

SÍNDROME DE LANDAU-KLEFFNER E REGRESSÃO AUTÍSTICA

A importância do diagnóstico diferencial

Karla M.N. Ribeiro¹, Francisco B. Assumpção Jr.², Kelte D.R. Valente³

RESUMO - Algumas doenças neurológicas podem apresentar sinais e sintomas psiquiátricos, portanto a exploração do diagnóstico etiológico é crucial. O objetivo deste estudo é relatar o caso de um paciente com um distúrbio neurológico, diagnosticado durante internação psiquiátrica. Um menino com desenvolvimento neuropsicomotor normal até 3 anos, quando começou a apresentar crises epiléticas, seguidas por distúrbio de comportamento e deterioração da linguagem. Durante o acompanhamento neurológico, o paciente foi encaminhado ao Departamento de Psiquiatria com a suspeita de autismo, regressão autística (RA). Durante internação, o diagnóstico de síndrome de Landau-Kleffner (SLK) foi estabelecido em bases clínicas e eletrencefalográficas. A SLK é caracterizada por afasia adquirida, epilepsia, anormalidades eletrencefalográficas e distúrbios de comportamento, incluindo traços autísticos. A regressão da linguagem é observada na SLK e na RA. Enfatizamos as principais diferenças entre estas entidades, pois o diagnóstico errôneo adia a intervenção precoce e benefícios, como observado em nosso caso.

PALAVRAS-CHAVE: síndrome de Landau-Kleffner, regressão autística, alteração de comportamento, epilepsia, EEG.

Landau-Kleffner and autistic regression: the importance of differential diagnosis

ABSTRACT - Some neurological disorders may present psychiatric signs and symptoms, therefore the search for an etiological diagnosis is crucial. The aim of this study is to report the case of a patient with a neurological disorder, diagnosed during a psychiatric admission. A boy with normal neuropsychomotor development until the age of 3 years, started presenting epileptic seizures, followed by behavioral disorder and language deterioration. During neurologic follow-up, the patient was referred to the Psychiatry Department with a diagnosis of autism, in this case an autistic regression (AR). During his admission, diagnosis of Landau-Kleffner syndrome (LKS) was established on clinical and EEG grounds. LKS is characterized by acquired aphasia, epilepsy, EEG abnormalities and behavioral changes, including autistic traits. Language regression is observed LKS and AR. We stress the main differences between these two entities because misdiagnosis may postpone early intervention and consequent benefits, as observed in our case.

KEY WORDS: Landau-Kleffner syndrome, autistic regression, behavior disorder, epilepsy, EEG.

O diagnóstico diferencial em psiquiatria é importante, especialmente na infância. Nesta fase do desenvolvimento, o diagnóstico precoce pode influenciar consideravelmente o prognóstico. A diferenciação entre doenças neurológicas que podem mimetizar distúrbios psiquiátricos, e vice-versa, é crucial. É também necessário estar atento para o fato de que algumas doenças físicas apresentam sinais e sintomas psiquiátricos e, portanto, a procura por um diagnóstico etiológico é mandatório¹⁻³. Dentre os dis-

túrbios psiquiátricos, o autismo se encaixa neste modelo, uma vez que está associado a muitas doenças orgânicas com etiologias distintas, entre elas, doenças cromossômicas, distúrbios metabólicos, infecções congênitas, anóxia neonatal, lesões pré-natais, entre outros. Além disso, muitas crianças sem autismo apresentam distúrbios graves da linguagem, cognição, déficits de percepção em associação a outros distúrbios de comportamento, que compõem as doenças do espectro autístico⁴.

Serviço de Psiquiatria da Infância e da Adolescência (SEPIA) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas, São Paulo SP, Brasil (HC/FMUSP): ¹Médica Residente; ²Professor Livre Docente do Departamento de Psiquiatria da FMUSP, Diretor do SEPIA; ³Doutora em Neurologia, Assistente do Serviço de Eletrencefalografia do Instituto de Psiquiatria do HC/FMUSP.

