

СИНДРОМ АЙКАРДИ

*В.И. Харитонов,
ТМО «ПСИХИАТРИЯ» в городе Киеве;
Ю.М. Винник,*

Киевская городская клиническая больница № 1, г. Киев

Синдром Айкарди (СА) – редкое цереброретинальное генетическое заболевание, связанное с мутацией в X-хромосоме, наследуется по доминантному типу, летальное для мальчиков. Классическая триада клинических проявлений состоит из эпилептических приступов по типу инфантильных спазмов с ранним дебютом, агенезии мозолистого тела и патологических изменений на глазном дне в виде хориоретинальных лакун [1]. В процессе длительных наблюдений за такими пациентами выявлено, что для данного синдрома характерны также другие аномалии развития вне классической триады симптомов. У большинства детей отмечалась задержка умственного развития различной степени, аномалии развития позвоночника и лицевой дисморфизм.

СА – самостоятельное, генетически детерминированное заболевание, а не отдельная форма эпилепсии. В настоящее время данное заболевание входит в группу генетических энцефалопатий раннего детского возраста, объединенных общим названием «ранняя младенческая энцефалопатия с ЭЭГ паттерном «вспышка–подавление» (синдром Отахара) [1, 2].

Этот синдром отмечается только в женской популяции, связан с мутацией в X-хромосоме (предположительный локус – Xp22.3) и наследуется доминантно, сцеплено с полом [3]. У мальчиков данная мутация летальна. Известны лишь единичные публикации, описывающие случаи СА у мальчиков, у которых был выявлен хромосомный набор ХХУ – синдром Клайнфельтера [4]. Риск рождения больного сибса, если пробанд страдает СА, составляет не более 1 % [1].

Патоморфологическое исследование головного мозга обычно демонстрирует множественные аномалии развития, включающие аномалии строения извилин головного мозга, наиболее часто – по типу микрогирии и гетеротопии, внутрижелудочковые кисты. При микроскопическом исследовании обычно обнаруживается нарушение клеточной архитектоники. А при гистологическом исследовании сетчатки отмечается истончение всех слоев клеток, уменьшение числа и калибра сосудов, пигментная эктопия и гиперплазия пигментного эпителия или частичная агенезия мозолистого тела, гетеротопия коркового вещества мозга.

Частота синдрома в популяции достоверно не установлена, но, по мнению Айкарди, среди всех пациентов с инфантильными спазмами 1–4 % случаев могут относиться к СА [5]. По результатам проведенных в Швеции исследований, с 1975 по 2002 г. распространенность СА составила от 2 до 15 случаев на 100 тыс. девочек.

В Украине аналогичные исследования, к сожалению, не проводились. Учитывая фенотипическое разнообразие и диагностические трудности, многие случаи заболевания остаются недиагностированными. Это позволяет пересмотреть данные об истинной распространенности СА в сторону увеличения. Возможно, СА является более частой причиной задержки умственного развития и инфантильных спазмов у девочек, чем считается в настоящее время.

Как правило, дети с СА рождаются внешне здоровыми, с нормальным гестационным возрастом, без осложнений в пренатальном и интранатальном периоде и развиваются по возрасту приблизительно до 2–5 (чаще 3) месяцев, когда дебютируют инфантильные спазмы – вид эпилептических припадков, представляющих собой массивные миоклонические и/или тонические, про- и/или ретропульсивные, симметричные и/или асимметричные, серийные и/или изолированные спазмы аксиальной мускулатуры, а также мускулатуры рук и ног.

В 97 % случаев при СА наблюдаются флексорные инфантильные спазмы, напоминающие асимметричный шейно-тонический рефлекс. Возникает резкое тоническое разгибание и вытягивание конечностей на одной стороне и тоническое напряжение сгибателей и приведение конечностей к туловищу – на контрлатеральной стороне; при этом наблюдается поворот головы и глаз в сторону разгибания. Продолжительность приступов составляет 1–2 секунды. У большинства пациентов инфантильные спазмы имеют тенденцию к серийному течению, формируя группы от 5 до 50 и более в одном кластере.

У 42 % больных с СА инфантильные спазмы сочетаются с другими видами эпилептических приступов, чаще – с фокальными, реже – с генерализованными тонико-клоническими. Фокальные приступы часто дебютируют с первых дней жизни, преимущественно захватывают мышцы лица, периорбитальную мускулатуру и, как правило, предшествуют появлению спазмов. По мере взросления пациентов фокальные моторные приступы становятся преобладающими [6].

