
北京天坛医院 神经内科疑难病例 第2辑

周 衡 主编



北京大学医学出版社

北京天坛医院神经内科疑难病例

第 2 辑

主 编 周 衡

副主编 秦海强 刘 伟 牛松涛 王化冰

参编人员 (以姓名汉语拼音排序)

曹京波 (首都医科大学附属北京天坛医院)	王 琰 (首都医科大学附属北京天坛医院)
陈 彬 (首都医科大学附属北京天坛医院)	王 展 (首都医科大学附属北京天坛医院)
方建伟 (河北省承德市中心医院)	王桂红 (首都医科大学附属北京天坛医院)
龚浠平 (首都医科大学附属北京天坛医院)	王化冰 (首都医科大学附属北京天坛医院)
孔 辉 (河南宏力医院)	王立群 (兰州大学第二医院)
雷爱弟 (福建省厦门市第五医院)	王淑珍 (河北省张家口市解放军第 251 医院)
李 伟 (首都医科大学附属北京天坛医院)	王伊龙 (首都医科大学附属北京天坛医院)
李 轶 (首都医科大学附属北京天坛医院)	魏玉桢 (北京市垂杨柳医院)
李志梅 (首都医科大学附属北京天坛医院)	温 森 (首都医科大学附属北京天坛医院)
刘 伟 (兰州大学第二医院神经内科)	文永霞 (宁夏回族自治区第三人民医院)
马越涛 (首都医科大学附属北京天坛医院)	徐望舒 (首都医科大学附属北京天坛医院)
牛松涛 (首都医科大学附属北京天坛医院)	杨中华 (首都医科大学附属北京天坛医院)
彭皓均 (广州市中医药大学第一附属医院)	于春华 (山东省海阳市人民医院)
秦海强 (首都医科大学附属北京天坛医院)	张 娜 (河北省秦皇岛市昌黎县人民医院)
宋 田 (首都医科大学附属北京天坛医院)	张培培 (安徽省蒙城县第二人民医院)
宋新杰 (首都医科大学附属北京天坛医院)	张玉梅 (首都医科大学附属北京天坛医院)
唐鹤飞 (首都医科大学附属北京天坛医院)	周 衡 (首都医科大学附属北京天坛医院)
王 锐 (北京市隆福医院)	

指导专家 王拥军 (首都医科大学附属北京天坛医院)

赵性泉 (首都医科大学附属北京天坛医院)

张星虎 (首都医科大学附属北京天坛医院)

张在强 (首都医科大学附属北京

刘丽萍 (首都医科大学附属北京

孙益林 (中国医学科学院神经科

北京大学医学出版社

BEIJING Tiantan Yiyuan Shenjing Neike Yinan Bingli Di2ji

图书在版编目 (CIP) 数据

北京天坛医院神经内科疑难病例. 第2辑 / 周衡主编.

—北京: 北京大学医学出版社, 2016. 12

ISBN 978-7-5659-1499-7

I. ①北… II. ①周… III. ①神经系统疾病 - 疑难病 - 病例 IV. ①R741

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 261591 号

北京天坛医院神经内科疑难病例第2辑

主 编: 周 衡

出版发行: 北京大学医学出版社

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

电 话: 发行部 010-82802230; 图书邮购 010-82802495

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京佳信达欣艺术印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 靳新强 责任校对: 金彤文 责任印制: 李 啸

开 本: 787mm×1092mm 1/16 印张: 8 字数: 205 千字

版 次: 2016 年 12 月第 1 版 2016 年 12 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-1499-7

定 价: 35.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

前言

转眼之间,《北京天坛医院神经内科疑难病例》付梓已经整整两年了,记得在2014年底,我一边给参编的同仁们邮寄样书,一边和大家约定:继续努力,再编写第2册。直到今天,这个心愿终于完成了。

在这两年的时间里,许多神经病学界的朋友对这本书给予了积极的评价,大家一面对书中提到的病例进行了更加深入的讨论,一面又提供了许多有价值的新的病例。这些新病例正是《北京天坛医院疑难病例第2辑》的主要来源。于是,我们再次出发,整理近两年天坛医院神经内科各专业组的病例资源,对于其中具有临床指导意义的典型病例,再进行深入挖掘,力求得到完整的医疗信息,通过对这些病例诊疗过程的分析,为临床医生处理具体问题提供参考。我们固然不能要求每一位神经病学医生都能对疑难病例做出准确的诊断,但一个合格的医生,应该具有广阔的视野,不能把诊断思路仅局限在常见病和多发病上面。“除了常见病之外,还有没有别的可能?如果有这种可能,应该帮助患者进行哪些检查和治疗?”如果我们的工作能够帮助大家解决这两个问题,那就是本书最大的价值。

如前次一样,许多进修医生和在读研究生主动地投入到了这项工作,在检索文献、搜集影像和病理资料的过程中,天坛医院的相关科室都倾尽所能地支持着我们。

记得在编写这个书系的过程中,曾有朋友问过我:“写这本书对晋升有用吗?”我竟一时语塞,其实我也曾问过自己这个问题。在日复一日的医疗、教学和科研工作之外,大家还要挤时间完成书稿,究竟是为了什么呢?尽管有了一丝的迷惑,但为了当初的承诺,我们还是一点一点做了下去。慢慢地,我领悟到了其中的意义;我们编写这本书的目的,在于把天坛医院神经内科的故事记录下来,让人们记得,曾经有这样一群医生,他们承担着辛苦的工作,抵御着各种各样的诱惑,在医院里坚持了下来,在书桌旁坚持了下来,在讲台上坚持了下来。在一个个编写书稿的深夜,在一次次敲击键盘的时候,我仿佛回到了过去的时光,和曾经朝夕相处的同事们重逢,再次和他们一起在病房的走廊里、在阳光明媚的办公室里讨论病例,每到此时,我都有一种幸福的感觉。