Recebido 25 Fevereiro 2002. Aceito 29 Abril 2002.

Dr. Francisco B Assumpção Jr - Instituto de Psiquiatria HC/FMUSP - Av. Dr. Ovídio Pires de Campos s/n - 05403-010 São Paulo SP - Brasil.
E-mail: kmnribeiro@hotmail.com

A síndrome de Landau-Kleffner (SLK), de etiologia desconhecida, afeta crianças previamente normais e é concebida como uma síndrome epiléptica, caracterizando-se pela afasia adquirida, anormalidades eletrencefalográficas e epilepsia⁵. Há, nesta síndrome, alterações de comportamento que podem mimetizar o quadro autístico, em especial nos pacientes que apresentam regressão autística (RA), visto que, em ambas há comprometimento da linguagem e do comportamento.

O objetivo deste estudo é relatar o caso de uma criança com doença neurológica (SLK) diagnosticada como um distúrbio psiquiátrico (RA) e discutir as características clínicas e achados de exames complementares, que podem ser usadas para estabelecer um diagnóstico diferencial entre estas duas síndromes.

CASO

Menino de 6 anos, pardo, natural e procedente de São Paulo, estudante do Jardim II. Paciente nascido de parto normal, a termo, sem intercorrências durante a gestação ou parto. Apresentou desenvolvimento neuropsicomotor normal, sem déficits nas aquisições motoras e de linguagem (compreensão e expressão). Não demonstrava problemas afetivos com evidências de fácil sociabilização (sinais de apego, fazia amizades com facilidade, carinhoso, "sempre muito comunicativo"). Foi para escola com três anos, teve boa adaptação apesar de reclamação da família quanto ao seu comportamento: inquieto, agitado e não aceitava limites.

Aos três anos, começou a ter crises epilépticas que se caracterizavam por crises parciais complexas (perda de contato com o meio, olhar parado e fixo, hipotonia e sonolência no período pós-ictal), com ocorrência esporádica e dois episódios de crises parciais complexas com generalização secundária no início do quadro. Foi avaliado por neurologista que introduziu carbamazepina sem sucesso, substituída pouco tempo após por ácido valpróico (VPA), obtendo controle das crises com tal medicação, em dose adequada. Permaneceu livre de crises por três anos. Recentemente, o paciente apresentou crises parciais motoras com clonias envolvendo o hemisfério direito, controladas com o aumento da dose de VPA.

Um ano após o início da epilepsia, começou a apresentar alterações de comportamento importantes, caracterizadas por falta de atenção, dificuldade para dormir e agitação intensa. No ano seguinte, houve piora do quadro, passando a ficar agressivo e apresentar deterioração progressiva da linguagem. Inicialmente, começou a apresentar ecolalia, embora preservasse a conversação inalterada. Gradualmente, seu vocabulário diminuiu, passando a usar frases simples para expressar-se e finalmente parou de elaborar sentenças. Manteve apenas as frases ecolálicas e o cantarolar de algumas músicas. Nesta fase, não conseguia mais interagir com o interlocutor, demonstrando não compreender o que lhe era dito. Entretanto,

reconhecia o toque do telefone e músicas previamente aprendidas, embora não expressasse qualquer resposta verbal. Consequentemente, houve diminuição gradual do contacto e interação do paciente com pessoas do seu meio. Parou de brincar, ouvir histórias ou jogar e outras coisas que, anteriormente, gostava de fazer. Apresentava episódios em que ficava bastante inquieto, agressivo e quebrava objetos da sua casa.

No início do tratamento, foram prescritos vários psicotrópicos (periciazina, imipramina, clorpromazina, entre outros) para o tratamento da alteração de comportamento; no entanto houve piora da agitação psicomotora. Foi encaminhado para avaliação no Serviço de Psiquiatria Infantil do HC- FMUSP, em setembro de 2000, com suspeita de autismo.

