Синдром Айкарди

К.м.н. О.А. МИЛОВАНОВА

Aicardi syndrome

O.A. MILOVANOVA

Российская медицинская академия последипломного образования; Тушинская детская городская больница, Москва

Ключевые слова: *синдром Айкарди, инфантильные спазмы, дети.*

Keywords: *Aicardi syndrome, infantile spasms, children.*

Синдром Айкарди — врожденное мультисистемное заболевание неясной этиологии, характеризующееся тетрадой симптомов: эпилептическими приступами по типу инфантильных спазмов, частичным или полным отсутствием мозолистого тела, хориоретинальными лакунарными очагами, умственной отсталостью [1, 15, 21, 31, 32, 34]. Впервые заболевание было описано J. Aicardi в 1958 г. [4]. Всего в мире отечественными и зарубежными авторами описано 200 случаев синдрома Айкарди [1, 4, 11]. Считается, что синдром Айкарди — Х-сцепленное доминантное заболевание, приводящее к летальному исходу у лиц мужского пола [22, 26]. J. Holmes и соавт. [16] описали единственного мальчика с XXY-кариотипом. Некоторые исследователи предполагали, что все известные случаи заболевания являются результатами хромосомных мутаций, однако сведения о пораженных сибсах отсутствовали [11]. Не исключено, что эмбриональный мозаицизм при мутации генов может быть наследственно обусловленным [20]. H. Ropers и соавт. [26] выявили микроделецию в Xp22.3 у девочки с синдромом Айкарди. Предполагается, что патогенез данного заболевания связан с генетически детерминированными нарушениями на этапе нейрональной миграции. Морфологическое исследование головного мозга подтверждает множественные аномалии его развития, включающие полную или частичную агенезию мозолистого тела, гетеротопию коркового вещества мозга, аномалии строения извилин (чаще по типу микрогирии и гетеротопии), нарушения клеточной архитектоники.

Наиболее яркими клиническими проявлениями синдрома Айкарди являются неврологические расстройства. Эпилептические приступы в виде инфантильных спазмов доминируют у детей 1-го года жизни. По классификации O. Dulac и соавт. [12] различают флексорные, экстензорные, флексорно-экстензорные, тонические или миоклонические, симметричные или асимметричные, синхронные или асинхронные, с фокальным компонентом, серийные или единичные инфантильные спазмы. У детей с синдромом Айкарди чаще выявляются латерализованные флексорные инфантильные спазмы, сочетающиеся у части больных с другими видами эпилептических приступов (чаще фокальными). Установлено, что чем меньше возраст дебюта приступов при данном заболевании, тем тяжелее степень нарушения психомоторного развития [6, 8, 10].

У детей с синдромом Айкарди часто встречаются черепно-лицевые дисморфии (микро-, гидроцефалия, аномалии ушной раковины), реже — вертебральные и реберные мальформации.

Практически у всех детей с синдромом Айкарди выявляются нарушения психомоторного развития различной степени. В случаях с задержкой психомоторного развития, предшествующей дебюту эпилептических приступов, неврологический регресс в дальнейшем усугубляется [23]. Отсутствует интерес к окружающему миру, потерян контакт с ребенком, снижается дифференцировка эмоциональных реакций, практически прекращается предречевое развитие. Постепенно развивается двигательный дефект, в ряде случаев до степени тетрапареза центрального генеза с полным отсутствием развития двигательных навыков и установочных рефлексов. В 90% наблюдений нарушаются познавательные функции [25, 35].

В ряде случаев метод ультразвукового сканирования плода позволяет выявить наличие синдрома Айкарди на ранних стадиях гестационного развития.

Основным нейрофизиологическим методом диагностики синдрома Айкарди является электроэнцефалография (ЭЭГ). Зарегистрированная на ЭЭГ гипсаритмия может предшествовать или появляться после клинического дебюта инфантильных спазмов. Согласно определению H. Gastaut «классическая» гипсаритмия представляет собой непрерывную высокоамплитудную медленноволновую аритмичную активность с многочисленными спайками или острыми волнами без существенной синхронизации между гемисферами или различными отделами в пределах одной гемисферы [14]. Она регистрируется у 18% больных с данной патологией [5]. У ряда пациентов в начале заболевания модифицированный паттерн гипсаритмии может отсутствовать; в некоторых случаях изме-

© О.А. Милованова, 2011

e-mail: milovanova_olga@yahoo.com

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2011;111:7:95

нения на ЭЭГ носят «стертый» характер в виде незначительной межполушарной асимметрии фоновой активности [7]. Известно, что при синдроме Айкарди за счет агенезии мозолистого тела «супрессивно-взрывной паттерн» может регистрироваться на ЭЭГ независимо в обоих полушариях головного мозга [11, 24]. R. Saneto и соавт. [28] сообщают о персистировании серийных тонических спазмов и «супрессивно-взрывного паттерна» у 5-летней девочки без трансформации в гипсаритмию и диффузную медленную волновую активность. Известно, что изменения на ЭЭГ у детей с инфантильными спазмами коррелируют с психическим развитием [27]. Отсутствие «веретен сна» свидетельствует о задержке формирования корковых ритмов [30, 33].