天坛医院即将迁址,神经内科的精神会传承下去,我们一如既往,不忘初心,为了患者的福祉去不断迎接挑战。



2016年5月

目 录

第 1 章	Landau-Kleffner 综合征	1
第 2 章	原发性进行性失语	9
第 3 章	Ondine's curse 综合征	17
第 4 章	Nasu-Hakola 病	24
第 5 章	复发性多软骨炎	33
第 6 章	Lewis-Sumner 综合征	42
第 7 章	大动脉炎	51
第 8 章	脑腱黄瘤病	62
第 9 章	自身免疫性脑炎：Caspr 2 与 LGI1	74
第 10 章	Graves 病合并颈内动脉狭窄 / 闭塞	90
第 11 章	特发性肥厚性硬脑膜炎致脑静脉窦血栓形成	99
第 12 章	副蛋白血症相关周围神经病	112

第 1 章 Landau-Kleffner 综合征

病例 1

【主诉】

男，5 岁，发作性双上肢抽搐、愣神 10 个月，失语 5 个月

【现病史】

患者 10 个月前被摩托车撞伤头部，当时无头痛及呕吐，无头皮下血肿，外院头颅 CT 检查未见明显异常，未予特殊治疗。7 天后清晨 5 时睡眠中突然喉中发声，双眼上视，双上肢屈曲抽搐，持续 1min 自行缓解，并伴意识不清，无下肢抽搐，无排尿排便失禁，此后又发作 5 次，形式同前。并于白天玩耍时出现愣神，表现为停止手中动作，呼之不应，伴有点头，无跌倒发作，数秒钟后可以继续玩耍，每天发作数十次。当地医院诊断为“癫痫”，口服“卡马西平”，疗效不佳。7 个月前再次于当地医院就诊，头颅 MRI 检查未见异常，再次诊断为“癫痫”，给予丙戊酸钠口服后，双上肢抽搐缓解，但愣神、点头发作无好转。5 个月前开始出现口吃，重复性语言，呈进行性加重，3 个月前患者完全不能说话，他人呼唤无反应，但写字功能保留。3 个月前加用拉莫三嗪，愣神及点头发作减少，语言功能无恢复，并出现性格改变，表现为脾气暴躁、易激惹、遂来我院就诊，门诊以“癫痫”收入院。