No acompanhamento pela psiquiatria foi tentado novamente o uso da periciazina, sem qualquer modificação. Houve piora acentuada da agitação psicomotora, insônia, inapetência e heteroagressividade, sendo necessária a internação do paciente.

Durante a internação, manteve-se inquieto e insone; entretanto, preservava o afeto e o interesse pelo outro e integrava-se às brincadeiras propostas de maneira apropriada, apesar de não conseguir manter a atenção por muito tempo. Sua sociabilidade parecia comprometida muito mais pela alteração da linguagem do que por falta de interesse no contacto afetivo. Isto foi corroborado pela avaliação psicológica e fonoaudiológica. Na primeira, foi observado, através da aplicação da Escala de Maturidade Social de Vineland e observação lúdica, um desempenho social abaixo do esperado para a sua idade (QS=40), compatível com retardo mental moderado. A avaliação fonoaudiológica confirmou o déficit da linguagem, uma vez que o paciente não apresentou alterações significativas articulatórias ou relacionadas aos órgãos fono-articulatórios, mas demonstrou dificuldades na elaboração e programação da linguagem, além de serem observadas vocalizações não contextualizadas.

A preservação da afetividade associada à ausência de estereotípias levaram-nos a descartar a hipótese sugerida de autismo. Por outro lado, os demais dados de anamnese, tais como, crises epilépticas, deterioração da linguagem e alteração do comportamento, conduziram-nos a suspeitar do diagnóstico de SLK.

Ao eletrencefalograma (EEG) observou-se atividade epileptiforme quase contínua nas regiões temporais média, com predomínio ora à esquerda e ora à direita. Durante o sono medicamentoso, notou-se atividade generalizada contínua caracterizada por complexos onda aguda onda lenta (2-2,5Hz) que desapareceram ao despertar (Fig 1). Na revisão de exames anteriores, observamos que o paciente apresentava paroxismos epileptiformes nos quadrantes posteriores, predominantemente à direita, que se intensificavam durante o sono em EEGs seriados desde o início da doença aos 3 anos, quando ainda não havia distúrbio da linguagem. Estes resultados confirmaram o diagnóstico de SLK. Para avaliar a presença de possível lesão estrutural, foram solici-

