

# Landau-Kleffner Sendromu

Barış KORKMAZ (\*)

## ÖZET

Literatüre göz atıldığında Landau-Kleffner sendromunun, etiyojiden bağımsız olarak, önceden normal ya da gecikmiş konuşma bozukluğu olan bir çocukta ani ya da dereceli olarak konuşmanın bozulduğu ve beraberinde EEG anormalliklerinin olduğu tüm klinik tabloları içerdiği görülür. Belli bir lezyon gösterilemeyen olgularda etiyojinin oto-immün doğada olması olasıdır; bu olgularda uzun süreli steroid kullanımının yararlı olması da bunu düşündürmektedir. Bu sendrom konuşma bozuklukları ile beyin biyoelektrik aktivitesi arasındaki ilişkilerin özellikle belli bir anatomik lokalizasyon bağlamında incelikli ve ayrıntılı olduğunu göstermektedir. Bildirilen bir çok olguda davranış patolojisi bildirilmekle birlikte, sendromun otistik davranış özellikleri ile ilişkisi ihmal edilmektedir.

Anahtar kelimeler: Landau-Kleffner, dil, epilepsi

## SUMMARY

### Landau-Kleffner Syndrome

The review of the literature suggests Landau-Kleffner syndrome should include all etiologies which cause a sudden or gradual worsening in the language of children previously with a normal or a delayed language associated with EEG abnormalities. In the cases where there is no demonstrable lesion, the etiology is most likely to be autoimmune, a fact suggested by a successful therapy with long term steroid administration for both language problems and EEG abnormalities in some cases. This syndrome implies more detailed and specific relations between language disturbances and brain electric activity within the context of a specific anatomic localization. In many cases of this syndrome, a behavioural pathology is reported but its apparent relation with autistic-like behaviours is overlooked.

Key words: Landau-Kleffner, language, epilepsy

## LANDAU-KLEFFNER SENDROMU

Landau-Kleffner Sendromu (LKS), ilk kez 1957'de Landau ve Kleffner tarafından tanımlanmış olup, elektroensefalografi (EEG) anormallikleri ve edinsel dil bozukluğu ile karakterize bir klinik tablodur <sup>(1)</sup>. Bu sendrom, daha çok 1.5-13 yaşları arasında (sıklıkla 3-5 yaş) erkek çocuklarında 2 kez daha sık görülen ve beraberinde epilepsi nöbetleri, davranış sorunları olabilen bir bozukluktur. Olguların % 43'ünde önce nöbet sonra dil bozukluğu, % 16'sında eşzamanlı nöbet ve dil bozukluğu, % 41'inde önce dil bozukluğu sonra nöbet görülür <sup>(2)</sup>.

## DİL BOZUKLUĞUNUN ÖZELLİKLERİ

Olguların, hastalık öncesi dil gelişimleri sıklıkla normal olmakla birlikte, az bir bölümünde (% 13)

olay öncesinde dilsel gelişime ait bazı sorunlar ya da gecikme mevcut olabilir <sup>(3)</sup>.

Klinik tabloda konuşma bozukluğundan 1-1.5 yıl sonra nöbetler gelişebilir. Hastalarda ağır reseptif tipte konuşma bozukluğu vardır, hatta hasta sağır oldu zannedilir ve sıklıkla ilk başvurma yeri kulakburun-boğaz klinikleri olur. Nadiren ekspresif tipte konuşma bozukluğu ön planda olup, 1/10 vakada reseptif tipte konuşma bozukluğuna hiç rastlanmaz, bazı olgularda ise anlama epizodik olarak bozulur. Seyrek olarak ekspresif bozukluk önce gelmekle birlikte olguların çoğunda ekspresif bozukluk reseptif bozukluğun ardından gelir ve hızla spontan sözlü ifade kaybolur. Hastalar sıklıkla akustik sinyallere semantik bir değer vermekte yetersiz kalırlar <sup>(4)</sup>. Dil bozukluğuna, sözel işitsel agnozinin yolaçtığı görüşü daha çok kabul görür <sup>(5)</sup> [Bir LKS olgusunda, sözel olmayan işitsel agnozinin olduğu, yani konuşma sesi dışındaki seslerin de anlamını yitirdiği bildirilmiştir <sup>(6)</sup>]. LKS tanısı alan hastaların dil dışı yetileri genellikle sağlam olup, IQ'ları

(\*) İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Doç. Dr.