【既往史、个人史及家族史】

第一胎，足月顺产，否认高热惊厥史，自幼精神、运动发育正常。

【神经系统专科查体】

精神智能状态：意识清楚，查体不合作，完全性混合性失语。时间、空间定向力、计算力正常，理解判断力、近记忆力检查均无法完成，情感反应迟钝。

脑神经

I：未查。

II：双眼视力、视野检查不能完成，眼底视盘边界清楚。

III、IV、VI：上眼睑无下垂，双侧瞳孔等大等圆，直径为 3mm，直接间接对光反射灵敏，眼动充分，未引出眼震。

V：双侧面部针刺觉对称，双侧角膜反射灵敏，下颌反射未引出。

VII：面纹对称，闭目有力。

VIII：双耳听力检查不能完成。

IX、X：腭垂（悬雍垂）居中，双侧软腭抬举力正常对称，咽反射存在。

XI：转颈、耸肩对称有力。

XII：伸舌居中，无舌肌萎缩、纤颤。

运动系统：肌肉容积正常，四肢肌张力适中，四肢肌力 5 级。

共济运动：双侧指鼻、轮替、跟膝胫实验不能完成，Romberg 征检查不能完成。

步态：大致正常。

反射：四肢腱反射正常，病理反射未引出。

感觉系统：深浅感觉、皮质感觉检查不能完成。
脑膜刺激征：阴性。

【辅助检查】

1. 长程脑电监测

以双额、额中央、前额为主全导联反复出现尖波、棘波、尖慢、棘慢综合波。睡眠中3Hz左右棘慢综合波短至中程全导联爆发（图 1-1）。

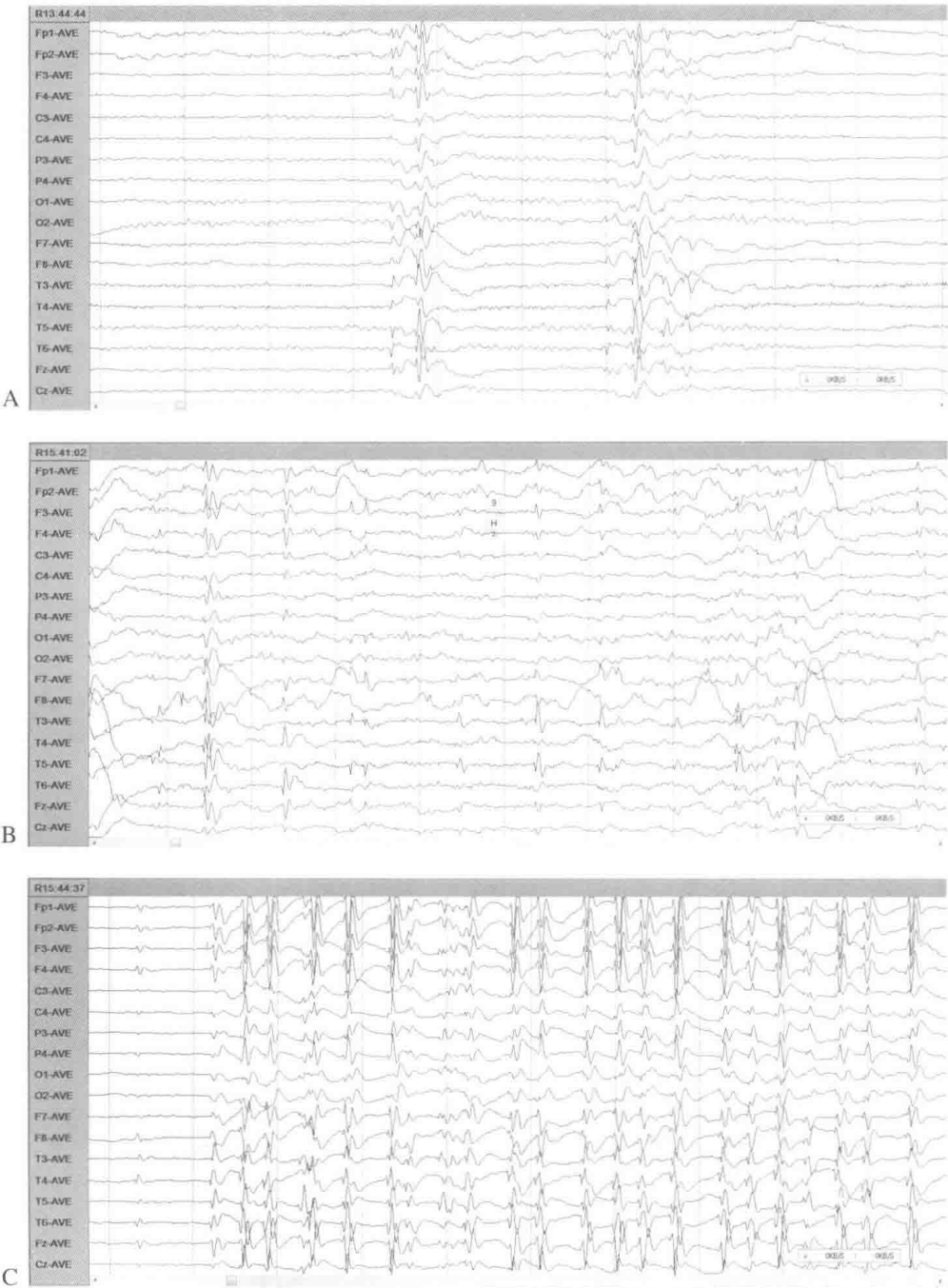


图 1-1 长程脑电监测 A:清醒期; B:思睡期; C:睡眠期,以双额、额中央、前额为主全导联反复出现尖波、棘波、尖慢、棘慢综合波。睡眠中,3Hz左右棘慢综合波短至中程全导联爆发

2. 头颅磁共振成像检查

未见异常。

3. 听力检查及听觉诱发电位

均未见异常。

【诊疗经过】

患者癫痫发作病史明确，脑电图亦支持癫痫诊断。在寻找癫痫病因的过程中，患者的语言功能障碍及继发的性格改变强烈提示获得性癫痫性失语即 Landau-Kleffner syndrome 的可能性，鉴于本病对于激素治疗可能出现较好的效果，在排除其他常见的癫痫病因及激素应用禁忌证之后，给予患者甲基泼尼松龙（radiosone）治疗。具体方法甲基泼尼松龙 20mg/（kg·d）连用 3 天，停 4 天，再行下一疗程，共进行 3 个疗程，随后改为泼尼松 2mg/（kg·d）口服治疗，连续 4w，逐渐减量，总疗程 8 个月。治疗 6 个月时，患者癫痫发作完全控制，语言功能开始改善，6 个月时失语完全恢复，EEG 癫痫样放电消失，治疗 8 个月后停药，随访至今，语言功能正常。

【讨论】

1957 年 Landau 和 Kleffner 首先描述了一组以获得性失语和颞区癫痫放电为特征的癫痫综合征，即 Landau-Kleffner syndrome。该病发生于正常儿童，起病年龄 2 ~ 13 岁，男女之比为 2 : 1。LKS 是一组相对少见的与年龄相关的癫痫综合征，又称获得性癫痫性失语（acquired epileptic aphasia），占儿童癫痫的 0.2%。主要表现为获得性失语（acquired aphasia）、脑电图（electroencephalogram, EEG）癫痫样放电和癫痫发作（epileptic attack），可伴有精神行为异常（mental and behavioural disorders）。

Landau-Kleffner 综合征的临床特点为获得性失语、癫痫发作和脑电图颞区异常放电，失语多为言语听觉失认，患儿听力正常，但失去言语理解能力，表现为缄默，失语可持续 2 周至数年，部分患儿可为终生语言障碍。大部分患儿有癫痫发作，常于 15 岁前缓解，抗癫痫药可控制癫痫发作，但对于失语无明显治疗效果，肾上腺皮质激素可明显改善语言功能。

1. 病因及发病机制

LKS 病因不清楚，推测可能与免疫、脑功能失调、遗传、代谢等因素有关，但均未得到证实。

（1）自身免疫

部分 LKS 患儿出现对髓鞘碱性蛋白自身免疫反应，部分患儿脑脊液 IgG、IgM 和细胞因子水平明显增高，血清中抗核抗体阳性等。一些传染性疾病治愈后可出现 LKS。部分患儿颈动脉造影检查示颈动脉分支的孤立性动脉炎。应用激素、免疫球蛋白治疗对部分患者有效，说明免疫因素应该是该病发病机制的一部分，但也有部分患儿对激素及免疫球蛋白治疗不敏感。

（2）脑功能失调

Landau 和 Kleffner 提出失语可能是由于脑部语言区神经元持续放电，从而影响其功能。在 LKS 进展过程中，语言联络通路被异常放电所阻滞，不能执行正常的生理功能。脑电图（EEG）异常和失语二者之间有一定的因果关系，即累及语言中枢或联合皮质的长时间持续放电可对发音期的脑神经元回路的建立和修饰过程造成损伤或中断，从而导致语言功能障碍。

（3）遗传因素

曾有报道 LKS 患儿有癫痫家族史，已有双卵双胎患 LKS 的病例报告，因此人们认为基

因易患性是发病机制的一部分。最近有研究指出，在 LKS 患者中发现 SRPX2 基因和 ELP4 基因突变。2014 年，Judith 等报道在一位 LKS 患者发现了 GRIN2A 基因突变，这一突变导致 518 位点精氨酸与组氨酸易位。另外还有一些人群有基因学改变，但处于亚临床状态。因此遗传因素在 LKS 发病的作用有待于进一步研究，目前已经被列入本病候选基因的还包括 RELN, BSN, EPHB2 和 NID2 等。

