

гии, с превосходным долгосрочным прогнозом после хирургического лечения. При этом первоначальными проявлениями опухоли часто могут

быть тяжелейшие осложнения, которые дают повод для обследования и последующей диагностики основного заболевания.

UNUSUAL LOCALIZATION OF MYXOMA (LEFT VENTRICLE MYXOMA IN A CHILD): THE EXAMINATION OF 11 YEAR OLD PATIENT

A. Buvest, A-M. Rossijol, P.S. Zuk, E. Peres, K. Rokka

(The Department of Pediatric Cardiology; The Department of Pediatric Medicine, Cardiosurgical Department. Hospital – University Center, Grenoble, France)

Intracardiac myxoma, frequent in adults, is a rare pathology in children. Left auricle is its usual localization. Having latent course and being revealed only with the help of echography, myxoma may reveal itself with rhythm disturbances, the picture of intermittent mitral stenosis or embolic complications. The observation presents an eleven year old child without preceding history, who has been hospitalized with clinical picture of severe right-side hemiplegia, associated with acute is chemic disturbance of cerebral circulation. The investigation of intracardiac source of embolia allowed to diagnose the tumor inside left ventricle, very voluminous, attached to the mitral ring and histologic investigation confirmed the myxomatous origin of formation. Myxomas in children have more various localization then in adults, including right sections of heart in newborns. The treatment is always surgical.

Urgent echography of heart in revelation noise, indisposition or unexplained inflammatory syndrome in child may be the only method, opening the reason of severe embolic complication, associated with there, in point of fact, benign tumors.

Key words: myxoma, child, tumors of heart.

© DOUCHIN S., DO-NGOC D., ROSSIGNOL A.-M., LUCET V., JOANNARD A., JOUK P.-S. –
УДК 616.8-007-056.49

SYNDROME D'ANGELMAN ET HYPERTONIE VAGALE SÉVÈRE À PROPOS DE TROIS OBSERVATIONS PÉDIATRIQUES

S. Douchin², D. Do-Ngoc¹, A.-M. Rossignol³, V. Lucet¹, A. Joannard³, P.-S. Jouk⁴.

(¹Centre de cardiologie infantile du Château des Côtes, 78350 Les Loges-en-Josas, ²Service de médecine néonatale et réanimation infantile, ³Département de Pédiatrie, ⁴Service de génétique, CHU de Grenoble, 38043 Grenoble Cedex 09)

(Tirés à part: Dr S. Douchin)

Résumé. Le syndrome d'Angelman associe un retard mental sévère avec absence de langage, une démarche ataxique, des convulsions et un comportement hyperactif, joyeux, avec de fréquents accès de rire. Un diagnostic génétique est possible dans 80% des cas environ. Aucune anomalie cardiovasculaire n'a été décrite jusqu'à présent dans ce syndrome.

Nous rapportons trois observations d'enfants atteints du syndrome d'Angelman et ayant des malaises graves par hypertonie vagale. L'âge de début des symptômes est compris entre 20 mois et 8 ans. Chez l'un des enfants, les malaises étaient électivement déclenchés par les crises de rire. Le diagnostic a pu être affirmé dans les trois cas par l'enregistrement électrocardiographique sur 24 heures (Holter) et le réflexe oculo-cardiaque. Le traitement choisi a été le diphémanil (Prantal) pour les deux enfants de moins de 2 ans (après échec des bêtabloquants dans un cas) et le disopyramide pour l'enfant plus âgé, avec à chaque fois une excellente efficacité. Cependant, l'un des enfants a fait une mort subite à l'âge de 6 ans, deux ans après l'arrêt du diphémanil.

Ces observations incitent à explorer systématiquement tout malaise chez les patients atteints du syndrome d'Angelman par Holter-ECG et réflexe oculo-cardiaque (ou test d'inclinaison). Compte tenu de la gravité potentielle des syncopes, un traitement médical prolongé semble justifié.

Mots clés: syndrome d'Angelman, hypertonie vagale, mort subite, enfant, diphémanil.