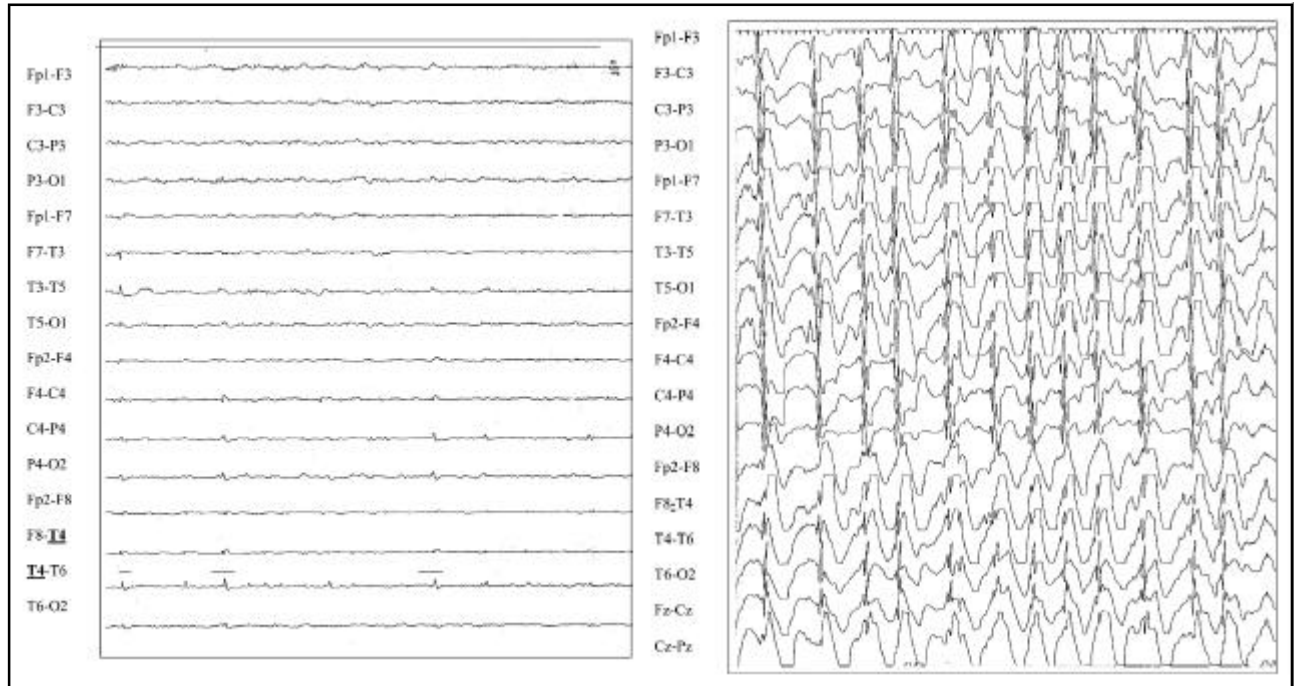


Fig 1. A. EEG na sonolência mostrando atividade epileptiforme no quadrante posterior direito B. EEG durante a fase II do sono. Notar a atividade epileptiforme generalizada caracterizada por complexos espícula onda lenta (2 a 2,5Hz) ativado pelo sono.

tados exames de neuroimagem estrutural (tomografia computadorizada -TC e ressonância magnética de crânio - RM) e funcional (tomografia computadorizada por emissão de fóton único- SPECT) com resultados normais.

Foi iniciado um dos tratamentos preconizados com corticoesteróides (prednisona 60 mg/dia). O paciente recebeu alta para acompanhamento ambulatorial, com melhora relativa do quadro comportamental e da linguagem. Voltou a cumprimentar as pessoas, cantar, fazer observações sobre filmes e desenhos animados, apesar de manter a ecolalia. Também voltou a brincar com bonecos de maneira criativa, melhorou a atenção, ficando menos inquieto e agitado e com diminuição da agressividade. Comunica-se através de frases simples e compreende ordens e comandos dados pelos familiares e examinadores, ainda apresenta dificuldade na elaboração de conversação dentro de contexto lógico. Encontra-se, atualmente, em uso de VPA (750 mg/dia), haloperidol (1 mg/dia) e prometazina (50 mg/dia).

DISCUSSÃO

A descrição original da SLK data de 1957, a partir do estudo de 6 crianças com afasia adquirida e crises epiléticas com alterações paroxísticas no EEG⁴. Atualmente, há aproximadamente 200 casos relatados.

Idade de início: Esta síndrome, geralmente, afeta pacientes previamente normais e a idade de início situa-se entre 4 e 7 anos⁵. É necessário um tempo maior de evolução para avaliar se o início um pouco mais precoce (3 anos), observado no nosso paciente, está relacionado a uma pior evolução, como descrito por Bishop⁶.

Características clínicas

- *Afasia/Agnosia auditiva verbal:* Os critérios diagnósticos da SLK são clínico-eletrógráficos. As manifestações clínicas podem variar desde uma disfasia adquirida relativamente pura até deterioração mais profunda da capacidade de comunicação social. A disfasia pode se instalar de maneira abrupta ou de forma mais progressiva, no transcorrer de dias ou semanas. As habilidades de comunicação não-verbais, habitualmente, se encontram preservadas, de maneira que a linguagem mediante sinais permite algum grau de interação⁷. Neste paciente, a perda da capacidade de comunicação foi gradual e houve, aparentemente, a evolução de um quadro de disfasia para a uma total afasia de compreensão que associada às alterações de comportamento levaram-no ao isolamento social, conduzindo à hipótese diagnóstica de RA. A preservação da afetividade foi uma característica marcante neste caso, que permitiu o diagnóstico diferencial da SLK com a RA, que será discutido de forma pormenorizada.