(4) 代谢机制

2006 年有研究者发现 LKS 患儿的颞叶糖代谢降低，对其皮肤进行成纤维细胞培养，发现线粒体功能紊乱。研究发现呼吸链复合体 I 的缺乏可能是 LKS 的发病机制之一。生酮饮食治疗有效提示可能是由于线粒体功能紊乱导致糖的有氧代谢障碍，从而导致颞叶缺乏能量。而酮体提供能量，能够缓解癫痫的发作。近年来发现部分患儿仅对生酮饮食治疗敏感，进一步说明线粒体功能障碍可能是发病机制之一。

由此可见，LKS 的病因和发病机制目前并不完全清楚，可能是多种潜在病因共同作用的结果，还可能有其他原因，如感染、皮质畸形等。

2. 临床表现

多发生于 3 ~ 9 岁儿童，男性多于女性，发病前患儿生长发育正常，临床以失语、癫痫发作和 EEG 异常为特征。

(1) 获得性失语

失语的发展形式有三种：①突发失语，时轻时重。②临床逐渐出现失语，进展缓慢。③失语进行性进展，最终出现不可恢复的失语。临床上，失语主要表现为感觉性失语。患儿发病前语言发育正常，多数为亚急性起病，可因癫痫发作而突然加重，典型的失语为言语听觉失认，患儿听力正常，但失去言语理解能力，表现为缄默症，常因“耳聋”而就诊，也可表现为言语减少、口齿不清、口吃等。对非言语性声音仍有反应。可理解别人的手语，患儿失去口头语言表达能力，或仅能说些杂乱无章的语言，表现形式各式各样：如奇特语言、命名不能、复述困难、口吃样非流利语言等。部分患儿仍可用阅读和写的方式来交流。少数患儿有言语理解能力，但发音困难，可伴有大量流涎。个别患儿以感觉性失语为首发症状。失语可突然发生，也可逐渐发生，有缓解复发趋势，症状可持续 2 周至数年，如持续时间较长，发病年龄较小，很难恢复，常致终生语言障碍。

(2) 癫痫发作

以惊厥为首发症状者占 50%，病程中有癫痫发作者占 70% ~ 75%，部分患儿始终无癫痫发作，癫痫发作可发生于失语前后，或同时发生。发作形式包括复杂部分性发作、强直-阵挛性发作、失张力性发作，少见肌阵挛性发作。12% 的患者家族中有癫痫病史。癫痫多于睡眠中发作，Video-EEG 可发现眨眼等微小发作，各种发作多于 15 岁前经抗癫痫治疗或自行缓解。癫痫发作与失语的联系目前尚不明确，有学者认为失语可能是由位于颞叶某一部位的阵发性棘波或慢波引起癫痫发作的一种形式。

(3) 心理行为异常

患儿常有孤独症样表现或多动，包括激惹、烦躁、攻击性行为等异常，可能主要由语言交流障碍所致。

3. 辅助检查

(1) EEG

以颞区为著的癫痫样放电并出现睡眠期泛化是诊断 LKS 的另一必要条件，其中 70% 的

患儿出现癫痫临床发作，30% 的患儿仅表现为 EEG 异常，而无临床发作。EEG 表现为背景节律正常，清醒时可见双侧或单侧中央、颞区棘波或棘慢波发放。应用特殊药物或记录脑电图 3h 以上，可能观察到慢波睡眠中双侧或单侧重复出现高波幅的棘波或 1 ~ 3Hz 的棘波，多位于颞叶或颞顶交界区。睡眠期间出现阵发性放电，特别是刚开始睡眠的时候，所有病例均会出现睡眠中持续性棘慢波活动，在快速眼动睡眠中，棘波消失。Robinson 等对 18 例 LKS 患儿进行了平均 67 个月的观察，发现 ESES 持续时间与语言功能改变明显相关，3 例言语功能恢复正常者 ESES 持续时间均未超过 36 个月，而超过 36 个月者言语功能都不能恢复到正常水平。

(2) 脑磁图

脑磁图在诊断及术前定位方面有一定价值。研究表明，近 80% 的 LKS 患者可以发现脑磁图异常。脑磁图能辨别出异常电流的原发放电点与继发放电点之间非常短暂的时间差，便于找出原发病灶，为软膜下横切术的成功实施提供帮助。有研究发现，大部分患儿的棘波发放起始点位于靠近听觉皮质的大脑外侧裂，脑磁图在对大脑外侧裂的电流变化比脑电图更加敏感。因此脑磁图在定位诊断中比脑电图更加精确。

(3) 影像学检查

多数 LKS 患者头部 MRI 检查正常。亦有研究显示双侧颞叶体积减小，但尚不明确这是 LKS 的原因抑或结果；另有报道发现外侧裂区的多小脑回畸形。多项研究利用正电子发射计算机断层显像 (positron emission tomography, PET) 观察 LKS 患者，发现大脑颞区葡萄糖代谢异常，在同一患者疾病的活动期出现葡萄糖高代谢，而在恢复期代谢降低；亦有研究显示 LKS 患儿脑电图出现慢波睡眠期持续棘慢波 (continuous spikes and waves during sleep, CSWS) 时，其左侧颞区出现葡萄糖高代谢，CSWS 缓解期消失。

(4) 耳科听力学及听觉诱发电位检查

LKS 患儿耳科听力学及听觉诱发电位检查正常。

4. 诊断及鉴别诊断

早期诊断、早期治疗可改善预后，诊治延误可致语言功能持久损害。获得性失语和睡眠期泛化的颞区放电是诊断 LKS 的两个必备的条件。诊断依据为临床表现和辅助检查的特点：即 3 ~ 9 岁儿童出现言语听觉失认，EEG 示颞区棘波或棘慢波发放，可在睡眠期有癫痫发作，影像学检查无脑结构异常，同时应与下列疾病相鉴别。

(1) 聋哑症

部分患儿因缄默而就诊，易误诊为聋哑症，且长期按聋哑症治疗，导致不良后果，故应重视与其鉴别。听力检查、听觉诱发电位检查，EEG 检查可帮助鉴别。

(2) 孤独症

孤独症多于 3 岁以前出现症状，社会交往能力有缺陷，沟通和交流障碍，兴趣局限，行为方式异常，出现言语和非言语方面的损害，EEG 多为广泛性非特异性异常，如慢波增多，部分可出现棘波，而 LKS 则因言语功能受损而出现交往困难。