Таким образом, манифестными симптомами являются инфантильные спазмы либо реже – парциальные приступы. Дебют эпилептических приступов в 68 % наблюдений приходится на первые три месяца жизни, в 23 % случаев синдром дебютирует неонатальными судорогами в первый месяц жизни. Эпилептические припадки, как правило, резистентны к проводимой противосудорожной терапии.

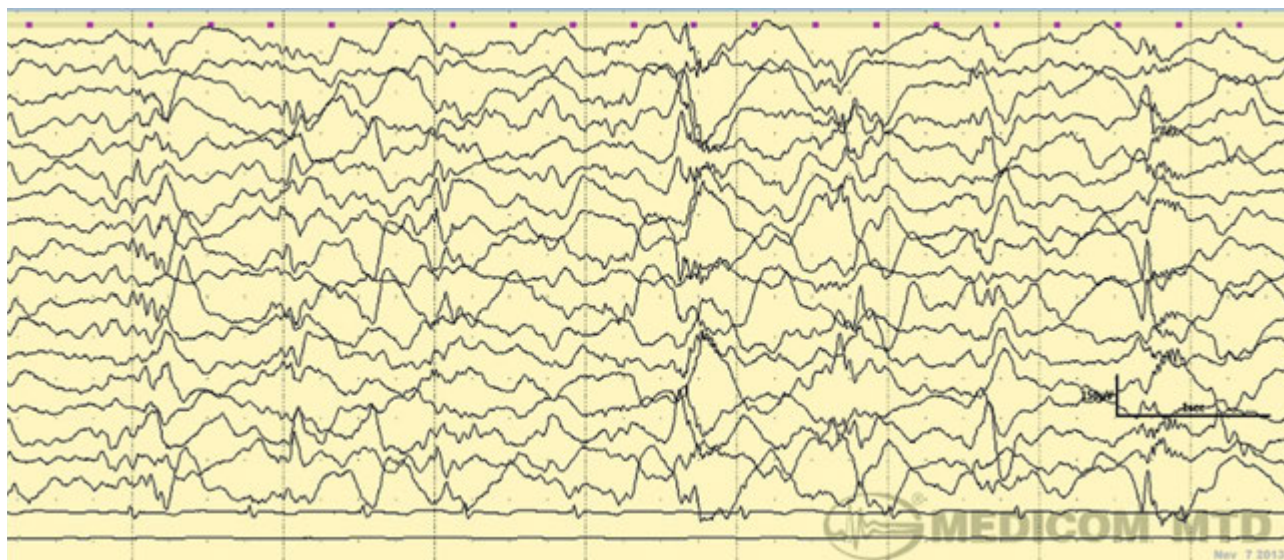


Рисунок 1. Результаты ночного видео-ЭЭГ-мониторинга

У большинства девочек с СА отмечается резкая задержка психомоторного развития, однако описаны случаи незначительного снижения интеллекта [7].

При неврологическом исследовании часто отмечается микроцефалия, мышечная гипотония, возможны повышение мышечного тонуса, оживленные глубокие сухожильные рефлексы, геми- или тетрапарез [8].

Нередко при СА выявляются пороки развития, такие как сращение позвонков, мальформация ребер, отсутствующие ребра, заячья губа; признаки лицевого дисморфизма [9]. В частности, вертебро-костальные аномалии наблюдаются в 50 % случаев и считаются характерными для СА [10].

До настоящего времени не существует специального лабораторного диагностического теста или исследования, которые позволяли бы установить диагноз СА. Для этого необходимы:

- неврологический осмотр;
- офтальмоскопия;
- ЭЭГ;
- МРТ с контрастированием и/или без такового;
- рентгенограмма скелета.

Агенезия мозолистого тела (врожденное отсутствие или аномалия развития) предопределяет важный диагностический критерий СА. В интериктальный период отмечается картина «расщепленного мозга»,

а именно: асимметричные и асинхронные эпилептиформные изменения в обоих полушариях в сочетании с паттерном «вспышка–подавление».

Гипсаритмия выявляется лишь в 18 % случаев. В момент приступа, как правило, асимметричные спазмы сопровождаются появлением на ЭЭГ полиспайков в сочетании с медленными волнами с последующим диффузным распространением. [11]. По данным МРТ головного мозга у пациентов с СА выявляют:

- агенезию мозолистого тела;
- асимметрию полушарий коры;
- гетеротопию коркового вещества;
- внутримозговые кисты;
- папиллому сосудистых сплетений;
- кисты в области III желудочка и/или хориоидальных сплетений и т. д.

