

Landau-Kleffner sendromu: İki olgu sunumu

Landau-Kleffner syndrome: two cases report

Faruk İncecik, M. Özlem Hergüner, Şakir Altunbaşak

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Landau-Kleffner sendromu veya edinsel epileptik konuşamama (afazi) normal dil ve motor gelişimi gösteren çocuklarda ortaya çıkan kazanılmış bir konuşamama halidir. Henüz bilinen bir tedavisi olmamasına rağmen, şimdiye kadar valproik asit, yüksek doz metil-prednizolon, adrenokortikotropin hormon, damar içi immünglobülin, klobazam, sultiyam, levitirasetam ve cerrahi tedavi (multiple subpial transection) kullanılmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Biz de beş ve sekiz yaşında Landau-Kleffner sendromu tanısı konulan iki olgumuza valproik asit ile birlikte önce damar içi immünglobülin, yanıt alamadığımız için sonra yüksek doz metil-prednizolon uyguladık. Damar içi immünglobülin tedavisine iki olgumuzda da yanıt alamadık. Ancak yüksek doz metil prednizolon uyguladığımız olgularımızdan birisinde hem klinik, hem de elektroensefalogram bulgularında düzelleme saptadık. (*Türk Ped Arş 2008; 43: 65-8*)

Anahtar kelimeler: Epilepsi, Landau-Kleffner sendromu, tedavi

Summary

Landau-Kleffner syndrome (LKS) or acquired epileptic aphasia is an acquired aphasia in children showing normal language and motor development. Although its treatment is not standardized till now valproic acid (VPA), high dose methyl-prednisolone, adrenocorticotrophic hormone, intravenous immunoglobulin (IVIg), clobazam, sulthiam, levitiracetam and surgical treatment (multiple subpial transections) were used and successful results were reported. We just administered high doses of methyl-prednisolone to our five and eight years old two cases of Landau-Kleffner syndrome as we couldn't receive response to valproic acid in addition to intravenous immunoglobulin treatment. However of the cases who received high dose methyl-prednisolone showed clinical and elektroencephalographical improvement. (*Turk Arch Ped 2008; 43: 65-8*)

Key words: Epilepsy, Landau-Kleffner syndrome, treatment

Giriş

Landau-Kleffner sendromu (LKS) veya edinsel epileptik konuşamama (afazi), ilk defa 1957 yılında Landau ve Kleffner (1) tarafından tanımlanmış olup, bugüne kadar literatürde yaklaşık olarak 200 olgu bildirilmiştir. Landau-Kleffner sendromu, normal dil ve motor gelişim gösteren çocuklarda ortaya çıkan edinsel konuşamama halidir. Erkekler 2:1 oranında daha sık etkilenmektedir. Landau-Kleffner sendromu için şu ana kadar birçok tedavi uygulanmıştır. Ancak tedavi başarısı değişkenlik göstermektedir. Dolayısıyla bilinen bir tedavisi henüz yoktur. Literatürlerde, valproik asit (VPA), yüksek doz metil-prednizolon, adrenokortikotropik hormon (ACTH), damar içi immünglobülin (IVIg), klobazam, sultiyam, levitirasetam ve cerrahi (multiple subpial transection) tedaviler ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (2-9). Biz, LKS'li iki olgumuza VPA ile birlikte önce İViG, yanıt alamadığımız için daha sonra yüksek doz metil-prednizolon tedavisi uyguladık ve sonuçlarını bildirmek istedik.

Olguların sunumu

Olgu 1

Beş yaşındaki erkek hasta konuşmasında bozulma yakınıması ile hastanemize getirildi. Ebeveynleri arasında akrabalık olmayan hastanın, doğumunda bir sorun olmadığı ve 1,5 yıl öncesine kadar psikososyal gelişiminin normal olduğu öğrenildi.