(3) 儿童良性癫痫伴中央颞区棘波

二者均为年龄依赖性疾病，影像学检查均无明显结构异常，儿童良性癫痫伴中央颞区棘波为小儿癫痫中最常见的一种类型，其发作多与睡眠有关，发作时常表现为口咽部感觉异常，舌强直收缩，喉头异常发声，流涎，同侧面部可抽动，不能言语，但患儿无明显行为及心理缺陷，无持续的获得性失语。

本病的鉴别诊断应关注以下几点：① LKS 的失语特征为获得性听觉失认，而非听力异常，听觉诱发电位及听力检查正常。② LKS 的智力除语言相关智商外均正常。③ 与各种精神心理疾病不同，LKS 的心理及行为障碍与失语密切相关，虽然存在语言交往的困难及行为异常，但仍能以其他方式接触环境。④ 特征性的脑电图表现及转归与上述疾病有明显不同。

5. 治疗

(1) 抗癫痫药物

本组药物应慎重使用，它对于失语效果不明显。卡马西平、苯巴比妥、苯妥英钠对于 LKS 效果欠佳，有时会加重临床症状，而安定类、丙戊酸钠、乙琥胺可控制癫痫发作。

(2) 肾上腺皮质激素

目前，激素被认为是 LKS 最有效的治疗手段，并认为早期激素治疗有利于改善预后。LKS 诊断一旦成立，应立即给予大剂量激素治疗，主张早期、足量、缓慢减量、长期维持治疗。激素治疗时间过短或过早停药，易导致该病复发，但停用激素后症状复发的患儿重新使用激素仍然有效。多数患儿应用肾上腺皮质激素可明显改善语言功能。泼尼松 $1 \sim 3 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 持续应用数月，EEG 正常并语言功能改善即可缓慢减量，疗程一般为 $12 \sim 24$ 个月。或者泼尼松第 1 个月 $5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，第 2 个月 $4 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，第 3 个月 $3 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，第 4 个月开始用量为 $2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，用 9 个月，第 13 个月以后缓慢减量。Tsuru 等报道改用大剂量甲基泼尼松龙冲击效果良好，推荐剂量 $20 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，连续 3 天为一个疗程，每隔 4 天重复一个疗程，共 3 个疗程，此后口服泼尼松 $2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 维持 1 个月，逐渐减停。激素疗程尚无定论，一般建议维持 $6 \sim 12$ 个月，停药过早容易导致复发，影响预后。激素治疗过程中应注意监测及预防可能的不良反应，如库欣综合征、继发感染、骨质疏松、精神症状等。

(3) 免疫球蛋白

治疗 LKS 以来，仅少数患儿对免疫球蛋白有良好反应。1999 年 Connolly 对 11 例 LKS 患者测定了 IgG 自身免疫性脑抗体，阳性率高达 45%，而正常对照组只有 2%，推测自身免疫反应可能在本病的发病中起了重要的作用，这也正是免疫球蛋白治疗的基础。李平甘等检测了 IVIG 冲击治疗前后外周血中各项免疫指标，结果显示：① T、B 淋巴细胞亚群重新分布：治疗前 $\text{CD}19^+$ 、 $\text{CD}20^+\text{B}$ 细胞百分率有不同程度的升高，予以 IVIG 后下降至正常范围，复发时其再度升高，予以相似处理后仍可降至正常。 $\text{CD}3$ 、 $\text{CD}19$ 分别代表了淋巴细胞中 T 和 B 两群， $\text{CD}3$ 代表总 T 细胞， $\text{CD}19$ 代表淋巴细胞中 B 群，既是总 B 细胞的特异抗原，又参与 B 细胞的活化和信号传导。 $\text{CD}20^+\text{B}$ 细胞是 B 淋巴细胞的一个亚群，是抗体产生活化前的状态，其显著增生、集合提示体内免疫功能亢进。 $\text{CD}4$ 、 $\text{CD}8$ 分别代表辅助性 T 细胞 ($\text{CD}4^+\text{T}$) 和杀伤性 T 细胞 ($\text{CD}8^+\text{CTL}$) 两大成熟亚群。本病例 IVIG 治疗后 $\text{CD}4^+\text{T}$ 细胞数减少，对 B 细胞的辅助功能减弱，导致 $\text{CD}19^+$ 、 $\text{CD}20^+\text{B}$ 细胞减少。这一免疫指标的改变正与临床症状改善相对应，说明免疫球蛋白能够有效全面抑制 T、B 淋巴细胞功能，通过改变 $\text{CD}4^+\text{T}$ 细胞功能亚群的分布抑制了 B 细胞的过度活化，减轻细胞免疫和体液免疫反应对神经的损伤，阻止了病情进展，从而促进了神经功能的恢复，临床表现为抽搐症状减轻。② 自然杀伤细胞 (NK) 重新分布： $\text{CD}16^+$ 及 $\text{CD}56^+\text{NK}$ 细胞百分率较治疗前有所降低，导致外周血自然杀伤细胞 (NK) 活性和抗体依赖细胞介导的细胞毒作用 (ADCC) 相应减弱，推测 IVIG 治疗的作用机制是控制 NK 内环境的稳定和使边缘池的 NK 进入外周循环池中。

近年有研究，前 5 天每天用免疫球蛋白 (IVIG) $400 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，以后每隔 3 周用药 $400 \text{ mg}/\text{kg}$ ，一直用到 25 周。用药期间无癫痫发作，但脑电图异常无明显改善。