Le syndrome d'Angelman a été décrit pour la première fois en 1965 par H. Angelman sous l'appellation «enfants pantins» (*puppet children*) [1]. Sa fréquence est estimée à 1/20 000 naissances [2]. Il associe de façon constante un retard mental sévère, un retard des acquisitions motrices, une absence quasi complète de langage, une ataxie et un comportement hyperactif et joyeux avec de fréquents accès de rire [3-5]. Ce comportement très évocateur a été souligné par l'appellation, actuellement abandonnée, de «pantin hilare» (*happy puppet syndrome*) [5-7]. La dysmorphie s'accroît avec

le temps [8,9] pour devenir évidente après l'âge de 2 ans: microbrachycéphalie, bouche large avec protrusion de la langue, incisives écartées, mâchoire inférieure proéminente, hypopigmentation. Des convulsions apparaissent avant l'âge de 3 ou 4 ans dans plus de 80% des cas [3], avec des anomalies électroencéphalographiques caractéristiques.

Le diagnostic du syndrome d'Angelman est avant tout clinique [10]. Il peut être confirmé dans 80% des cas par les techniques de cytogénétique et de biologie moléculaires: une microdélétion de la région 15q11-13

sur le chromosome 15 d'origine maternelle est à l'origine de ce syndrome dans 70% des cas. Dans 5% des cas, le mécanisme en cause est une disomie uniparentale de cette région du chromosome 15, d'origine paternelle. Enfin dans 2% des cas, il s'agit d'une mutation sur le centre d'empreinte [11]. Aucune anomalie cytogénétique ou moléculaire n'est retrouvée pour 20 à 25% des personnes répondant aux critères cliniques de définition du syndrome et le risque de récurrence dans la fratrie serait plus important dans cette dernière situation [12,13].

Aucune anomalie cardiovasculaire n'est classiquement décrite dans le syndrome d'Angelman et l'espérance de vie de ces patients est habituellement considérée comme normale [4, 8, 9]. Nous rapportons trois observations d'enfants atteints d'un syndrome d'Angelman et ayant une hypertonie vagale sévère, l'un d'entre eux étant décédé subitement à l'âge de 6 ans.

OBSERVATIONS

Dylan est le premier enfant de parents non consanguins en bonne santé. Des la première année de vie, on constate un retard dans les acquisitions motrices accompagné de troubles du sommeil, d'une agitation psychomotrice puis de convulsions. L'électroencéphalogramme (EEG) est anormal, le scanner retrouve une atrophie cérébrale et une agénésie du septum lucidum. Un traitement par valproate de sodium et diazépam est débuté. Le diagnostic de syndrome d'Angelman est confirmé à l'âge de 17 mois par la mise en évidence d'une microdélétion en 15q1.1. A l'âge de 2 ans 8 mois, Dylan présente une première syncope au décours d'un accès de rire incoercible. Par la suite, de nombreux épisodes similaires, déclenchés par le bruit ou les accès de rire et parfois suivis de mouvements convulsifs, se produisent quotidiennement et perturbent gravement la vie familiale. Ces malaises sont clairement distingués des épisodes convulsifs par les parents. Le diazépam, qui semble avoir un rôle aggravant, est remplacé par la lamotrigine. Des explorations cardiaques sont réalisées: l'électrocardiogramme

(ECG) est normal (intervalle QT corrigé 360 ms) ainsi que l'échocardiographie. L'enregistrement Holter retrouve deux pauses sinusales supérieures à 2 500 ms, contemporaines d'un fou rire, sans autre anomalie. Les malaises ne sont pas modifiés sous propranolol (2 mg/kg/j) et ce traitement est rapidement interrompu devant la survenue d'une pause sinusale de 6 600 ms sur l'enregistrement Holter (figure). Il est remplacé par le diphémanil (Prantal) à la dose de 2 puis 4 mg/kg/j avec une efficacité spectaculaire: disparition des syncopes et, de façon inattendue, amélioration des troubles du sommeil et du comportement (crises de rire plus rares, enfant moins instable et moins impulsif). Ce traitement est toujours poursuivi à l'âge de 4 ans avec une excellente efficacité et une bonne tolérance (pas d'allongement du QT, quelques effets atropiniques: dysurie, constipation).