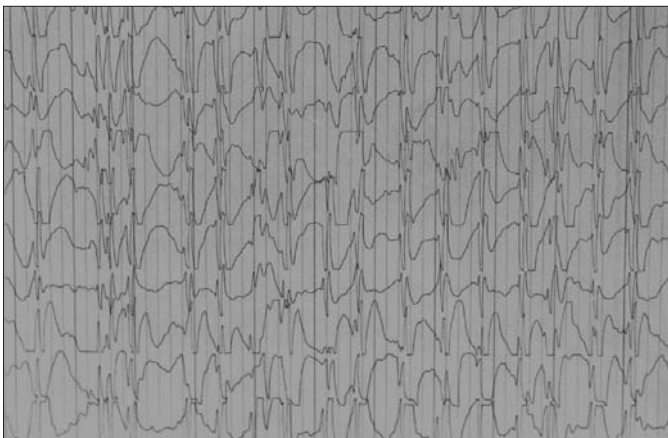
1,5 yıl önce hastanın gözlerinde kırpma ve başının öne doğru düşmesi şeklinde yakınmaları başlamış ve bu yakınmaları nedeniyle VPA tedavisi verilmişti. Ancak nöbetleri kontrol altına alınamamıştı. Daha sonra hastada cümle kurmakta zorlanma ve konuşma bozukluğu gelişmiş ve giderek konuşması kaybolmuştu. Hastanın çevre ile olan iletişimi de bozulmuştu. Bu yakınmalar ile kliniğimize getirilen hastanın sistemik ve sinir sistemi muayenesi, iletişim kuramaması, söylenenleri yapamaması ve konuşamaması dışında normaldi. Laboratuvar tetkiklerinde idrar metabolik tarama, idrar ve kan aminoasit kromatografilerinde bozuk-

luk bulunmadı. Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) ve işitme testi normaldi. Çekilen interiktal uyku elektroansefalogramında (EEG) yavaş uykuda devamlılık devam eder şekilde, solda belirgin, iki taraflı çoklu diken ve yavaş dalga görünümü saptandı (Resim 1). Ekspresif tip konuşma bozukluğu olan hasta LKS olarak kabul edildi. Aldığı antiepileptik ilaç olan VPA dozu tekrar ayarlandı (40 mg/kg) ve 0,5 gr/kg/gün olacak şekilde 4 gün İVİG tedavisi uygulandı. Damar içi immünglobülin tedavisi verilmeden önce bulguların derecesinin değerlendirilebilmesi için davranış, konuşma, anlama, nöbet sıklığı ve EEG bulgularına dayanılarak Mikati ve ark.'larının (9) tanımladığı derecelendirme yapıldı (Tablo 1). Damar içi immünglobülin tedavisi verilmeden önce yapılan "defisit" skorlaması 17 iken, tedavi sonrasında 10 olarak bulundu. Tedavi sonrası EEG'nin tamamen düzelmesine rağmen hastanın konuşmasında bir iyileşme gözlenmedi. Bunun üzerine yüksek doz metilprednizolon tedavisi 20 mg/kg/gün dozunda enfüzyon şeklinde ardışık üç gün verilirken dört günlük aradan sonra yeniden verilmek üzere üç kez uygulandı. Tedavi sırasında yakın takip edilen hastada bir yan etki görülmedi. Yüksek doz metil-prednizolon tedavisinden sonra tekrar değerlendirilen hastanın skorlaması altı olarak belirlendi. Uyku EEG'sindeki epileptik aktivite tüm sürenin %5'i kadardı. Ancak hastanın konuşmasında bir düzelme olmadı. 2 mg/kg/gün şeklinde ağızdan devam tedavisi olarak metil-prednizolon bir ay verildikten sonra azaltılarak kesildi. Valproik asit almaya devam eden ve tedavisine klobazam eklenen hasta, epilepsi cerrahisinin uygulandığı bir merkeze gönderildi.

Olgu 2

Sekiz yaşındaki erkek hasta konuşamama yakınması ile hastanemize getirildi. Anne ile baba arasında üçüncü dereceden akrabalık olan hastanın doğumunda bir sorun olmadığı ve bir yıl öncesine kadar psikososyal gelişiminin normal olduğu öğrenildi.

Bir yıl önce hastanın yaygın tonik klonik (JTK) nöbetleri başlamış ve VPA tedavisi verilmiş, nöbetleri kontrol altına alınamayınca VPA'nın dozu (30 mg/kg) artırılmıştır. Altı ay önce içe kapanma, aşırı hareketlilik, cümle kurma ve keli-



Resim 1. İnteriktal uyku EEG'sinde solda belirgin iki taraflı çok sayıda diken ve yavaş dalga görünümü