(4) 手术治疗

1995 年, Frank Morrell 首先提出了针对 LKS 的外科治疗方法——多处软膜下横切术 (multiple subpial transaction, MTS), 这种手术的目的在于切断皮质癫痫灶及周围皮质内横向纤维以阻断异常发作的扩散。切断横向纤维传导的癫痫异常放电, 同时保护纵向纤维传导的皮质生理信号。在 Frank Morrell 的研究中, 患儿的获得性失语、听觉失认症等症状在术后均得到了改善。为了减低手术的风险, 术前对于病灶要尽可能地做到精确定位, 这就凸显了神经外科医生参与 LKS 治疗团队的必要性。

(5) 康复治疗

家长、老师和医生相互配合, 为患儿营造一个宽松的环境, 加强语言功能训练, 增强患儿战胜疾病的信心。坚持不懈的语言功能训练, 对于患儿语言功能的恢复, 提高生活质量有重要意义。同时要重视患儿的心理障碍, 部分患儿出现情绪异常、消沉、易激惹、有羞耻感, 也可出现多动、冲动、强迫行为, 因此要向家长传授有关该征的知识, 帮助其树立正确的认识, 正确教育患儿。对于部分药物治疗而语言功能恢复欠理想的患儿, 手语训练有可能改善其预后。研究表明手语训练不但可以部分地挽救患儿的沟通能力, 还可以通过语言网络系统改善其他语言构件的功能, 这种训练可以在病程的任何一个阶段开始, 患儿均可以受益。但手语训练的障碍在于家庭、社会及文化上的偏见, 这就需要医生和家长充分认识手语训练的重要性和可能带来的收益。

6. 预后

多数于 15 岁前停止癫痫发作, 但语言功能的恢复差别比较大, 可能与以下因素有一定的关系, 失语发生年龄较小者预后差, 全脑持续性棘慢复合波发放 (electrical status epilepticus in slow waves sleep, ESSES) 持续时间长者预后差, 癫痫发作较早控制者预后较好, 故早期诊治对该征有重要意义。

综上所述, LKS 是一组临床少见但诊断标准明确, 病因尚未明确的综合征。获得性失语、脑电图癫痫样放电和癫痫发作是其临床诊断的依据。癫痫发作的预后良好, 失语是影响患儿生活质量的主要因素。而语言功能的恢复在于及早识别本病并给予足疗程的激素治疗, 并辅以语言康复治疗可以改善患儿的语言功能, 提高生活质量。

(方建伟 李志梅 崔 韬)

延伸阅读

- [1] 蔡文仙, 舒志荣. Landau-Kleffner 综合征研究进展. 国外医学·儿科学分册, 2004, 31 (3): 149-151.
- [2] 李志梅, 崔韬. Landau-Kleffner 综合征六例. 脑与神经疾病杂志, 2015, 23 (3): 184-187.
- [3] 关静, 周水珍. 获得性癫痫性失语的研究进展. 国际儿科学杂志, 2011, 38 (2): 127-129.
- [4] Krdmer U, Nevo Y, Neufeld MY, et al. Epidemiology of epilepsy in childhood: A cohort of 440 consecutive patients. *Pediatr Neurol*, 1998, 18: 46-50.
- [5] Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on classification and terminology of the international league against epilepsies. *Epilepsia*, 1989, 30: 389-399.
- [6] Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology*, 1957, 7: 523-530.

- [7] Robinson RO, Baird G, Robinson G, et al. Landau-Kleffner syndrome: Course and correlates with outcome. *Dev Med Child Neurol*, 2001, 43 (4) : 243-247.
- [8] Paquier PF, van Dongen HR, Loonen CB. The Landau-Kleffner syndrome or acquired aphasia with convulsive disorder: Long-term follow-up of six children and a review of the recent literature. *Arch Neurol*, 1992, 49: 354-359.
- [9] Deonna TW, Peter CL, Ziegler A. Adult follow-up of the acquired aphasia epilepsy syndrome in childhood; report of seven cases. *Neuropediatrics*, 1989, 20: 132-138.
- [10] Stefanatos GA, Kinsbourne M, Wasserstein J. Acquired epileptiform aphasia: A dimensional view of Landau Kleffner syndrome and the relation to regressive spectrum autistic disorders. *Child Neuropsychol*, 2002, 8: 195-228.
- [11] Duran MH, Guimarães CA, Medeiros LL, et al. Landau-Kleffner syndrome: Long-term follow-up. *Brain Dev*, 2009, 31: 58-63.
- [12] Marescaux C, Hirsch E, Finck S, et al. Landau-Kleffner syndrome: A pharmacologic study of five cases. *Epilepsia*, 1990, 31: 768-777.
- [13] 刘爱华, 王玉平, 李莉萍. 获得性癫痫失语症 (附 7 例报告). *脑与神经疾病杂志*, 2008, 16: 303-305.
- [14] 李平甘, 杨炼红, 罗向阳. 免疫球蛋白对 Landau-Kleffner 综合征疗效分析 (附 1 例报道). *岭南急诊医学杂志*, 2008, 8 (13) : 257-259.
- [15] Cross JH, Neville BG. The surgical treatment of Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia*, 2009, 50 (Suppl 7) : S63-S67.
- [16] Lo HY, Ke DS, Chaou WT. Landau-Kleffner Syndrome: An Acquired Epileptic Aphasia. *Acta Neurol Taiwan*, 2015, 24 (1) : 34-35.
- [17] Deonna T, Prelaz-Girod AC, Mayor-Dubois C, et al. Sign language in Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia*, 2009, 50 (Suppl 7) : S77-S82.
- [18] Mascetti L, Foret A, Bonjean M, et al. Some facts about sleep relevant for Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia*, 2009, 50: 43-46.