- *Epilepsia:* Na SLK, a epilepsia ocorre em 75-83% dos pacientes e raramente é grave⁸. As crises constituem a primeira manifestação em aproximadamente metade dos casos e costumam responder ao tratamento medicamentoso com anticonvulsivantes e raramente persistem após a adolescência. Na maioria dos pacientes, assim como no paciente relatado,

não se estabelece uma relação estreita entre a frequência das crises e o grau da disfasia, que pode ser grave na ausência das mesmas⁷.

Anormalidades eletrencefalográficas

Durante todo o acompanhamento realizado, assim como, na revisão de EEGs anteriores, o paciente apresentou paroxismos epileptiformes nas regiões temporais mediais. Durante o sono, observou-se a presença de complexo onda aguda onda lenta a 2-2.5Hz, com projeção generalizada, em surtos prolongados e, por vezes, ocupando mais de 75% do traçado. Notam-se, assim, como relatado por Beaumonoir⁸ e Deonna⁹, paroxismos epileptiformes com morfologia similar porém com topografias e ocorrências variáveis segundo o estado de vigília e sono. Durante a vigília, houve, assim como relatado pela literatura, predomínio destes paroxismos nos quadrantes posteriores, sem reatividade à fotoestimulação intermitente. Durante o sono pudemos observar um aumento da ocorrência destes paroxismos, que se tornam quase contínuos, e a presença de paroxismos com projeção generalizada. Não foram obtidos registros em sono REM.

A relação entre essas alterações e a alteração de linguagem é muito discutida. As duas principais hipóteses são de que as descargas e a disfasia são fenômenos de uma única causa de base ou que a disfasia é uma consequência direta de descargas focais. Em revisão da condição, Deonna⁹ citou a ausência de patologia estrutural na maioria dos casos e melhora com tratamento anticonvulsivante em favor da última explicação.

Estudos de neuroimagem

Em concordância com o relatado por Deonna⁹, este paciente não apresentou alterações à neuroimagem estrutural, realizada com cortes finos para as regiões temporais e beneficiou-se da terapia com corticoesteróides.

Estudos funcionais, tais como tomografia por emissão de pósitron (PET) e tomografia por emissão de fóton único (SPECT) têm mostrado alterações funcionais (hipoperfusão) nos lobos temporais, sobrepondo-se à região preferencial das descargas epileptiformes ao EEG^{10,11}. O estudo com SPECT interictal não revelou as alterações observadas; deve-se, entretanto, ressaltar que este exame foi realizado após sedação do paciente com anestésico, o que pode ter resultado em um falso-negativo¹⁰.

Alterações de comportamento e diagnóstico diferencial

Evidências, cada vez mais fortes, mostram que nem todas as crianças com afasia epiléptica adquirida desenvolvem o mesmo quadro clínico, eletrofisiológico e evolutivo, e parece provável que haja diferentes subgrupos dentro da síndrome⁷. As alterações de comportamento são vistas com frequência e os sintomas autísticos são muito frequentes e em alguns pacientes podem dominar o quadro^{12,13}. No caso estudado, estes contribuíram para o erro diagnóstico.