meleri söylemede zorlanma şeklinde konuşma bozukluğu olmaya başlamış ve sonra konuşması tamamen bozulan hastanın çevre ile olan iletişimi de kaybolmuştu. Hastanın fizik ve sinir sistemi muayenesi, iletişim kurulamama ve sözel emirleri anlamama dışında normaldi. Bilgisayarlı beyin tomografisi, MRG, işitme testi, idrar metabolik tarama, idrar ve kan aminoasit kromatografileri normal idi. Çekilen interiktal uyku EEG'sinde solda daha belirgin, iki taraflı çoklu diken ve yavaş dalga görünümü saptandı. Klinik, laboratuvar bulguları, "ekspresif" tip konuşma bozukluğu ve işitsel "agnozi"siyle hasta LKS olarak kabul edildi. Aldığı antiepileptik ilaç olan VPA'nın dozu (40 mg/kg) ayarlandı. Damar içi immünglobülin tedavisi 0,5 g/kg/gün, dört gün verildi. Damar içi immünglobülin tedavisi verilmeden önce beyin omurilik sıvısı IgG indeksi (BOS IgG:BOS alb/ serum IgG: serum alb) bakıldı ve 0,92 olarak bulundu. Damar içi immünglobülin tedavisi öncesindeki "defisit" skoru 14 olarak belirlendi. Damar içi immünglobülin tedavisi tamamlandıktan sonra sadece EEG'deki epileptik aktivitede azalma olduğu ve skorun 13 olduğu görüldü. Buna karşın BOS IgG indeksinin 0,098'e düştüğü gözlemlendi. Damar içi immünglobülin tedavisinden sonra hastanın kliniği ve laboratuvar bulgularında belirgin düzelme olmayınca yüksek doz metil-prednizolon tedavisi verilmesi planlandı. Valproik asit tedavisine devam edilirken 20 mg/kg/gün yüksek doz metil-prednizolon enfüzyon şeklinde ardışık üç gün verilirken dört günlük aradan sonra yeniden verilmek üzere üç kez verildi. Tedavi sırasında yakın takip edilen hastada bir yan etki gelişmedi. Ağızdan 2 mg/kg/gün şeklinde metilprednizolon tedavisine devam edildi. Yüksek doz metil-prednizolon tedavisinden sonra tekrar değerlendirilen hastanın, BOS IgG indeksi 0,057 olarak saptanırken "defisit" skorlama değişkenlerinden sadece EEG bulgularında düzelme görüldü, ancak konuşmasında belirgin iyileşme gözlenmedi. Metil-prednizolon ağızdan 2 mg/kg/gün şeklinde bir ay verildikten sonra azaltılarak kesildi. Hastanın iki ay sonraki izleminde işitsel agnozi tama yakın kaybolmuştu, konuşma anlamlı yanıtlar verecek ve düzgün cümle kuracak şekilde düzelmisti. Uyku EEG'sinde %5'lik bir epileptik aktivite vardı ve "defisit" skoru üç olarak hesaplandı.

Tartışma

Landau-Kleffner sendromunda bilinen bir tedavi şekli tanımlanmamıştır. Antiepileptik ilaçların (VPA, klobazam, sultiyam) kullanılması ile farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bharrani ve ark.'ları (2), sekiz yaşında LKS tanısı alan bir olguya VPA (30 mg/kg) tedavisi uygulamışlar ve hem elektrografik hem de klinik bulgularında tam düzelme gördüklerini bildirmişlerdir. Bu olguda tedavi, konuşma bozukluğunun başlamasından bir ay sonra başlamıştır. Araştırmacılar, tedaviye erken başlamanın ve hastanın altı yaş üzerinde olmasının seyrin iyi olmasında etkili olduğunu düşünmüşlerdir (11). Buna karşın antiepileptik ilaçların yararı olmadığını bildiren bir çok çalışma da mevcuttur (3,5,12). Olgularımızın her ikisinde de VPA tedavisini uygun dozda almalarına rağmen hem EEG, hem de klinik bulgularda hiçbir düzelme görülmemiştir.

Son yıllarda LKS'nin etiolojisinde, miyeline ve beyin endotel hücrelerine karşı IgG yapısında antikörlerin saptanması nedeni ile, otoimmünitenin rol oynadığı düşünülmektedir (9,11). Bundan yola çıkılarak LKS'nin tedavisinde İVİG verilmesinin etkili olabileceği düşünülmüştür. Literatürde İVİG tedavisinin kullanıldığı çalışmaların sayısı kısıtlıdır. Mikati ve ark.'ları (10), LKS tanısı alan beş olguya İVİG tedavisi uygulamışlar ve merkezi sinir sistemi (MMS) lezyonu olmayan iki olguda EEG ve klinik bulgularda tam düzelme olduğunu gözlemlemişlerdir. Üç hastada ise bulgularda düzelme görülmemiştir. Tüm hastalarda İVİG tedavisi öncesinde, IgG indeksinde yükseklik saptanmıştır. Sadece düzelen olgularda BOS IgG indeksi tedavi ile düşüş göstermiştir. Bulgularına göre klinik ve radyolojik olarak belirlenen bir MSS lezyonunun varlığı, İVİG ile tedaviye yanıtta olumsuz etken olarak düşünülebilir. Ancak bizim iki hastamızda böyle bir MSS patolojisi olmamasına rağmen, ikisi de İVİG tedavisine yanıt vermemiştir. Biz, bir hastamızda BOS-IgG indeksine bakabildik. Damar içi immünglobülin tedavisi sonrasında indekste belirgin düşüş oldu. Ancak İVİG tedavisinden sonraki birinci haftada elektrografik düzelme olmasına rağmen, klinik düzelme görülmedi. "Defisit" skorunda da EEG'deki düzelmeyle ilgili olarak bir miktar düşüş gözlemlendi.