Tablo I.

## LKS'de GÖRÜLEN KONUŞMA ÖZELLİKLERİ

Jargon ve parafazi  
Mutizm  
Anomi  
Sentaksın bozulması  
Perseverasyon  
Jest ve mimiklerle konuşma  
Bebek konuşması  
Telaffuz kusuru

normaldir, fakat bazı araştırmacılar praksi ve gnozi kusurlarının mevcut olduğunu bildirmiştir (4). Az sayıda olguda dil bozukluğunun temelinde kortikal sağırılığın veya disfazi bir defektin (1.5/10) olduğu bildirilmiştir (5).

Sık rastlanan değişik dilsel bozukluklar Tablo I'de gösterilmiştir.

Hastalarda dil bozukluğu akut veya bazen günler, haftalar, aylar içinde yerleşebilir; olguların az bir bölümünde ise ilerleyici bir seyir gösterir veya basamak basamak yerleşir. Olguların yarısında dil bozukluğu ilk belirti olup, dile ait sorunlar tablonun seyri boyunca dalgalanmalar ve değişiklikler gösterilir, nadiren de tekrarlar (7).

## EEG ÖZELLİKLERİ

Hastaların EEG'leri, sendromun tanımı gereği bozuk olup tek EEG'de anormalliğe rastlama oranı % 50'den fazladır (2). Lokalizasyonu ve amplitüdü değişen, sol parietal ve posterior temporalde belirgin olmak üzere bilateral, tekrarlayıcı diken ve diken-dalgalar görülür (5). Bu bulgular ya sürekli mevcuttur, ya da belli zamanlarda açığa çıkabilir, dolayısıyla klinik olarak kuşkulanan olgularda EEG tetkikini belli aralıklarla yinelemekte yarar vardır. EEG anormallikleri sıklıkla bilateral olmakla birlikte, olguların az bir bölümünde bulgular tek taraflı olabilir. Uykunun, EEG anormalliklerine rastlanma olasılığını kolaylaştırmasından ötürü, uyanıklık EEG'si normal olup, klinik olarak kuşkulanan olgularda uyku EEG'si çekimleri yapılması önerilir (7). Olguların çoğunda 15 yaşına kadar EEG bozuklukları düzelir (2).

Tablo II.

## LKS'de GÖRÜLEN DAVRANIŞ ÖZELLİKLERİ

Hiperkinezi (% 72 oranında)  
Kişilik bozuklukları  
Otistik davranış özellikleri  
Öfke krizi  
Agresif davranış  
Uyku bozukluğu  
İnisiyatif yokluğu  
Geçici psikoz

## EPILEPSİ NÖBETLERİNİN ÖZELLİKLERİ

Nöbetler % 70 vakada görülürken, % 30 vakada hiç nöbet olmaz (8). Hastalığın nöbetle başlama olasılığı % 30-40'dır. Tek, izole nöbetler (1/3 olguda) 5-10 yaş arası sık görülürken, tekrarlayan nöbetlerde ilk nöbet 4-6 yaş arası görülür. Genellikle nöbetler noktürnal olup, bazen tek bir status epileptikus klinik tabloda yer alır. Nöbet tipi olarak jeneralize tonik-klonik, atonik ve kompleks parsiyel semptomatolojili nöbetler sık bildirilmiş olup, tonik nöbet hiç bildirilmemiştir. Dil bozukluğu nöbetlerin açığa çıkmasından yıllar önce veya nöbetlerden 1-1.5 yıl sonra ortaya çıkabilir. Nöbetler ilaçla tedaviye iyi yanıt verirler, bazen de yıllar sonra tekrarlayabilirler, sıklıkla adolesan döneme doğru kaybolurlar (2).