При визуализационных методах — нейросонографии (НСГ), рентгеновской компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга — патогномоничным признаком синдрома Айкарди является агенезия мозолистого тела. Выделяют полную агенезию мозолистого тела, при которой отсутствуют все комиссуральные структуры вместе с фрагментами прозрачной перегородки, и частичную агенезию, которая в свою очередь подразделяется на агенезию ростральных и каудальных отделов мозолистого тела [29]. Чаще встречается агенезия каудальных отделов мозолистого тела, которая может сочетаться с изолированной дилатацией задних отделов боковых желудочков — кольпоцефалией. КТ-признаки агенезии мозолистого тела включают визуализацию межполушарной кисты, смещение вверх расширенного III желудочка и специфическое изменение формы тел боковых желудочков с увеличением расстояния между ними в виде симптома «ухвата» [7, 31]. Определяется расширение задних рогов боковых желудочков, своеобразный U-образный характер передних (фронтальных) рогов, удлиненная форма отверстия Монро. Кроме того, часто выявляются признаки атрофии вещества головного мозга в виде углубления и расширения конвекситальных борозд, расширения межполушарной и латеральной щелей, множественные пороки развития головного мозга. S. Carney и соавт. [9] описали девочку с сочетанием признаков двух синдромов: Айкарди и де Морсье (септооптической дисплазии).

К патогномоничным офтальмоскопическим признакам синдрома Айкарди относятся разнокалиберные хориоретинальные лакунарные очаги, чаще двусторонние и асимметричные. У 8—21% больных лакунарные очаги выявляются лишь на сетчатке одного глаза [1]. A. Menezes и соавт. [19] считают, что изменения на глазном дне являются важным прогностическим критерием при данной патологии. У детей с более крупными ретинальными лакунарными очагами в будущем можно ожидать грубые нарушения психомоторного развития и отсутствие речевых навыков.

При записи паттерн-реверсивных зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) у детей регистрируются ответы как на низко-, так и высокочастотные стимулы [1]. У детей раннего возраста с синдромом Айкарди, не имеющих нарушений со стороны оптических сред, макулы и диска зрительного нерва, острота зрения, определенная при помощи паттерн-реверсивных ЗВП или методом предпочтительного взора, может соответствовать возрастной норме [1, 19].

При гистологическом исследовании сетчатки отмечается истончение всех слоев клеток, уменьшение числа и калибра сосудов, пигментная эктопия и гиперплазия пигментного эпителия. Основываясь на клинических и морфологических данных, можно предположить, что патологические изменения в области сетчатки и ЦНС развиваются в период между 4 и 8-й неделями гестации [1].

Синдром Айкарди необходимо дифференцировать от других мультисистемных заболеваний, характеризующихся церебральными аномалиями, изменениями диска зрительного нерва и сетчатки: туберозный склероз, септооптическая дисплазия, папилло-ренальный синдром, врожденные TORH-инфекции, перинатальные гипоксически-ишемические поражения, изолированная агенезия мозолистого тела, сочетанные и изолированные церебральные аномалии (полимикрогирия, гетеротопия, лиссэнцефалия) [1, 2, 9, 13].

