动可能部分中断、减少或停止。NREM常出现ESES。ESES的特征是在从清醒到睡眠的过渡期间,癫痫样放电明显增强,导致双侧的尖波和慢波(几乎)连续,有时是单侧波。此外,LKS的ESES可为单侧或双侧^[10]。本例患儿脑电图前期放电以后颞区明显,后期出现明显ESES现象。

LKS的诊断基于患者的既往史、临床特征评估及EEG表现。国际疾病分类(ICD)-10中关于LKS的诊断标准:①语言发育正常的儿童出现语言理解或表达能力的丧失;②智力正常;③发作性的脑电图异常;④发病年龄3~7岁;⑤多数合并癫痫发作;⑥不符合孤独症、精神分裂症、儿童其他特殊类型失语^[12]。

虽然国际上还没有就最适当的LKS治疗方式达成共识,但普遍接受的是治疗应尽快开始^[13]。癫痫在LKS中是比较容易控制的,选择的药物包括丙戊酸钠、氯巴占、左乙拉西坦、乙琥胺,通常是首选。应避免使用卡马西平、奥卡西平、苯妥英和苯巴比妥,因为它们会加剧ESES的癫痫样放电。皮质类固醇(如强的松口服1 mg/(kg·d),持续6月;或泼尼松口服2 mg/(kg·d),持续至少3月,然后逐渐减量)有助于改善或至少稳定语言、认知和行为技能^[10]。目前使用较多的方案为脉冲加口服激素的治疗方式,即采用甲泼尼龙20 mg/(kg·d)静脉滴注,每天1次,冲击治疗3 d,停4 d,为1个疗程,重复冲击治疗3个疗程,继之口服泼尼松2 mg/(kg·d)后逐渐减停^[14]。当治疗后癫痫活动和语言障碍持续存在时,建议联合使用苯二氮卓类药物^[15]。静脉注射免疫球蛋白在治疗LKS的尝试中并不成功,而对这一话题进行的研究也没有什么影响力^[16]。

对于难治性LKS,生酮饮食、钙通道阻断药物和金刚烷胺在临床中均有应用,但其疗效还需进一步的研究。手术治疗也是难治性癫痫的一种选择,如颞叶切除及多处软脑膜下切除术(multiple subpial transection, MST)选择性切断了水平纤维以阻断异常放电传导,同时保留了垂直结构和正常的生理联系,现已用于药物治疗难治性LKS患儿^[17]。

LKS的预后包括失语预后、癫痫预后、ESES预后及认知预后。部分患儿会出现语言能力永久性丧失,也有患儿经过长期治疗可以恢复大部分语言能力,部分情况下存在复发的可能。调查发现失语预后较差可能与发病年龄以及发病后的确诊时间有关,6岁以后发病的患儿以及及时进行语言矫正的患儿语言能力预后较好。癫痫发作及脑电图异常情况普遍预后良好,多数可在青春期末至成年后自然消失^[18]。影响语言障碍最终严重程度的变量是失语症的早期发作和CSWS/ESES持续时间。Caraballo等^[19]回顾性分析了29例LKS患者,其中8例患者(27.5%)语言完全恢复,其余患者仍有不同程度的语言障碍和/或认知障碍。脑电图的正常化或显著改善是语言完全恢复的必要条件,但并不是所有脑电图正常的患者语言障碍都得到正常恢复。预后不良的LKS患儿癫痫发作具有多种类型,多为药物难治性癫痫和/或持续ESES;皮质激素治疗失语,不同程度改善认知,但ESES反复或持续可影响失语及认知预后^[20]。

本例为学龄前期女性患儿,慢性病程,以反复抽搐起病,后

期出现语言功能倒退,起病前语言发育正常,智力及听力正常,脑电图提示ESES,激素治疗后好转。排除儿童精神发育障碍性疾病、自身免疫相关性脑炎及脑结构性异常,临床诊断LKS明确,遗憾的是未能从基因层面进一步了解病因。LKS目前仍为罕见病,无大量临床标本研究,目前对于治疗的诊疗指南及专家共识都欠缺,因此为了对LKS进行更深入的研究,迫切需要一个大型、前瞻性、多中心的合作。

参考文献

[1] Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children[J]. *Neurology*, 1957, 7: 523-530.
 [2] Kaga M, Inagaki M, Ohta R. Epidemiological study of Landau-Kleffner syndrome (LKS) in Japan[J]. *Brain Dev*, 2014, 36: 284-286.
 [3] Yang X, Qian P, Xu X, et al. GRIN2A mutations in epilepsyaphasia spectrum disorders[J]. *Brain Dev*, 2018, 40: 205-210.
 [4] Conroy J, McGettigan PA, McCreary D, et al. Towards the identification of a genetic basis for Landau-Kleffner syndrome[J]. *Epilepsia*, 2014, 55: 858-865.
 [5] Husari KS, Dubey D. Autoimmune Epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2019 Jul;16(3):685-702.
 [6] Granata T, Cross H, Theodore W, et al. Immune-mediated epilepsies [J]. *Epilepsia*, 2011, 52: 5-11.
 [7] Bakker DP, Catsman-Berrevoets CE, Neuteboom RF. Effectiveness of a hybrid corticosteroid treatment regimen on refractory childhood seizures and a review of other corticosteroid treatments[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2015, 19: 553-560.
 [8] Van Bogaert P. Epileptic encephalopathy with continuous spike waves during slow-wave sleep including Landau-Kleffner syndrome[J]. *Handb Clin Neurol*, 2013, 111: 635-640.