Агенезия мозолистого тела при СА обычно имеет тотальный характер, часто сочетается с гетеротопией коркового вещества мозга, атрофией коры, структурной асимметрией полушарий мозга, нормотензивной гидроцефалией, полимикрогирией или пахигирией, хориоидальными кистами и папилломами, вентрикуломегалией, внутримозговыми кистами, синдромом Денди–Уокера. Предполагается, что наличие комплекса аномалий нейрональной миграции даже более специфично для СА, чем изолированная агенезия мозолистого тела [12].

Таблица. Модифицированные диагностические критерии синдрома Айкарди

Классическая триада	Главные признаки	Дополнительные признаки
Агенезия мозолистого тела	Пороки развития коры головного мозга (чаще всего полимикрогирия)	Выступающие резцы, вздернутый кончик носа и редкие латеральные брови
Пигментный ретинит	Перивентрикулярная и субкортикальная гетеротопия	Пороки развития сосудов или злокачественные сосудистые опухоли
Инфантильные спазмы	Кисты вокруг III желудочка и/или сосудистого сплетения	Аномалии позвонков и ребер
	Колобома диска зрительного нерва	Микрофтальмия, структурная асимметрия полушарий и ЭЭГ типа «расщепление мозга» (Split-brain EEG)

Описаны множественные обширные зоны гетеротопии и полимикрогирии с недифференцированными корковыми слоями [13]. Именно наличие участков кортикальных гетеротопий предопределяет развитие резистентных эпилептических приступов [14].

При СА описано большое разнообразие аномалий развития глаз. В частности, патогномичным для данного синдрома является пигментный ретинит, проявляющийся различной степенью снижения остроты зрения (чаще довольно выраженной).

Другие описанные аномалии глаз включают микрофтальмию, атрофию зрительного нерва, колобому, катаракту, которые могут быть одно- или двусторонними либо асимметричными. При офтальмоскопии обнаруживаются хорошо отграниченные круглые депигментированные участки белого или желто-белого цвета. Несмотря на выраженные изменения сетчатки, полная потеря зрения отмечается редко [15].

В настоящее время считается, что СА является более сложным заболеванием, включающим дополнительные неврологические и экстраневральные симптомы. На этом основании были предложены модифицированные диагностические критерии данного синдрома, представленные в таблице.

Так, для установления диагноза СА необходимо наличие всех трех классических симптомов или двух классических и по крайней мере двух главных или дополнительных признаков [3].

Клинический случай

Анамнез жизни и заболевания

Девочка в возрасте 5 лет поступила на обследование в психоневрологическое отделение.

Ребенок от первой беременности, первых родов. Беременность протекала нормально. Роды на 39-й неделе, физиологические. Масса тела при рождении составляла 2950 г, рост – 48 см, оценка по шкале Апгар – 9 баллов. На третьи сутки девочка была выписана домой в удовлетворительном состоянии.

В возрасте 3 месяцев при офтальмоскопии обнаружены изменения на глазном дне, которые были расценены как токсоплазмозный хориоретинит. Несмотря на то, что проведение анализов (титры иммуноглобулинов G, M) не выявило признаков присутствия или контакта с токсоплазмозом, была проведена антибактериальная, иммуномодулирующая терапия, которая не дала существенного эффекта.

Ребенок рос и развивался с задержкой психического и статокинетического развития.

В возрасте 8 месяцев после вакцинации АКДС у ребенка появились припадки по типу инфантильных спазмов, которые происходили серийно (от 5 до 20 спазмов за кластер).

Назначенная терапия человеческим иммуноглобулином оказалась неэффективной.

После установления диагноза синдрома Веста девочке был назначен противосудорожный препарат вигабатрин; затем, вследствие его неэффективности, – кортикотропный препарат пролонгированного действия тетракозактид.