## DAVRANIŞ BOZUKLUKLARININ ÖZELLİKLERİ

Çok seyrek olarak ilk belirti davranış bozukluğu olabilir, sıklıkla dil bozukluğuna sekonder olmakla birlikte LKS öncesinde, hastalıktan bağımsız bazı davranış ve duygu bozuklukları mevcut olabilir (4). Sendromun daha çok bazı otistik çocuklarda görülen, göz temasının ve iletişimin kesildiği, otistik regresyon olarak tanımlanan olay ile ilişkisi bazı araştırmacıların dikkatini çekmiştir (19).

Bu sendromda görülen başlıca davranış bozuklukları Tablo II'de gösterilmiştir.

## ETİYOLOJİ

Kesin bir etiyolojik etken bulunamamış, viral ensefalit (temporal lobları seçen yavaş aktif ensefalit) yönünden yapılan biyopsi ve serolojik tetkikler negatif sonuç vermiştir (10). Klinik olarak özellikle

konuşma patolojisinin oluşumu ve seyri yönünden görülen çeşitliliğin, genetik bir temelde farklı yatkınlıklara bağlı olduğu öne sürülmüştür. Bir makalede tek yumurta ikizlerinden birinde LKS gelişmesi, olayın patogeneğinde ailevi etkenlerden ziyade çevresel etkenlerin rol oynadığını düşündürmüştür (11). Başka araştırmacılar vaskülit ve sol orta serebral arter sahasında azalmış vasküler sulamayı etken olarak bildirmişlerdir (12). Son yıllarda çok değişik nedenlere bağlı olarak LKS bildirilmesi özgül EEG anormallikleriyle birlikte konuşmada regresyon görülen tüm tabloları bu başlıkta toplamanın gerektiğini göstermektedir (13-15).

### LKS'de LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ

Tonal odyogram ve beyin sapı uyandırılmış potansiyelleri normaldir (8). SPECT (single photon emission tomography) ile yapılan çalışmalarda sıklıkla özellikle perisilvien korteksde temporo-parietal asimetri saptanmıştır (8). PET (positron emission tomography) yapılan olgularda, unilateral veya bilateral temporal hipometabolizma saptanmıştır (10). MR (manyetik rezonans) ve BT (bilgisayarlı tomografi) sonuçları ise belirlenen etiyojiler dışında sıklıkla normal bulunmuştur.

### PATOGENEZ

Bu konuda değişik, birbiriyle çelişen hipotezler vardır. Sorun EEG anormallikleri ile dil bozukluğu arasındaki patogenetik ilişkinin belirlenmesindedir. İki temel bulgunun birbirinden ayrı oldukları görüşü savunular, EEG düzelse de konuşmanın düzelmemesini vurgulayarak, EEG bozukluğunun daha çok subkortikal bir patolojiye bağlı bir epifenomen olduğunu, dolayısıyla oluşan deşarjların, afazinin doğrudan nedeni olamayacağını savunmuşlardır (8). Nöbetlerle disfazinin farklı zamanlarda çıkması, bazen hiç nöbet olmaması da birbirlerinden ayrı olduklarını düşündürmektedir.

Öte yandan son zamanlarda yapılan bir çalışmada sol işitsel alandaki deşarjların ilgili hemisferde işitsel ayırdediciliği bozduğu ve diğer hemisferden gelen bilgiyi bastırıldığı görüşüne yer verilmiştir (16). Hipokampal bölgede supramodal korteksde mevcut bir lezyonun değişik uyaranların yüksek çözümü- nişini etkilediği, deşarjların özellikle kritik yaş dö-

nemlerinde belli dilsel bağlantıların oluşumunu engellediği öne sürülmüştür (8). Cerrahi tedavinin (subpial kesi) ve antiepileptik tedavinin ve/veya steroidlerin bazen hem EEG hem de konuşma bozukluğunu düzeltmelerine dayanarak bazı araştırmacılar, EEG bozukluğu ve dil bozukluğunun birbiriyle ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Yine afazinin şiddetinde dalgalanmalar görülmesi bazen LKS'nin akut yerleşip düzelmesi de epilepsi ile ilişkili olabileceğini destekleyen bulgulardır.

EEG'de görülen bitemporal tutuluş ile davranış bozukluklarını da ilişkilendirmek olanaklıdır.