Charlotte est la première enfant d'un couple sans antécédent. Elle présente dès l'âge de 2 mois des difficultés alimentaires et des accès de cyanose en rapport avec une macroglossie et une dyskinésie œsophagienne. L'échocardiographie est normale. À l'âge de 20 mois, elle est hospitalisée pour malaises. L'examen montre un retard psychomoteur important, une dysmorphie faciale, des tremblements. L'électroencéphalogramme est anormal et le scanner retrouve une atrophie cérébrale modérée. L'électrocardiogramme est normal (intervalle QT 320 ms). Le réflexe oculo-cardiaque (ROC) est positif avec chute de la fréquence cardiaque instantanée de 128 à 22/min. Un traitement par valproate de sodium et diphémanil est débuté, associé à une glossectomie chirurgicale partielle qui améliore nettement l'état respiratoire. Le diagnostic de syndrome d'Angelman, suspecté cliniquement devant le retard psychomoteur, l'absence totale de langage et les troubles du comportement caractéristiques, est confirmé par l'étude de l'ADN. Le diphémanil est arrêté à l'âge de 4 ans 8 mois, le valproate de sodium est remplacé par une association benzodiazépine-neuroleptique à l'âge de 6 ans. Deux mois plus tard, au cours d'une hospitalisation, Charlotte présente un malaise avec perte de connaissance et arrêt cardiorespiratoire. Elle décède malgré la mise en oeuvre des mesures de réanimation.

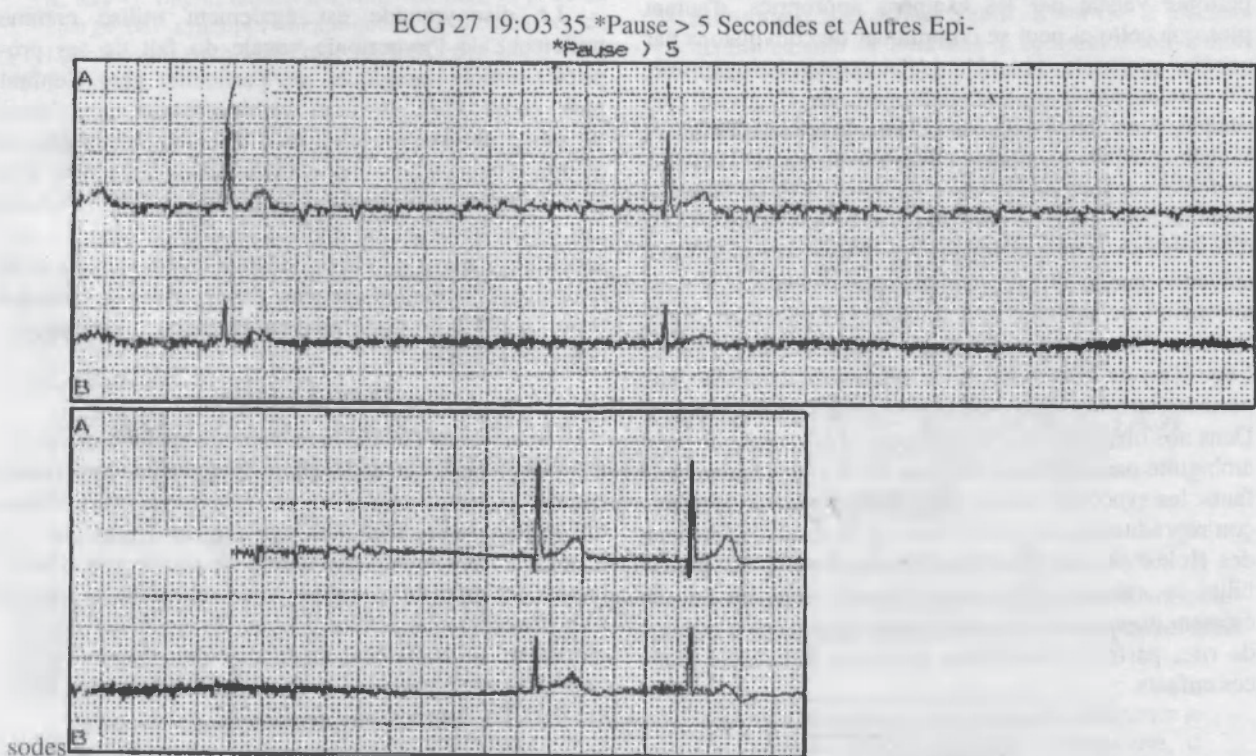


Fig. Holter-ECG chez un enfant de 2 ans et 9 mois atteint d'un syndrome d'Angelman et atteint de fréquentes syncopes. On constate une pause de 6 700 ms au décours immédiat d'une crise de rire incoercible.