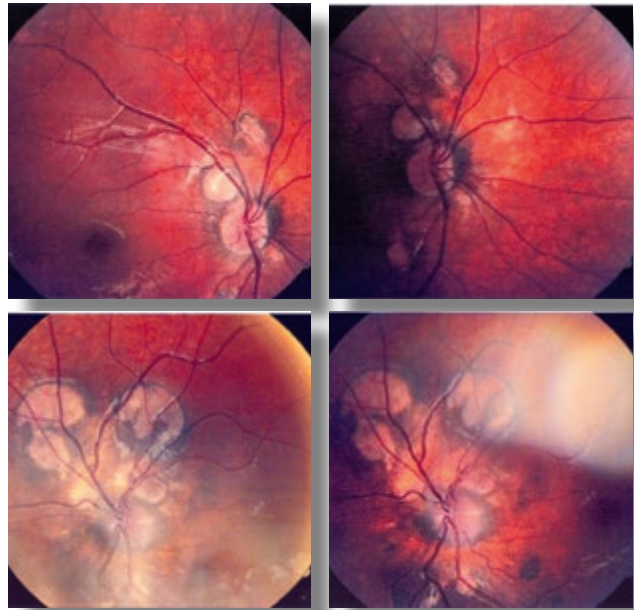


Рисунок 2. Фундоскопия: хориоретинальные лакуны

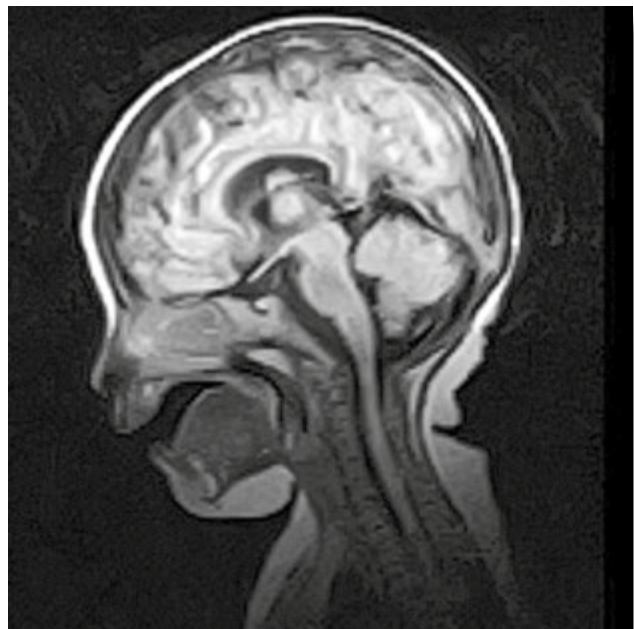


Рисунок 3. Агенезия мозолистого тела

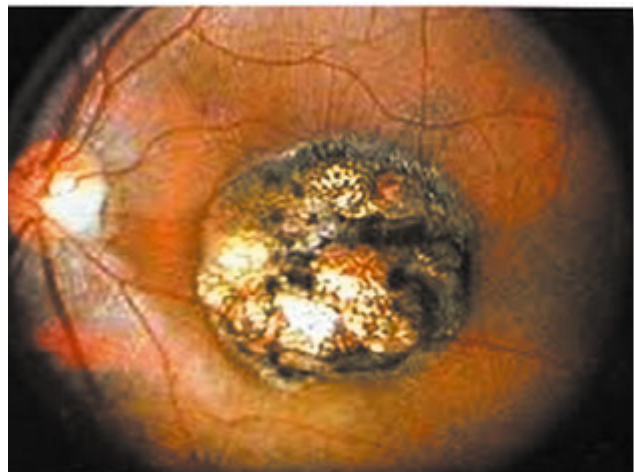


Рисунок 4. Картина глазного дна при токсоплазмозном хориоретините

Использование указанной схемы терапии помогло достичь ремиссии – около 3 лет, приступы возобновились на 4-м году жизни ребенка.

Другие члены семьи здоровы.

Сейчас девочка принимает топирамат и вальпроевую кислоту без видимой эффективности.

Неврологический статус

Заторможена, капризна.

Форма головы – нормоцефальная. Патологии черепно-мозговых нервов не выявлено. Мышечный тонус и сухожильные рефлексы в норме, без четкой разницы сторон.

Координаторные пробы нормальные.

Походка без элементов атаксии.

Интеллект снижен. Речь на уровне вокализаций, отдельных коротких слов.

Параклинические исследования

При проведении ночного видео-ЭЭГ-мониторинга на протяжении 12 часов наблюдались периоды модифицированной гипсаритмии, сохраняющие черты паттерна «вспышка–подавление» – разряды полиспайков с высокоамплитудными острыми волнами с последующим уплощением ЭЭГ (рис. 1).

В частности, по данным фундоскопии были выявлены хориоретинальные лакуны (рис. 2).

Согласно результатам МРТ головного мозга установлена агенезия мозолистого тела (рис. 3).

Обоснование диагноза

Наличие у девочки хориоретинальных лакун обоих глаз, агенезии мозолистого тела, серийных эпилептических припадков по типу инфантильных спазмов, гипсаритмии на ЭЭГ, а также выраженной задержки психомоторного и речевого развития позволяет установить диагноз СА.

Обсуждение

Приведенный клинический случай интересен не только тем, что данный синдром встречается очень редко, но также особенностями диагностического поиска и лечения.

Выявленные изменения на глазном дне послужили основанием для установления диагноза токсоплазмоза, в связи с чем ребенок некоторое время получал антибактериальную терапию.