[9] Pullens P, Pullens W, Blau V, et al. Evidence for normal letter-sound integration, but altered language pathways in a case of recovered Landau-Kleffner Syndrome[J]. *Brain Cogn*, 2015, 99: 32-45.
 [10] Muzio MR, Cascella M, Al Khalili Y. Landau Kleffner Syndrome. // StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
 [11] Tuft M, Arva M, Bjornvold M, et al. Landau-Kleffner syndrome[J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2015, 135: 2061-2064.
 [12] Stefanatos GA, Wasserstein MJ. Acquired epileptiform aphasia: a dimensional view of Landau-Kleffner syndrome and the relation to regressive autistic spectrum disorders[J]. *Child Neuropsychol*, 2002, 8: 195-228.
 [13] Hughes JR. A review of the relationships between Landau-Kleffner syndrome, electrical status epilepticus during sleep, and continuous spike-waves during sleep[J]. *Epilepsy Behav*, 2011, 20: 247-253.
 [14] Veggioni P, Pera MC, Teutonico F, et al. Therapy of encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES/CSWS syndrome): an update [J]. *Epileptic Disord*. 2012, 14: 1-11.
 [15] Escobar Fernández L, Cocco G, Góngora A, Vázquez López M, et al. Patrón punta-onda continua en el sueño lento: nuestra experiencia durante 20 años [Continuous spike-waves during slow-wave sleep: Experience during 20 years] [J]. *An Pediatr (Barc)*, 2019, 91: 180-188.
 [16] Arts WF, Aarsen FK, Scheltens-de Boer M, et al. Landau-Kleffner syndrome and CSWS syndrome: treatment with intravenous immunoglobulins[J]. *Epilepsia*, 2009, 50: 55-58.
 [17] Fine A, Nickels K. Temporoparietal resection in a patient with Landau-Kleffner syndrome[J]. *Semin Pediatr Neurol*, 2014, 21: 96-100.
 [18] 潘岗. Landau-Kleffner综合征的预后特征及全基因组拷贝数变异的验证研[D]. 上海: 复旦大学, 2013.
 [19] Caraballo RH, Cejas N, Chamorro N, et al. Landau-Kleffner syndrome: a study of 29 patients[J]. *Seizure*, 2014, 23: 98-104.
 [20] 潘岗, 周水珍. 预后不良 Landau-Kleffner 综合征 5 例的临床特征与治疗[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 3: 857-859.

(本文编辑:王晶)

(上接第168页)

Neurosci Lett, 2011, 502: 84-88.
 [26] Tomita H, Fujiwara K, Mori E, et al. Effects of anticipation certainty on preparatory brain activity and anticipatory postural adjustments associated with voluntary unilateral arm movement while standing[J]. *Hum Mov Sci*, 2012, 31: 578-591.
 [27] Callegari B, Saunier G, Duarte MB, et al. Anticipatory Postural Adjustments and kinematic arm features when postural stability is manipulated[J]. *Peer J*, 2018, 6: e4309.
 [28] Widmer M, Held JP, Wittmann F, et al. Does motivation matter in upper-limb rehabilitation after stroke? ArmeoSenso-Reward: study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2017, 18: 580.
 [29] Held JPO, Luft AR, Veerbeek JM. Encouragement-Induced Real-World Upper Limb Use after Stroke by a Tracking and Feedback Device: A Study Protocol for a Multi-Center, Assessor-Blinded, Randomized Controlled Trial[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 13.

[30] Ziebart C, MacDermid JC. Reflective Practice in Physical Therapy: A Scoping Review[J]. *Phys Ther*, 2019, 99: 1056-1068.
 [31] Chiou SY, Hurry M, Reed T, et al. Cortical contributions to anticipatory postural adjustments in the trunk[J]. *J Physiol*, 2018, 596: 1295-1306.
 [32] Delval A, Dujardin K, Tard C, et al. Anticipatory postural adjustments during step initiation: elicitation by auditory stimulation of differing intensities[J]. *Neuroscience*, 2012, 219: 166-174.
 [33] Richard A, Van Hamme A, Drevelle X, et al. Contribution of the supplementary motor area and the cerebellum to the anticipatory postural adjustments and execution phases of human gait initiation[J]. *Neuroscience*, 2017, 358: 181-189.
 [34] Gallea C, Ewencyk C, Degos B, et al. Pedunculopontine network dysfunction in Parkinson's disease with postural control and sleep disorders [J]. *Mov Disord*, 2017, 32: 693-704.

(本文编辑:王晶)