Maureen est la seconde enfant d'un couple sans antécédents. Sa demi-sœur et son frère sont en bonne santé. Un syndrome d'Angelman a été diagnostiqué à l'âge de 6 mois en raison d'un retard psychomoteur net. Un traitement par carbamazépine est débuté à l'âge de 6 ans avec une bonne efficacité sur les crises convulsives. A l'âge de 8 ans, Maureen est hospitalisée pour des épisodes inopinés de trouble du tonus, sans perte de connaissance ni mouvement anormal. L'électrocardiogramme est normal (intervalle QT 320 ms) de même que l'échocardiographie. L'enregistrement Holter sur 24 heures est normal avec une fréquence minimum à 47/min la nuit. Le réflexe oculo-cardiaque provoque un ralentissement brutal de la fréquence cardiaque avec une pause de 6 800 ms, accompagné d'un malaise clinique (pâleur, sidération). L'hypertonie vagale est traitée par disopyramide à la dose de 200 mg/j en deux prises (250 mg/m²/j). Une seule récurrence de malaise a été observée sous traitement, avec perte de connaissance brève. La tolérance est bonne avec un intervalle QT stable. Le contrôle de l'enregistrement Holter est normal. Le disopyramide est donc toujours poursuivi à l'âge de 10 ans.

DISCUSSION

Le syndrome d'Angelman est une entité rare, qui répond à des critères diagnostiques précis [10] mais qu'il n'est pas toujours facile de reconnaître dans les premières années de vie [8]. Les troubles neurologiques et comportementaux dominent le tableau clinique: l'importance du retard mental, l'absence de langage, le caractère joyeux et les accès de rire sans raison apparente sont particulièrement évocateurs.

À notre connaissance, aucune pathologie cardiaque associée au syndrome d'Angelman n'a été décrite jusqu'à présent, en dehors des conséquences éventuelles d'une scoliose [2,4,9]. La survenue de malaises dans ce contexte d'encéphalopathie suggère en premier lieu une récurrence de convulsions. Cependant, nos trois observations montrent qu'il faut évoquer et rechercher une hypertonie vagale par les examens appropriés, d'autant plus que celle-ci peut se compliquer de convulsions par anoxie cérébrale [14,15]. L'électroencéphalogramme, s'il est couplé à un enregistrement de l'activité cardiaque, peut être évocateur. L'enregistrement Holter et le réflexe oculo-cardiaque affirment le diagnostic d'hypertonie vagale [16,17] chez les enfants dont l'âge ou l'état neurologique ne permettent pas d'envisager un test d'inclinaison [14]. On retient les critères diagnostiques suivants: sur le Holter, pauses supérieures à 2,5 s ou anomalies de la variabilité sinusale [17,18]; pour le réflexe oculo-cardiaque, asystolie supérieure à 2 s après l'âge d'un an ou chute de la fréquence cardiaque supérieure aux deux tiers de la fréquence initiale [16,17]. Dans nos observations, le diagnostic a été confirmé sans ambiguïté par ces deux examens. Chez l'un des trois enfants, les syncopes étaient déclenchées par le rire de façon reproductible et cette relation a pu être vérifiée lors des Holter ou des électroencéphalogrammes. La possibilité de syncopes liées aux crises de fou rire est un élément important et potentiellement grave car les crises de rire, parfois incoercibles, sont très fréquentes chez ces enfants.

L'espérance de vie et les causes de décès des patients atteints d'un syndrome d'Angelman sont mal connues, du fait de l'absence d'étude de suivi. Plusieurs observations de patients de plus de 40 ans ont été relatées [8,9,12,13,19], mais concernent des patients pour qui le diagnostic est récent et dont l'histoire a été reconstituée rétrospectivement. Nous rapportons le cas d'une mort subite chez une enfant de 8 ans, traitée pour hypertonie vagale entre 20 mois et 4 ans. Le lien entre cette hypertonie vagale et le décès est probable et justifie une surveillance et un traitement médical prolongés chez ces sujets.