### AYIRICI TANI

Semptomatoloji benzerliği açısından sağırılık, psikiyatrik hastalık ve şüpheli progresif ensefalopati ve özellikle EEG bulguları açısından çocukluğun rolandik dikenli epilepsisi (17) LKS'nin ayırıcı tanısında ön planda yer alır.

### PROGNOZ

Genel olarak konuşma bozukluğu açısından prognoz iyi değildir. Klinik yakınmalar bir çok olguda aylarca sürebilirken, bazı çocuklarda klinik tablo alevlenme ve iyileşmelerle gidebilir (7). Hastalık başlamadan önce yazılı dilin öğrenilmiş olmasının veya iyi bir dil gelişiminin varlığı klinik seyri olumlu etkileyen faktörler olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle büyük çocuklarda, yani 6 yaşından sonra açığa çıkan ve erken konuşma tedavisi uygulanan LKS olgularında klinik gidiş daha olumludur (8). Bazı araştırmacılara göre LKS'de maksimal iyileşme oranı olguların ancak % 30'unda izlenir ve başlangıçtan bir yıl sonra hiç düzelme olmadıysa klinik seyir kötüdür (19,20).

Bir çalışmada 4-19 yıl izlenen 6 hastada sonuçlar şöyledir (18):

- 1.... normal
- 2.... yavaş düzelme
- 2.... dalgalı gidiş
- 1.... ağır sekel

Bir başka çalışmada 10 yıl takip edilen 7 hastada sonuçlar şöyledir (20):

- 1.... normal
- 1.... ağır disleksi
- 1.... ağır ekspresif kusur
- 4.... konuşmayı anlamıyor

## TEDAVİ

Tedavi amacıyla değişik antiepileptikler denenmiş, benzodiazepinlerin özellikle EEG bulguları ve bazen konuşma üzerinde çok kısa süreli olumlu etkisi saptanmıştır. İlaçların eğer yan etkisi yoksa ve EEG'de düzelme görülüyorsa uzun süre kullanılması gerektiği belirtilmiştir (20). Akut vakalarda kalsiyum kanal blokerleri önerilmiştir (12). Klasik antiepileptikler içinde sodyum valproat ve etosüksimidin yararlı olduğu vurgulanmış (2), son zamanlarda yapılan bir başka çalışmada ise bu hastaların vigabatrin'den yarar gördükleri belirtilmiştir (21). LKS tedavisinde erken yakalanan olgularda uzun süreli steroid uygulaması ümit verici gözükmemektedir (22). Özellikle erken dönemde konuşma tedavisi uygulanan ve görsel yanı ağırıklı bir işaret dili öğretilen olgularda sonuçlar daha iyi olmuştur (7).

LKS sendromunda yanıt bekleyen bir çok soru vardır (9). Bunların başlıcalarını şu şekilde sıralamak olanaklıdır:

1. LKS'de nöbet yoksa tedavi için antiepileptik vermeli miyiz? Bu açıdan yeni antiepileptikler gelecek vaat ediyor mu? Başka ne tip yeni tedaviler geliştirilebilir?
2. Epilepsi-EEG ve dil bozukluğu arasındaki ilişki nedir?
3. LKS olguları dikkatli değerlendirildiğinde otistik davranış özellikleri göstermektedirler; otistiklerde görülen regresyon ile LKS arasındaki ilişki nedir?
4. İnfantil spazm, Lennox-Gastaut gibi epileptik ensefalopatilerde de EEG anormalliği, dil ve davranış bozuklukları oluşuyor. Landau-Kleffner'in bu sendromlarla ilişkisi nedir?
5. LKS olgularında steroid tedavisinin başarılı sonuçlar vermesi oto-immün bir patogenezi düşündürmektedir. Bu görüşe destek veya karşıt olacak başka neler bulabiliriz? Oto-immün mekanizmaların LKS'deki patogenetik rolü nedir?