Однако картина хориоретинальных лакун несколько отличается от хориоретинита, вызванного токсоплазмозом, поскольку токсоплазмоз, как правило, вызывает некротический ретинит.

Часто на глазном дне наблюдается рубец с зоной реактивации, локализованной по краю рубца (рис. 4), что вовсе не наблюдается в лакунах, которые представляют собой множественные белые и желтые пятна, не выделяющиеся над поверхностью сетчатки [17].

Необходимо отметить, что назначение карбамазепина, даже несмотря на одну из последних работ японских

исследователей, продемонстрировавших его положительный эффект на течение ранней миоклонической энцефалопатии, не оправдано при подобных детских энцефалопатических формах эпилепсии, поскольку данный препарат, как правило, подстегивает течение эпилепсии [16].

Таким образом, хотелось бы еще раз подчеркнуть, что необходима настороженность специалистов в плане диагностики эпилепсий в раннем детском возрасте, особенно сочетающихся с инфантильными спазмами, знание всех нюансов и деталей данных состояний.

Данная статья готовилась к публикации в то время, когда пришло известие о смерти Жана Айкарди (03.08.2015). Мы посвящаем эту работу памяти великого ученого и первооткрывателя, профессора, врача-клинициста, исследователя и педагога Ж. Айкарди, который всю свою жизнь занимался детской неврологией и клинической эпилептологией.

Литература

1. Guerrini R., Aicardi J. Epileptic encephalopathies with myoclonic seizures in infants and children (severe myoclonic epilepsy and myoclonic-astatic epilepsy). *J Clin Neurophysiol.* 2005. P. 449–61.
2. Ohtahara S., Yamatogi Y. Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst. *J Clin Neurophysiol.* 1992. P. 398–407.
3. Sutton V., Hopkins B., Eble T., Lewis R. Facial and physical features of Aicardi syndrome: infants to teenagers. *American J of Medical Genetics.* 2005. P. 254–258.
4. Hopkins I.J., Humphrey I., Keith C.G., Susman M., Webb G.C., Turner E.K. The Aicardi syndrome in a 47, XXY male. *Aust Paediatr J.* 1979. P. 278–280.
5. Aicardi J. Aicardi Syndrome. Old and new Findings. *Intern Pediatrics.* 1999. P. 5.
6. Guerrini R., Bonanni P., Parmeggiani L. et al. Pathophysiology of myoclonic epilepsies. *Adv Neurol.* 2005. P. 23–46.
7. Maria Prats Vinas et al. Callosal agenesis chorioretinal lacunae, absence of infantile spasms, and normal development: Aicardi syndrome without epilepsy? *Develop Medicine and Child Neurology.* 2005. Vol. 47. P. 419–420.
8. Aicardi J. Aicardi syndrome. *Brain Dev.* 2005. Vol. 27. P. 164–71.
9. Park B., Jung H., Sed Y. A case of Aicardi's syndrome. *J. Korean pediatr.* 1982. P. 1285–1288.
10. Aicardi J. Diseases of the Nervous System in Childhood, 2-nd edition. *Cambridge Mac Keith Press,* 1998. P. 108–109.
11. Chevie J., Aicardi J. The Aicardi syndrome. Recent Advances in Epilepsy. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998. P. 3.
12. Smith C.D., Ryan S.J., Hoover S.L., Baumann R.J. Magnetic resonance imaging of the brain in Aicardi's syndrome. Report of 20 patients. *J Neuroimaging.* 1996. Vol. 4. P. 214–21.
13. Besenski N., Bosnjak V., Marusic-Della Maria I. Cortical heterotopia in Aicardi's syndrome – CT findings. *Pediatric Radiology.* 1988. Vol. 18, № 5. P. 391–393.
14. Петрухин А. Дисгенезия мозга. Автореф. диссерт. д-ра мед. наук. Москва, 1998.
15. Prats Vinas J, Martinez Gonzalez, Garsia Ribes et al. Callosal agenesis, chorioretinal lacunae, absence of infantile spasms, and normal development: Aicardi syndrome without epilepsy? *Dev. Med. Child Neurol.* 2005. P. 419–420.
16. Kousuke Nakano et al. Successful treatment of early myoclonic encephalopathy. *Epileptic Disorders.* 2013. Vol. 15, № 3. P. 352–7.
17. Alisson V Menezes et al. Role of ocular involvement in the prediction of visual development and clinical prognosis in Aicardi syndrome. *Br J of Ophthalmology.* 1996. Vol. 80. P. 805–811.