Tablo 1. Landau-Kleffner Sendromu Defisit Skorlaması (9)

A-Konuşma:	Normal konuşma: (0 puan) Hafif konuşma bozukluğu: (1 puan) Orta derece konuşma bozukluğu : (2 puan) Ağır derece konuşma bozukluğu : (3 puan) Konuşma kaybı: (4 puan)
B-Anlama:	Normal anlama: (0 puan) Hafif derece bozulma: (1 puan) Orta derece bozulma: (2 puan) Ağır derece bozulma: (3 puan) Tam bozulma: (4 puan)
C-Davranış:	İritabilite: (1 puan) Saldırganlık: (1 puan) Sosyal geri çekilme: (1 puan) Sterotipi: (1 puan)
D-Nöbet:	Nöbet yok: (0 puan) Ayda birden az nöbet: (1 puan) Haftada birden az nöbet: (2 puan) Günde birden az nöbet: (3 puan) Her gün nöbet var: (4 puan)
E-EEG:	Diken ve yavaş dalga aktivitesi yok: (0 puan) Diken ve yavaş dalga aktivitesi uykunun <%25'i: (1 puan) Diken ve yavaş dalga aktivitesi uykunun %25-50'si: (2 puan) Diken ve yavaş dalga aktivitesi uykunun %50-75'i: (3 puan) Diken ve yavaş dalga aktivitesi uykunun >%75'i: (4 puan)

Fayad ve ark.'ları (12), LKS tanısı alan sekiz yaşında, anti-epileptik ilaçlara yanıt vermeyen bir olguya, bulguların başlamasından bir yıl sonra, önce 2 mg/kg/gün dozunda ağızdan metil-prednizolon tedavisi uygulamışlar, bulgularda düzelme olmayınca İVİG tedavisi vermişlerdir. BOS-IgG düzeyinde düşüşle birlikte konuşmada tama yakın, klinik ve elektrografik bulgularda ise belirgin bir düzelme saptamışlardır. Biz her iki olgumuzda da İVİG tedavisine yanıt alamadık. Bu nedenle tekrar uygulamayı düşünmedik. Ancak Fayad ve ark.'ları (12), düzelmeyi takiben değişik aralıklarla toplam iki kez ortaya çıkan alevlenmeler için iki kez daha İVİG uygulamışlardır.

Landau-Kleffner sendromunda diğer bir tedavi seçeneği de ACTH veya kortikosteroidlerdir. Kontrollü çalışmaların eksikliğine rağmen kortikosteroidler, ilk defa 1990 yılında Marescaux ve ark.'ları (5) tarafından uygulanmıştır. Hastalığın erken dönemlerinde verilmesinin etkili olacağı bildirilmiştir. O zamandan beri anti-epileptik ilaçlara ek olarak kortikosteroidler LKS'nin tedavisinde uygulanmaktadır. Kortikosteroidler başlangıçta farmakolojik dozlarda uygulanmış ve farklı sonuçlar bildirilmiştir (5,13). Tsuru ve ark.'ları (3), iki LKS hastasına uyguladıkları yüksek doz metil-prednizolon tedavisi ile iyi sonuç aldıklarını bildirmişlerdir. Biz ilk olgumuzda da Tsuru ve ark.'larının (3) uyguladıkları tedavi yöntemini uyguladık, ancak ilk olguda yanıt alamazken, ikinci olguda yanıt aldık. Tsuru, olgularının her ikisinde de konuşma bozukluğunun ortaya çıkmasından önce ağızdan metil-prednizolon tedavisine 1,5 ve 2 yıl sonra başlamıştır. Bizim olgularımızda bu süre altı ay idi. Bu sonuçlardan tedaviye erken başlamanın seyir üzerine belirleyici rolü olmadığı izlenimi ortaya çıkmaktadır. Ancak bizim tedaviye yanıt vermeyen ilk olgumuzun yaşının küçük olması, konuşma bozukluğu başlama yaşının seyir açısından irdelenmesi gereğini düşündürmektedir.