В настоящее время лечение синдрома Айкарди носит исключительно паллиативный характер. Основная стратегия терапии — купирование эпилептических приступов у детей грудного возраста, т.е. инфантильных спазмов, которые зачастую резистентны к противосудорожной терапии. Применяют различные комбинации антиконвульсантов в максимально переносимых дозах. Для монотерапии применяют противоэпилептические препараты — вальпроат (конвулекс-капли) 30—100 мг/кг в сутки в 2—3 приема или вигабатрин (сабрил) 50—150 мг/кг в сутки (средняя суточная доза 100 мг/кг) в 2 приема. При неэффективности монотерапии переходят к политерапии: 1) вальпроат 30—80 мг/кг в сутки в 2—3 приема + вигабатрин (сабрил) 50—150 мг/кг в сутки в 2 приема; 2) вальпроат 30—80 мг/кг в сутки в 2—3 приема + этосуксимид 20—35 мг/кг в сутки в 2—3 приема; 3) вальпроат 30—80 мг/кг в сутки в 2—3 приема + фризиум 0,5—1,0 мг/кг в сутки (максимально 1 мг/кг в сутки) в 2 приема. Высокоэффективны кортикостероиды: синактен-депо, начиная с 0,1 мг внутримышечно 1 раз в сутки, с постепенным наращиванием по 0,1 мг 1 раз в 2—5 дней до дозы 1,0 мг в сутки. Продолжительность терапии синактеном-депо составляет 1—3 мес. Преднизолон (2—10 мг/кг в сутки), гидрокортизон (5—20 мг/кг в сутки) применяют перорально. Продолжительность лечения варьирует от 3 до 8 нед, возможна длительная терапия — 4—6 мес. Гормональную терапию целесообразно назначать в сочетании с базовыми антиконвульсантами [3].

Прогноз при синдроме Айкарди, как правило, неблагоприятный. В большинстве наблюдений заболевание заканчивается гибелью детей в раннем возрасте из-за осложнений, связанных с рецидивирующей пневмонией. Имеются сообщения о единичных благоприятных вариантах течения заболевания с минимальными клиническими проявлениями, контролируемой эпилепсией и отсутствием когнитивного дефицита [17, 18].

Таким образом, практически у всех детей с синдромом Айкарди присутствует нарушение психомоторного развития различной степени. От возраста дебюта эпилептических приступов зависит степень тяжести когнитивного дефицита.

На ЭЭГ при инфантильных спазмах в ряде случаев регистрируются типичные изменения в виде гипсаритмии. Методы прижизненной нейровизуализации — НСГ, КТ, МРТ головного мозга — окончательно подтверждают агенезию мозолистого тела у детей с синдромом Айкарди. Хориоретинальные лакунарные очаги, увеличение экска-

вации диска зрительного нерва, сочетающиеся с поражениями постгеникулярных зрительных путей, в частности зрительной лучистости, определяемыми при радиологических исследованиях, являются офтальмоскопическими проявлениями данного заболевания.