Dentre as alterações mais frequentemente observadas na SLK, temos: (I) *sinomas de déficit de atenção e hiperatividade* - quase universais, em alguns casos são episódicos, mas podem ser graves e comprometerem a interação do paciente com o ambiente; (II) *alterações comportamentais características do autismo* - comprometimento da interação social, prejuízo na comunicação, repertório de atividades repetitivo e restrito; (III) *alterações do sono* - crianças agitadas, que não conseguem ter um sono tranquilo, que demoram a dormir e podem acordar muito cedo; (IV) *agressividade* - comum nas crianças mais comprometidas; combinada com a hiperatividade pode produzir "episódios maníacos", durante os quais a criança pode se tornar um perigo real para ela mesma e para os outros e (V) *apatia e regressão global* - a deterioração da linguagem e comprometimento das interações sociais podem levar a criança a uma regressão de suas capacidades e um estado de extrema apatia que, frequentemente, se alterna com períodos de comportamento hiperativo¹⁴.

As alterações do comportamento podem estar presentes como primeiros sintomas da SLK, antes que o déficit de linguagem seja aparente ou serem decorrentes da frustração que se associa a este. Neste caso, a hipótese de RA pode ser aventada. As crianças com RA e paroxismos epileptiformes têm sido comparadas às com SLK. Entretanto, existem muitas diferenças entre as crianças com RA e a SLK, dentre elas¹⁵: (I) *idade de regressão da linguagem*: a idade média de regressão da linguagem na RA é aos 21 meses e mais de 90% dos pacientes com autismo que sofrem regressão, a apresentam antes dos 3 anos de vida. Na SLK, a regressão tem início aproximadamente dos 4 aos 7 anos, ou seja, mais tardiamente do que na RA. Logo, enquanto na RA há a perda de apenas poucas palavras ou frases simples, previamente adquiridas, na SLK há perda de vocabulário maior e mais complexo, assim como do uso da linguagem para a comunicação; (II) *perfil comportamental*: todas as crianças com autismo, por defini-

ção, apresentam padrão de comportamento caracterizado por funcionamento anormal nas áreas de interação social, comunicação e comportamento restrito e repetitivo. Há uma apreciação inadequada de indicadores sócio-emocionais, com uma falta de respostas para as emoções das outras pessoas e/ou falta de modulação do comportamento, de acordo com o contexto social. Essas crianças com RA apresentam padrões de comportamento, interesses e atividades restritos, repetitivos e estereotipados (CID-10)¹⁶. Na SLK, a linguagem é primordialmente comprometida e a alteração do comportamento usualmente não inclui déficits sociais. Os comportamentos repetitivos podem ocorrer, mas não são tão frequentes e (III) *alterações eletrencefalográficas*: no autismo, a atividade epileptiforme associada com a regressão da linguagem é caracterizada predominantemente por paroxismos centrotemporais, que podem ser pouco frequentes. Na SLK, de um modo geral, os paroxismos são frequentes e com projeção na região temporal, predominantemente médio-posterior¹⁵.

O prognóstico na SLK é variável e não há tratamento específico. O uso de corticosteróides é considerado benéfico por alguns autores^{17, 18}. Mais recentemente, tem sido sugerido o tratamento cirúrgico, através da transecção múltipla subpial¹⁹⁻²¹. Em geral, a recuperação total da disfasia não é comum²² e dificuldades variáveis persistem na comunicação verbal na maioria dos casos. A diferenciação entre estas síndromes é importante, dada a implicação de estratégias distintas de abordagem terapêutica e frente à possibilidade de que o tratamento com medicação anti-epiléptica possa ser importante na recuperação do distúrbio de linguagem instalado na SLK.

Concluindo, pode ser difícil distinguir casos da SLK de outros transtornos onde existe uma história de regressão e, especialmente, de casos de autismo diagnosticados tardiamente. Entretanto, nos casos clássicos de SLK o desejo de se comunicar é mantido e a criança é socialmente responsiva com habilidades não-verbais preservadas²³, o que pôde ser observado no caso relatado. Como os problemas de comportamento podem ser marcantes, o diagnóstico pode ser adiado, dificultando uma intervenção precoce e um maior benefício para o paciente.