Lerman ve ark.'ları (13) yaptıkları başka bir çalışmada ise LKS tanısı alan dört hastada, kortikosteroid tedavisinden sonra, hem EEG, hem de klinik olarak düzelmenin görüldüğünü belirtmişlerdir. Üç, 7, 5,5 ve 9 yaşında konuşma bozukluğu başlayan hastalarından ilkinde iki yıl sonra 80 ü/gün ACTH, diğerlerine konuşma bozukluğundan hemen sonra 60 mg/gün ağızdan metil-prednizolon 2-3 ay süre ile uygulamışlar ve hem klinik, hem de EEG'de düzelme şeklinde iyi sonuç elde etmişlerdir. Guevara ve ark.'ları (14) yaptıkları çalışmada, LKS'li 10 hastaya 1 ü/kg/gün şeklinde ACTH tedavisini bir ay süre ile uygulamışlardır. Hastaların tamamında hem EEG, hem de klinik olarak düzelme saptamışlardır. Hastalığın erken dönemde tanısının konularak tedavinin erken başlanmasının etkili olabileceğini bildirmişlerdir. Gallagher ve ark.'ları (15) LKS tanısı alan bir hastaya, 3 mg/kg gibi yüksek dozda prednisolon tedavisini altı ay süre ile vermişler. Hem klinik, hem de EEG bulgularında belirgin düzelme saptamışlardır. Kortikosteroid tedavisinin LKS'de oldukça etkili bir tedavi seçeneği olduğunu vurgulamışlardır.

Tedavide klobazam'ın etkinliğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Marescaux ve ark.'ları (5), üç hastaya klobazam uygulamışlar, 3-8 hafta sonrasında ikisinde nöbet, EEG ve

konuşma bozukluğunda tama yakın düzelme elde etmişlerdir. Bu iki hastanın birinde tepkisizlik gelişmiştir.

Sonuç olarak LKS'li hastalarda şimdiye kadar birçok tedavi yöntemleri uygulanmasına rağmen henüz bir seçenek üzerinde görüş birliği yoktur. Ayrıca tedaviye yanıtı gösterecek etmenleri belirlemek zordur. Bunda yayınlanan olguların tek olgu ya da küçük gruplar halinde olmasının rolü olduğunu ve literatürdeki tüm olguları toparlayıp inceleyecek bir meta-analiz çalışmasına gereksinim olduğunu düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology* 1957; 7: 523-30.
2. Bharani S, Trivedi C, Shendurnikar N, et al. Landau Kleffner syndrome. *Indian J Pediatr* 2001; 68: 567-9.
3. Tsuru T, Mori M, Mizuguchi M, et al. Case reports. Effects of high-dose intravenous corticosteroid therapy in Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 145-7.
4. Mikati M, Fayad M, Choueri R. IVIG in Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol* 1998; 19: 399-400.
5. Marescaux C, Hirsch E, Finck S, et al. Landau-Kleffner syndrome: A pharmacologic study of five cases. *Epilepsia* 1990; 31: 768-77.
6. Wakai S, Ito N, Ueda D, et al. Landau-Kleffner syndrome and sulthiame. *Neuropediatrics* 1997;28:135-6.
7. Irwin K, Birch V, Lees J, et al. Multiple subpial transection in Landau-Kleffner syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 248-52.
8. Mikati MA, Shamseddine AN. Management of Landau-Kleffner syndrome. *Paediatr Drugs* 2005; 7: 377-89.
9. Kossoff EH, Boatman D, Freeman JM. Landau-Kleffner syndrome responsive to levetiracetam. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 571-5.
10. Mikati MA, Saab R, Fayad MN, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol* 2002;26:298-300.
11. Kirkham K. Diagnosis, investigations and initiation of treatment in childhood epilepsies. In: Telly Meldrum BS, (eds). *Recent Advances in Epilepsy*. London: Publ Churchill Livingstone, 1995: 141-70.
12. Fayad MN, Choueiri RN, Mikati M. Landau-Kleffner syndrome: consistent response to repeated intravenous gamma-globulin doses: A case report. *Epilepsia* 1997; 38: 489-94.
13. Lerman P, Lerman-Sagie T, Kivity S. Effect of early corticosteroid therapy for Landau-Kleffner syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 257-60.
14. Guevara-Campos J, González-de Guevara L. Landau-Kleffner syndrome: an analysis of 10 cases in Venezuela. *Rev Neurol* 2007; 44: 652-6.
15. Gallagher S, Weiss S, Oram Cardy J, et al. Efficacy of very high dose steroid treatment in a case of Landau-Kleffner syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 766-9.