## KAYNAKLAR

1. Landau WM, Kleffner FR: Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology* 1957; 7:523
2. Beaumanoir Anne: The Landau-Kleffner syndrome. In Roger J, Bureau M, Dravet C, et al (eds) *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence* (2nd ed) 1992 John Libbey. London 1992; 234-243
3. Marien P, Saerens J, Verslegers W, Borggreve F, De-deyn PP: Some controversies about type and nature of aphasic symptomatology in Landau-Kleffner's syndrome: a case study. *Acta Neurol Belg* 1993; 93(4):183-203
4. Van Hout AV: Acquired aphasias in children. In: Segalowitz SJ and Rapin I. *Handbook of Neuropsychology*, Elsevier Amsterdam 1992; 139-163
5. Rapin I, Allen DA, Dunn MA: Developmental language disorders. In: Segalowitz SJ and Rapin I. *Handbook of Neuropsychology*, Elsevier, Amsterdam 1992; 111-139
6. Koeda T, Kohno Y: Non-verbal auditory agnosia with EEG abnormalities and epilepsy: an unusual case of Landau-Kleffner syndrome. *No to hattatsu* 1992; 24:262-267 (medline)
7. Paquier PF, Van Dongen HR, Loonen MCB: The Landau-Kleffner Syndrome or acquired aphasia with convulsive disorder: long-term follow-up of six children and a review of the recent literature. *Archives of Neurology* 1992; 49:354-360
8. Wannag E: The Landau-Kleffner Syndrome. In: Sillanpaa, Svein I, Johannessen, Blennow G, Dam M (eds) *Paediatric Epilepsy* Wighson biomedical publishing ltd 1990; 123
9. Rapin I: Unpublished Concatenations. *Epilepsy, VAA, Autism* September 26, 1991 seminar in neurophysiology.
10. Cole AJ, Anderman F, Taylor L, Olivier A, et al: The Landau-Kleffner syndrome of acquired epileptic aphasia: unusual clinical outcome, surgical experience and absence of encephalitis. *Neurology* 1988; 38:31-8
11. Peekery CJ, Parr-Y-Fielder B, Hopkins IJ: Landau-Kleffner syndrome: six patients including discordant monozygotic twins. *Pediatr Neurol* 1993; 9:49-53
12. Pascual CI: Nicardipine in the treatment of acquired aphasia and epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32:930
13. De-volder AG, Michel C, Thauvoy C, et al: Brain glucose utilization in acquired childhood aphasia associated with a sylvian arachnoid cyst: recovery after shunting as demonstrated by PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:296-300
14. Perniola T, Margari L, Buttiglione M, Andreola C, Simone IL, Santostasi R: A case of Landau-Kleffner syndrome secondary to inflammatory demyelinating disease. *Epilepsia* 1993; 34:551
15. Nas R, Heier L, Walker R: Landau-Kleffner syndrome: temporal lobe tumor resection results in good outcome. *Pediatr Neurol* 1993; 9:303-5
16. Paetau R, Kajola M, Korkman M, et al: Landau-Kleffner syndrome: epileptic activity in the auditory cortex. *Neuroreport* 1991; 21:201-4
17. Deonna TW, Roulet E: Epilepsy and Language Disorder. In: Fukuyama Y, Kamoshita S, Ohtsuka C, Suzuki Y (eds) *Modern Perspectives of Child Neurology*. The Japanese Society of Child Neurology 1990; 259
18. Bishop DVM: Age of onset and outcome in acquired aphasia with convulsive disorder (Landau-Kleffner syndrome). *Developmental Medicine and Child Neurology* 1985; 27:705-712
19. Van Drogen HR, Meulstee J: Blauw-van Mourik M, van Harskamp F: Landau-Kleffner Syndrome: A case study with a fourteen year follow-up. *Eur Neurol* 1989; 29:109-114
20. Deonna TH, Peter CI, Ziegler AL: Adult follow-up of the acquired aphasia-epilepsy syndrome in childhood. Report of 7 cases. *Neuropediatric* 1989; 20:132-138
21. Appleton R, Hughes A, Beirne M, Acomb B: Vigabatrin in the Landau-Kleffner syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35:57-9
22. Lerman P, Lerman-Sagie T, Kivity S: Effect of early corticosteroid therapy for Landau-Kleffner syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1991; 257-266