Le traitement de l'hypertonie vagale du nourrisson fait appel à un anticholinergique de synthèse, le diphémanil méthylsulfate (anciennement commercialisé sous le nom de Prantal) [17]. En l'absence d'autorisation de mise sur le marché, ce produit est réservé aux cas d'hypertonies vagues prouvées, responsables de malaises graves [20, 21]. La posologie habituelle, en dehors de la période néonatale, est de 8 à 10 mg/kg/j en trois prises [22], par voie orale. Des cas de bloc auriculo-ventriculaire ou d'allongement du QT [23] ayant été décrits chez le nouveau-né prématuré [24, 25], il est impératif de vérifier avant le début du traitement que l'intervalle QT corrigé est inférieur à 440 ms. Dans le cas du syndrome d'Angelman, les interactions entre le diphémanil et d'autres médicaments allongeant le QT doivent être prises en compte (cisapride, neuroleptiques) [26]. Dans notre première observation, l'efficacité du diphémanil sur les syncopes a été spectaculaire. L'amélioration concomitante des troubles du sommeil et du comportement pourrait être liée à plusieurs facteurs: disparition de l'anxiété liée aux malaises récurrents, rôle bénéfique de l'âge [2] ou action directe du traitement.

Le disopyramide est également utilisé comme traitement de l'hypertonie vagale du fait de ses propriétés anticholinergiques, en particulier chez l'enfant plus grand [27]. Il s'est avéré efficace dans notre troisième observation bien qu'il n'ait pas fait la preuve de son efficacité lors d'une étude randomisée [28]. Les bêtabloquants sont classiquement utilisés chez l'adulte [14,27,29] mais ont été inefficaces dans la première observation, malgré le rôle de facteurs adrénergiques dans le déclenchement des malaises (bruit, crises de rire). La mise en place d'un stimulateur cardiaque reste exceptionnelle [27,30].

CONCLUSION

La survenue de malaises chez un patient atteint du syndrome d'Angelman doit faire évoquer une hypertonie vagale. Les examens utiles au diagnostic, outre l'électrocardiogramme, sont l'enregistrement Holter sur 24 heures et le réflexe oculo-cardiaque car le test d'inclinaison est difficile à réaliser chez ces patients atteints d'un retard mental sévère. En cas de positivité des explorations, un traitement médical prolongé doit être entrepris. Le diphémanil et le disopyramide ont été efficaces dans les observations rapportées.

Références

1. Angelman H. «Puppet children»: a report of three cases. *Dev Med Child Neurol* 1965 ; 7 : 681-8.
2. Clayton-Smith J, Pembrey ME. Angelman syndrome. *J Med Genet* 1992 ; 29 : 412-5.