第2章 原发性进行性失语

病例2

【主诉】

男，56岁，言语能力进行性下降3年。

【现病史】

患者于3年前开始不能说出日常生活用品的名称，并常以物体的功能或属性代替该物体，可从几个备选名称中选出正确的物体名称，发病时听理解能力基本正常。此后患者言语障碍进行性加重，听理解能力逐渐下降，语速基本正常，出现性格改变，如急躁、易怒等，记忆力无明显减退，已不能从事正常工作；日常生活中，可用书面文字表达自己的需要，可使用手势语及姿势语，生活可自理。患者曾就诊于多家医院，诊断为“老年性痴呆”，并口服安理申等药物治疗，病情无明显好转。

【既往史、个人史及家族史】

高中文化，发病前经商，无烟酒嗜好，余无特殊。

【神经系统专科查体】(通过书写进行交流)

精神智能状态：神志清楚，言语表达能力差，不能完全听懂他人的话，有一定程度的命名困难，定向力、计算力、记忆力基本正常。

脑神经

I：未查。

II：双眼视力、视野粗测正常，眼底视盘（视神经乳头）边界清楚。

III、IV、VI：上眼睑无下垂，眼球无外凸及内陷，双侧瞳孔等大等圆，直径为3mm，直接、间接对光反射灵敏，眼动充分，未引出眼震。

V：双侧面部针刺觉对称存在，双侧角膜反射灵敏。

VII：双侧面纹对称，鼻唇沟对称。

VIII：双耳听力粗测正常。

IX、X：腭垂居中，双侧软腭抬举力正常对称，咽反射对称存在。

XI：转颈、耸肩对称有力。

XII：伸舌居中，无舌肌萎缩、纤颤。

运动系统：肌肉容积正常，脑神经查体未见异常，四肢肌力5级，四肢肌张力对称适中。共济运动：快速轮替、指鼻、跟膝胫试验稳准。

步态：正常。

反射：四肢腱反射对称，病理反射未引出。

感觉系统：深浅感觉对称正常，复合感觉正常。

脑膜刺激征：阴性。

【辅助检查】

1. 神经心理学测试

(1) 失语症检查

患者自发谈话为流利型，口语表达中偶有语义错语和找词困难，当患者遇到需用动词来表达的情况时，不能准确地说出该词，但可用动作来表示，语调、语速正常。听理解障碍明显，短句子可理解，不能理解复杂的带有语法结构的句子；复述好；多数物品不能命名，常用物体的用途来代替，触觉提示无帮助；不能完成句子及反应性命名。与常见命名障碍不同的是，患者虽不能命名物体，但有时可书写出该物体的名称；阅读时可较好地完成句子的阅读理解及阅读指令，但书面单词与物品-画搭配完成较差；进行书写表达和听写时，部分动词写不出。“西部失语成套测验”评定结果为感觉性失语症，“波士顿诊断性失语评定量表”评定患者失语严重程度为3级。

(2) 认知心理学测验

在视觉词-图匹配测验中，动词与名词正确率分别为88%和100%；在图形写名测验中，动词和名词正确率分别为18%和53%；在口语阅读测验中，动词和名词正确率分别为47%和32%。经统计学分析，患者在视觉词-图匹配及口语阅读测验中，动、名词正确率比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，而在图形写名测验中的动、名词正确率比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)，提示患者存在动、名词认知分离现象，突出表现在命名障碍上。

(3) 记忆力检查

可顺利完成全部项目，临床记忆量表记忆商为111，临床记忆评级为中上等。

2. 神经影像学检查

(1) 普通磁共振成像

左侧颞叶及额叶轻度萎缩，以颞极为明显，表现为脑沟、脑裂增宽，皮质变薄，额、颞角增大。

(2) 功能磁共振成像

左侧颞叶及额叶表现为低代谢、低灌注状态。

【诊疗经过】

患者中年男性，以进展性语言功能障碍为主诉，曾于外院诊断为“老年性痴呆”，通过询问病史、详细的神经系统查体及语言学功能检查，我们发现患者存在以下不同于一般“老年性痴呆”的特点：

① 患者存在找词困难、命名障碍及词语理解障碍，但可进行文字交流；② 患者记忆力检查结果评级中上等，无记忆力减退表现；③ 患者仍可完成下棋、钓鱼等起病前较复杂的日常活动。由此可见，患者的高级皮质功能减退主要局限于与语言功能相关的区域而记忆功能相对保留。由此，我们提出了原发性进行性失语的诊断。

根据2001年Mesulam提出的原发性进行性失语(primary progressive aphasia, PPA)诊断标准：① 隐袭性起病，逐渐进展，神经心理学测试主要表现为找词困难、命名障碍或词语理解障碍；② 发病2年内只出现与语言障碍相关的日常生活问题；③ 发病前语言功能正常；④ 病史、日常生活能力检查或神经心理检查显示，起病2年内无明显淡漠、脱抑制、近事遗忘、视空间功能障碍、视觉辨认缺陷或感觉运动功能障碍；⑤ 起病初2年内可有失算、观念运用性失用，可有轻度结构性障碍和持续症，但视空间功能障碍及脱抑制不影响日常生活活动；⑥ 其他认知功能可在发病2年后出现障碍，在整个病程中语言功能障碍最突出且进展最

快；⑦影像学检查无脑卒中及脑肿瘤等特殊病因。

本例患者于3年前，以不能说出日常生活用品的名称起病，可用物体的用途或特性代替该物体，可书写出物体的名称；病情进展缓慢，2年后出现找词困难，不能理解某些复杂的句子，可进行文字交流，可从事日常生活活动，人格完整，对自己的言语功能障碍有自知力，近1年来出现易怒、烦躁等情绪变化，影像学显示左侧额叶、颞叶萎缩，表现为低代谢、低灌注，均符合PPA的诊断。

PPA的诊断主要根据临床并排除其他疾病。严格的神经心理测验有助于PPA的诊断，但也具有一定的局限性。患者不相关的言语及不能完全理解检查者的问话，很可能被误诊为痴呆。本例患者为感觉性失语，在外院治疗时，曾被诊断为“老年性痴呆”，治疗近1年后，言语能力仍进行性下降。这提示我们在诊断痴呆时，应考虑到PPA的可能性。

【讨论】

PPA是由中枢神经系统变性疾病导致的一组临床症候群，这一概念最早由Pick和Sérierx在19世纪80年代提出，并由Mesulam于1982年进行了系统详尽的报道。