Ранняя диагностика синдрома Айкарди, включающая невро-, радио- и офтальмологические исследования, позволяет достаточно полно представить диагностический профиль этого тяжелого и прогностически неблагоприятного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Мосин И.М.* Врожденные аномалии зрительного нерва. В кн.: Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва. Под ред. А.М. Шамшиновой. М 2001; 459—510.
2. *Мосин И.М., Мошетова Л.К., Ватолин К.В. и др.* Гипоксически-ишемические церебральные зрительные поражения у детей раннего возраста: диагностика, клинические формы, возможности функционального прогнозирования. V конференция «Актуальные вопросы нейроофтальмологии»: Сборник материалов. М 2001; 72—76.
3. *Милованова О.А., Степанищев И.Л., Чучин М.Ю. и др.* Эпилепсии и эпилептические синдромы младенчества и раннего детского возраста. Клинико-нейрофизиологические особенности. Лечение. Прогноз. В кн.: Эпилепсии и эпилептические синдромы младенчества, детства и подросткового возраста. М 2010; 11—45.
4. *Aicardi J., Lefebvre J., Lerique-Koechlin A.* A new syndrome: spasms in flexion, callosal agenesis, ocular abnormalities. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1965; 19: 5: 609—610.
5. *Aicardi J.* Infantile spasms and related syndromes.In Epilepsy in children. New-York: Raven Press 1986; 17—38.
6. *Avanzini G.* Perspectives in epileptology. International Conference «Epilepsy — medical and social aspects, diagnosis and treatment». XI Russian National Congress «Man and Medicine». Moscow 2004; 23—28.
7. *Barnes P.D.* Neuroimaging. In Pediatric Radiology, ed. by D. Blickman. Boston, Mosby 1994; 193—212.
8. *Boulloche J., Dautreme P., Le Luyer B. et al.* A prognostic study of cryptogenic infantile spasms. Ann Pediatr (Paris) 1991; 38: 2: 71—74.
9. *Carney S.H., Brodsky M.C., Good W.V. et al.* Aicardi syndrome: More than meets the eye. Surv Opthtalmol 1993; 37: 6: 419—424.
10. *Camfield P., Camfield C., Lortie A. et al.* Infantile spasms in remission may reemerge as intractable epileptic spasms. Epilepsia 2003; 44/12: 1592—1595.
11. *Chevrie J.J., Aicardi J.* The Aicardi syndrome. In: Pedley T.A., Meldrum B.S. eds. Recent advances in epilepsy. Vol. 3. Edinburg: Churchill Livingstone 1986; 189—210.
12. *Dulac O., Chugani H.T., Dalla-Bernardina B.* Infantile spasms and West syndrome. London: W.B. Saunders company Ltd 1994; 310.
13. *Ford B., Rupps R., Lirenman D. et al.* Renal-coloboma syndrome: prenatal detection and clinical spectrum in a large family. Amer J Med Genet 2001; 99: 2: 137—141.
14. *Gastaut H. et al.* L encephalopathy mioclonique infantile avec hypsarythmie (syndrome de West). Paris Masson 1964.
15. *Gastaut H., Gastaut J.* CT in study of West syndrome. Dev Med Child Neurol 1978; 20: 21—27.
16. *Holmes J.M., Engel J.M., Ticho B.H. et al.* Syndromes with ophthalmic manifestations. In. Wright K. W., ed.: Pediatric ophthalmology and strabismus. Mosby, Inc. St Louis 1995; 707—720.
17. *King A.M., Bowen D.I., Goulding P. et al.* Aicardi syndrome (letter). Brit J Ophthalmol 1998; 82: 4: 457.
18. *Menezes A.V., Enzenauer R.W., Buncic J.R.* Aicardi syndrome — the elusive mild case. Brit J Ophthalmol 1994; 78: 5: 494—496.
19. *Menezes A.V., Lewis T.L., Buncic J.R.* Role of ocular involvement in the prediction of visual development and clinical prognosis in Aicardi syndrome. Brit J Ophthalmol 1996; 80: 9: 805—811.
20. *Molina J.A., Mateos F., Merino M. et al.* Aicardi syndrome in two sisters. J Pediatr 1989; 115: 3: 282—283.
21. *Moreno J.A. et al.* Aicardi syndrome: presentation of 4 cases and new associated abnormalities. An Esp Pediatr 1986; 24: l: 53—58.
22. *Neidich J.A., Nussbaum R.L., Packer R.J. et al.* Heterogeneity of clinical severity and molecular lesions in Aicardi syndrome. J Pediatr 1990; 116: 8: 911—917.
23. *Nolte et al.* Preliminary report of a multi-center study on the West syndrome. Brain Dev 1988; 10: 236—242.
24. *Ohtsuka Y., Sato M., Terasaki T. et al.* Aicardi syndrome: a longitudinal clinic and electro encephalographic study. Epilepsia 1993; 34: 4: 627—634.
25. *Riikonen R.* Deacreasing perinatal mortality: unchanged infantile spasms morbidity. Dev Med And Child Neurol 1995; 37: 232—238.
26. *Ropers H., Zuffardi O., Bianchi E., Tiepolo L.* Agenesis of corpus callosum, ocular and sceletal anomalies (X-linked dominant Aicardi's syndrome) in a girl with balanced X/3 translocation. Hum Genet 1982; 61: 4: 364—368.
27. *Saltik S., Kocer N., Dervent A.* Informative value of magnetic resonance imaging and EEG in the prognosis of infantile spasms. Epilepsia 2002; 43: 3: 246—52.
28. *Saneto R.P., Sotero de Menezes M.* Persistence of suppression-bursts in a patient with Ohtahara syndrome. J Child Neurol 2007; 22: 5: 631—634.
29. *Schaefer G.B., Shuman R.M., Wilson D.A. et al.* Partial agenesis of the anterior corpus callosum: correlation between appearance, imaging and neuropathology. Pediatr Neurol 1991; 7: 39—44.
30. *Sheinkman O.* Brain function peculiarities in premature babies and infants with perinatal encephalopathy and cerebral palsy. J Neurol Psikhiatr Im S.S. Korsakova 2003; 103/6: 37—42.
31. *Shlumberger E.* In Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence 1992, Raven Press, New York.
32. *Talmud N. et al.,* 2 new cases of Aicardi syndromes. Bull Soc Ophtalmol Fr 1983; 83: 983—986.
33. *Quadens O.* Order and disorder in the brain function. Neuroendocrinol Lett 2003; 24: 3—4: 151—160.
34. *Volpe J.* Neurology of newborne. Raven Press 1986.
35. *Zupanc M.* Infantile spasms. Expert Opin Pharmacother 2003; 4/11: 2039—2048.