3. Moncla A, Livet MO, Malzac P et al. Le syndrome d'Angelman. Arch Pediatr 1994 ; 1 : 1118-26.
4. Clayton-Smith J. Clinical research on Angelman syndrome in the United Kingdom: observations on 82 affected individuals. Am J Med Genet 1993 ; 46 : 12-5.
5. Jones KL Angelman Syndrome (Happy Puppet Syndrome). In: Jones KL (ed). Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 5th Edition. Philadelphia : WB Saunders Company, 1997 : 200-1.
6. Robb SA, Pohl KR, Baraitser M, Wilson J, Brett EM. The happy puppet syndrome of Angelman: review of the clinical features. Arch Dis Child 1989 ; 64 : 83-6.
7. Williams CA, Frias JL. The Angelman ("happy puppet") syndrome. Am J Med Genet 1982 ; 11 : 453-60.
8. Buntinx IM, Hennekam RC, Brouwer OF et al. Clinical profile of Angelman syndrome at different ages. Am J Med Genet 1995 ; 56 : 176-83.
9. Loan LA, den Boer AT, Hennekam RC, Renier WO, Brouwer OF. Angelman syndrome in adulthood. Am J Med Genet 1996 ; 66 : 356-60.
10. Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J et al. Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. Angelman Syndrome Foundation. Am J Med Genet 1995 ; 56 : 237-8.
11. Dupont JM, Cuisset L. Bases génétiques des syndromes de Prader-Willi et d'Angelman : implications pour la conduite du diagnostic biologique. Arch Pediatr 1998 ; 5 : 418-24.
12. Loan L, Halley D, den Boer AT, Hennekam RC, Renier WO, Brouwer OF. Angelman syndrome without detectable chromosome 15q11-13 anomaly: clinical study of familial and isolated cases. Am J Med Genet 1998 ; 76 : 262-8.
13. Meijers-Heijboer EJ, Sandkuijl LA, Brunner HG et al. Linkage analysis with chromosome 15q11-13 markers shows genomic imprinting in familial Angelman syndrome. J Med Genet 1992 ; 29 : 853-7.
14. Kouakam C, Vaksrann G, Lacroix D, Godart F, Kacet S, Rey C. Intérêt du test d'inclinaison dans la prise en charge des syncopes inexplicables de l'enfant et de l'adolescent. Arch Mal Cœur 1997 ; 90 : 679-86.
15. Davy JM, Beck L, Pons M, Raczka F, Ferrière M. Syndromes vasovagaux. Arch Mal Cœur 1998 ; 91 : 33-9.
16. Lucet VT, Toumieux MC, Pajot N, Monod N. Hypertonie vagale paroxystique du nourrisson. A propos de 14 observations. Arch Pediatr 1984 ; 41 : 527-31.
17. Lucet V, Do Ngoc D, Cauchemez B et al. Traitement de l'hypertonie vagale réflexe du nourrisson. Place du diphémanil (à propos de 50 cas). Arch Pediatr 1987 ; 44 : 359-63.
18. Van de Walle JP, Panagides D, Bonnal J et al. Variabilité sinusale et syncope vagale chez l'adulte jeune. Arch Mal Cœur 1998 ; 91 : 337-41.
19. Reish O, King RA. Angelman syndrome at an older age. Am J Med Genet 1995 ; 57 : 510-1.
20. Agence du médicament, direction de l'évaluation. Information des prescripteurs sur l'utilisation du Prantal. Arch Pediatr 1997 ; 4 : 78-80 (Erratum : Arch Pediatr 1997 ; 4 : 708).
21. Lucet V, Denjoy I, Do-Ngoc D, Toumieux MC, Picard-Claudon MA, Coumel P. Effet du traitement atropinique sur la mort subite du nourrisson. Enquête multicentrique réunissant 7 851 enfants à risque. Presse Med 1992 ; 21 : 1896-900.
22. Chéron G, Vidal AM, Rey E, Pons G, d'Athis P, Olive G. Pharmacocinétique du diphémanil méthylsulfate chez le nourrisson. Arch Pediatr 1994 ; 1 : 33-7.
23. Adamantidis M, Dumotier B, Caron J, Dupuis B. Effets électrophysiologiques et potentialité arythmogène du diphémanil méthylsulfate sur les fibres de Purkinje de lapin. Corrélations avec les observations cliniques d'allongement du QT en pédiatrie. Arch Mal Cœur 1998 ; 91 : 1487-94.
24. Villain E, Kachaner J, Le Bidois J et al. Bloc auriculo-ventriculaire partiel et allongement de QT chez quatre prématurés recevant du diphémanil. Arch Pediatr 1990 ; 47 : 33-5.
25. Bennasr S, Baumann C, Casadevall I, Bompard Y, Jacqz-Aigrain E. Bloc auriculo-ventriculaire compliquant l'utilisation du diphémanil (Prantal) chez deux nouveau-nés prématurés. Arch Pediatr 1993 ; 50 : 413-5.
26. Tahiri C. Prepulsid et allongement de l'espace QT. J Pediatr Puericulture 1998 ; 11 : 422-8.
27. O'Sullivan J. Arrhythmias. In : Wren C (ed). Paediatric cardiac arrhythmias. Oxford : Oxford University Press, 1996 : 352-9.
28. Morillo CA, Leitch JW, Yee R, Klein GJ. A placebo-controlled trial of intravenous and oral disopyramide for prevention of neurally mediated syncope induced by head-up tilt. J Am Coll Cardiol 1993 ; 22 : 1843-8.
29. Balaji S, Osizlok PC, Alien MC, McKay CA, Gillette PC. Neuro-cardiogenic syncope in children with a normal heart. J Am Coll Cardiol 1994 ; 23 : 779-85.
30. Sapiro DW, Casta A, Safley W et al. Vasovagal syncope in children requiring pacemaker implantation. Am Heart J 1983 ; 106 : 1406-11.