PPA起病隐匿，多于50~70岁之前起病，无明确性别差异。其临床特征为早期出现显著的语言障碍并呈慢性进行性损害，口语和书面词汇产出障碍出现较早，突出表现为逐渐加重的语言生成、命名、语句组织或词语理解障碍。疾病早期除了语言相关的功能（如打电话）外，通常不会影响其他日常生活功能，之后可累及其他认知功能。当患者在病程中逐渐出现认知能力下降，影响其日常生活时，往往被诊断为痴呆，但由于其记忆功能相对保存完好，又不同于其他类型的痴呆。

随着研究的进一步深入，人们逐渐认识到PPA是一组异质性疾病，并逐渐将PPA划分为更多的亚型。Snowden等最早提出语义性痴呆（semantic dementia, SD）亚型，后来Grossman等对PPA的另一亚型——进行性非流利型失语（progressive nonfluent aphasia, PNFA）进行了描述，根据1998年Neary等提出的额颞叶变性（frontotemporal lobar degeneration, FTLTLD）诊断标准，SD和PNFA属于FTLTD范畴。在对上述两型PPA研究中，逐渐发现尚存在另一种亚型，即由Gonor-Tempini等于2004年提出的少词型进行性失语（logopenic progressive aphasia, LPA）。在2011年国际专家组的PPA分类标准中，确认PPA有三种亚型：非流畅性/语法错乱性变异型PPA（nonfluent/agrammatic variant PPA），语义变异型PPA（semantic variant PPA），少词变异型PPA（logopenic variant PPA）。

1. 非流畅性/语法错乱性变异型PPA（nonfluent/agrammatic variant primary progressive aphasia, naPPA）

naPPA亦称进行性非流利型失语（progressive nonfluent aphasia, PNFA），naPPA具有临床和病理方面的异质性，为进行性非流畅性自发语言障碍，包括以语法词使用不正确或省略为特征的语法障碍，以发音为基础的语音障碍和命名性失语。应用看图说话等研究方法，可发现PNFA患者平均语速<45个词/分，较正常成年人的语速慢1/3。发病机制可能与左半球大脑前外侧裂周围的皮质萎缩有关，大多与微管相关蛋白-Tau蛋白型病理型（FTLTD-Tau）显著相关。

naPPA的患病率和发病率目前可通过额颞叶变性（frontotemporal lobar degeneration, FTLTD）的流行病学资料进行估算：与FTLTD相关的PNFA患病率和发病率分别为0.5/10万~3.9/10万和每年0.4/10万~0.9/10万。PNFA起病年龄较典型阿尔茨海默病（AD）轻，平均为60岁，但30岁~80岁起病均有报道。不同病因生存期差异较大：合并肌萎缩侧索

硬化的患者平均生存期约为 2 年，而无运动障碍的患者则可为 12 年。

2. 语义变异型 PPA (semantic variant PPA, svPPA)

svPPA 亦称为词义性痴呆 (semantic dementia, SD) 是一种临床表现较为一致的综合征，其典型表现为进行性流畅性失语，患者呈现严重的失命名，尤以对图片及实物命名障碍明显，对口语和书写的单词理解受损，言语流畅但内容空洞，缺乏词汇，伴表层失读（可以按照发音来读词，但不能阅读拼写不规则的词）和失写。而句子理解、复述能力及语法则相对保留的发病机制与选择性、非对称性颞叶前下部萎缩有关，主要与 TARDNA 结合蛋白 43 型病理型 (FTLD-TDP) 相关。事件记忆方面，他们在回忆前几天或前几周的约会或事件时通常没有困难，但在回忆童年和成年早期的事情时，却表现出了明显的记忆缺失，这和通常在健忘症与早期阿尔茨海默病 (AD) 中所见的情况完全相反。

3. 少词变异型 PPA (logopenic progressive aphasia, LPA)

临床表现以自发语言中单词提取困难和语句及短语的复述能力受损为主。发病机制与下顶叶和颞叶萎缩有关，病理改变更倾向于阿尔茨海默病 (AD) 样改变。

PPA 三亚型对比见表 2-1。

表 2-1 PPA 三亚型对比

		naPPA	svPPA	LPA
临床表现	语言学特点	言语费力、欠流利，伴有迟疑、迂回和发音错误。语法形式显著简化，并可出现定语缺失、缺少主谓一致等语法错误。naPPA 患者的其他语言功能相对保留。患者在计数、复述多次学习的短语等方面的表现明显优于自发语言	进行性流畅性失语，呈现严重的失命名，对口语和书写的单词理解受损，言语流畅但内容空洞，缺乏词汇，伴表层失读（可以按照发音来读词，但不能阅读拼写不规则的词）和失写	词语输出能力减退，而语法、发音及运动语言功能相对保留。语言速度缓慢，常因找词出现停顿，语法结构简单，但用词准确。命名功能可有损害，但单个词语的理解能力和非语言的语义联系相对保留。患者对复杂句子的理解和复述存在困难
	其他	可出现执行功能障碍，视空间觉相对保留，日常生活能力下降，焦虑、抑郁	重症和晚期患者出现视觉信息处理能力受损（人面失认症和物体失认症），可出现更广泛的非语言功能受损	可伴认知方面和精神行为的异常。可出现轻度肢体失用，可出现淡漠、易怒、焦虑及激越等精神症状
影像学特点	MRI	萎缩位于左侧大脑半球的外侧裂周围前部，包括左额叶下方、背盖侧、靠岛叶侧。随着疾病的进展，萎缩可以延伸至眶额叶、前扣带回以及沿大脑外侧裂至顶叶	早期萎缩局限于左侧颞极，随病情进展，可累及右侧颞极、左侧额叶和顶叶皮质	脑萎缩部位以左侧颞顶交界区为主，包括颞中回、颞上回后部及顶下小叶，部分病例显示患者脑萎缩范围可扩展至颞叶前部和下部
	PET、SPECT	左侧额叶下部（包括额叶岛盖和岛叶前部）的葡萄糖低代谢或灌注减低	左侧优势半球颞叶灰质丢失，平均扩散率增加，下纵束及钩束的扩散系数异常	颞顶区低代谢