REFERÊNCIAS

- Hirata ES, Ferreira MP. Transtornos mentais orgânicos agudos e crônicos. In Neto MRL, Motta T, Wang Y, Elkis H. *Psiquiatria básica*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1995:67-92.
- Williams DT, Pleak RR, Henesian H. Transtornos neurológicos. In: Lewis M (ed). *Tratado de Psiquiatria da infância e adolescência*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1995:642-659.
- Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. *Compêndio de psiquiatria, ciências do comportamento e psiquiatria clínica*. 7.Ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997:324-359.
- Reiss AL, Feinstein C, Rosenbaum KN, Borengasser-Carusio, MA, Goldsmith BM. Autism associated with Williams syndrome. *J Pediatr* 1985;106:247-249.
- Aicardi J. *Epilepsy in children*. 2.Ed., New York: Raven Press, 1994.
- Bishop DVM. Age of onset and outcome in acquired aphasia with convulsive disorder (Landau-Kleffner). *Dev Med Child Neurol* 1985;27:705-712.
- Aicardi J. El síndrome de Landau-Kleffner. *Rev Neurol* 1999;29:380-385.
- Beaumanior A. The Landau-Kleffner syndrome. In Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P (eds.) *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2.Ed. London: John Libbey & Company, 1992:231-243.
- Deonna TW. Acquired epileptiform aphasia in children (Landau-Kleffner syndrome). *J Clin Neurophysiol* 1991;8:288-298.
- Guerreiro MM, Camargo EE, Kato M, et al. Brain single photon emission computed tomography imaging in Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia* 1996;37:60-67.
- O'Tuama LA, Urion DK, Janicek MJ, Treves ST, et al. Regional cerebral perfusion in Landau-Kleffner syndrome and related childhood aphasias. *J Nucl Med* 1992;33:1758-1765.
- Yasuhara A, Yoshida H, Hatanaka T, et al. Epilepsy with continuous spike-waves during slow sleep and its treatment. *Epilepsia* 1991;32:59-62.
- Beaumanior A, Bureau M, Deonna T, Mira L, Tassinari CA (eds.) *Continuous spikes and waves during slow sleep electrical status epilepticus*. London: John Libbey, 1995.
- Neville B, Burch V, Cass H, Lees J. Behavioral aspects of Landau-Kleffner syndrome. In Gilberg C, O'Brien G (eds.) *Developmental disability and behavior*. London: Cambridge Univ 2000:56-63.
- Tuchmann R. Treatment of seizure disorders and EEG abnormalities in children with autism spectrum disorders. *J Autism Develop Disord* 2000;30:485-489.
- Organização Mundial de Saúde - Classificação de transtornos mentais e de comportamento. descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre:Artes Médicas, 1993.
- Lerman P, Lerman-Sagie T, Kivity S. Effect of early corticosteroid therapy for Landau-Kleffner syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1991;33:257-266.
- Marescaux C, Hirsh E, Finck, S, et al. Landau-Kleffner syndrome: a pharmacologic study of five cases. *Epilepsia* 1990; 31:768.
- Morrell F, Whisler WW, Smith MC, et al. Landau-Kleffner syndrome: treatment with subpial intracortical transection. *Brain* 1995;118:1529-1546.
- Morrell F, Whisler WW, Smith MC, et al. Landau-Kleffner syndrome: treatment with multiple subpial transection. *Epilepsia* 1989;30:693.
- Morrell F, Whisler WW, Smith MC, et al. Clinical outcome in Landau-Kleffner syndrome treated by multiple subpial transection. *Epilepsia* 1992;33 (suppl. 3):100.
- Aicardi J. Syndrome of acquired aphasia with seizure disorder (epileptic aphasia, Landau-Kleffner syndrome, verbal auditory agnosia with convulsive disorder). *Epilepsy in children*. 2.Ed. New York: Raven Press:207-216.
- Binnie C D, Boyd S. Clinical neurophysiology. In Rutter M, Taylor E, Hersov L, (eds.). *Child and adolescent psychiatry modern approaches*. 3.Ed., London: Blackwell Science, 1995.