© ДУШЕН С., ДО-НГОК Д., РОССИНЬОЛЬ А.-М., ЛЮСЕ В., ЖОАННАР А., ЖУК П.-С. –
УДК 616.8-007-056.49

СИНДРОМ ЭНЖЕЛМАНА (ANGELMAN) И ТЯЖЕЛАЯ ВАГУСНАЯ ГИПЕРТОНИЯ ПО ПОВОДУ ТРЕХ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

С. Душен², Д. До-Нгок¹, А.-М. Россиньоль³, В. Люсе¹, А. Жоаннар³, П.-С. Жук⁴.

(¹Центр детской кардиологии Шато де Кот, 78350 Лож-ан-Жозас, ²Отделение неонатальной медицины и детской реанимации, ³Отдел педиатрии, ⁴Отделение генетики, Госпитально-университетский центр, Гренобль, Франция)

Резюме. Синдром Энжелмана (Angelman) включает тяжелую задержку умственного развития и расстройство речи, атаксическую походку, судороги и гиперактивное, веселое поведение, с частыми приступами смеха. Генетическая диагностика возможна приблизительно в 80% случаев. До настоящего времени в этом синдроме не было описано никакой сердечно-сосудистой аномалии.

Мы представляем три наблюдения за детьми, страдающими синдромом Энжелмана (Angelman) и имеющими проявления тяжелой вагусной гипертонии (ваготонии). Возраст начала появления симптомов заболевания был между 20 месяцами и восемью годами. У одного ребенка началом заболевания были исключительно приступы смеха. Диагностика была осуществлена при 24-х часовой регистрации электрокардиограммы (Холтеровское мониторирование) с вызыванием окуло-кардиального рефлекса. Препаратами выбора при лечении были дифеманил (Prantal®) у двух детей младше двух месяцев (после неудачного применения бета-блокаторов в одном случае) и дизопирамид у более старшего ребенка, с высокой эффективностью в каждом случае. Однако один из детей внезапно умер в возрасте 6 лет, через два года после прекращения приема дифеманила.

Эти наблюдения побуждают рекомендовать систематическое проведение у пациентов, страдающих синдромом Энжелмана (Angelman) Холтеровского мониторирования ЭКГ и определения окуло-кардиального рефлекса (или теста наклона). Учитывая потенциальную опасность обмороков, кажется оправданным длительное медикаментозное лечение.

Ключевые слова: синдром Энжелмана, вагусная гипертония, внезапная смерть, ребенок, дифеманил

Синдром Энжелмана (Angelman) был впервые описан в 1965 году Энжелманом (H. Angelman) под названием «дети-марионетки» (puppet children) [1]. Он встречается с частотой 1 на 20 000 рождений [2]. Синдром постоянно включает тяжелую задержку умственного развития, задержку двигательных навыков, с почти полным отсутствием речи, атаксию и гиперактивное веселое поведение с частыми приступами смеха [3-5]. Это очень выразительное, образное поведение подчеркивалось названием «веселая марионетка» (веселой марионетки синдром), в настоящее время оставленным [5-7]. Дизморфизм нарастает со временем [8,9] и становится очевидным в возрасте после 2 лет: микроцефалия, широкий рот с выпячиванием языка, расходящиеся резцы, выступающая нижняя челюсть, гипопигментация. В более 80% случаев в возрасте 3 или 4 лет появляются судороги [3], с характерными электроэнцефалографическими изменениями.

Диагностика синдрома Энжелмана, прежде всего, клиническая [10]. Диагноз может быть подтвержден в 80% случаев цитогенетическими и молекулярно-биологическими методами: в 70% случаев выявляется микроделеция локуса 15q11-13 на хромосоме 15 материнского аллеля. В 5% случаев выявляется дисомия этого локуса хромосомы 15, отцовского аллеля. Наконец, в 2% случаев речь идет о мутации в околоцентромерной области [11]. В 20-25% случаев у лиц, отвечающих клиническим критериям данного синдрома, не обнаруживаются никаких цитогенетических или молекулярных аномалий и в этой ситуации риск повторения аномалии среди братьев и сестер является наиболее высоким [12,13].

В классическом варианте синдрома Энжелмана не описано никаких сердечно-сосудистых нарушений, и прогноз жизни этих пациентов обычно рассматривался как нормальный [4,8,9]. Мы представляем три клинических наблюдения за детьми, страдающими синдромом Энжелмана и имеющими тяжелую вагусную гипертонию, один из детей внезапно скончался в возрасте 6 лет.

НАБЛЮДЕНИЯ

Дилан является первым ребенком здоровых, не двоюродных родителей. С первого года жизни, отмечалась задержка в приобретении двигательных навы-

ков, сопровождавшаяся нарушениями сна, психомоторным возбуждением, а затем судорогами. Электроэнцефалограмма аномальна, сканирование выявило церебральную атрофию и агенезию прозрачной перегородки (septum lucidum). Начато лечение вальпроатом натрия и диазепамом. Диагноз синдрома Энжелмана был подтвержден в возрасте 17 месяцев выявлением микроделеции 15q11. В возрасте 2 лет 8 месяцев у Дилана впервые появился обморок в момент прекращения приступа безудержного смеха. В дальнейшем, наблюдались многочисленные подобные эпизоды, сопровождаемые шумом или приступами смеха, а иногда судорожными движениями, возникавшие ежедневно и серьезно нарушавшие жизнь семьи. Эти болезненные проявления отчетливо обнаруживались родителями. Диазепам, ухудшавший ситуацию, был заменен ламотрижином (Lamotrigine). Были проведены исследования: электрокардиограмма нормальная (интервал QT скорректированный - 360 мс), эхокардиография нормальная. Холтеровское мониторирование выявило две синусовые паузы с максимальной продолжительностью 2 500 мс, во время безумного смеха, без других аномалий. Эти патологические проявления не изменялись под действием пропранолола (2 мг/кг/день) и это лечение было быстро прекращено, в связи с внезапно наступившей синусовой паузой продолжительностью 6 600 мс при Холтеровском мониторировании (рис.). Препарат был заменен дифеманилом (Prantal®) в дозе 2, затем 4 мг/кг/день с явным положительным эффектом: прекращение обмороков и, совершенно неожиданным, уменьшением нарушений сна и улучшением поведения (приступы смеха стали более редкими, а ребенок - менее неустойчивым и импульсивным). Это лечение непрерывно продолжалось до возраста 4 лет с превосходной эффективностью и хорошей переносимостью (отсутствие удлинения QT, хотя отмечались несколько атропиноподобных эффектов: диурия, запор).

Рис. Холтер-электрокардиограмма ребенка 2 лет и 9 месяцев с установленным синдромом Энжелмана с частыми обмороками. Выявлена пауза продолжительностью 6 700 мс возникшая в момент прекращения приступа неукротимого смеха (см. стр. 95).

Шарлотта - является первым ребенком пары родителей, не имевших никаких особенностей в анамнезе. С возраста 2 месяцев у нее обнаруживались пищевые затруднения и эпизоды цианоза в связи с макроглоссией и пищеводной дискинезией. Эхокардиограмма нормальная. В возрасте 20 месяцев она была госпитализирована по поводу заболевания. Обследование выявило значительную задержку психомоторного развития, лицевую дизморфию, дрожание. Электроэнцефалограмма аномальна и сканирование обнаружило умеренную

церебральную атрофию. Электрокардиограмма нормальна (интервал QT 320 мс). Окуло-кардиальный рефлекс положительный с мгновенным снижением частоты сердечных сокращений от 128 до 22 в мин. Начато лечение вальпроатом натрия и дифеманилом. Одновременно произведена частичная глоссэктомия, которая отчетливо улучшила состояние дыхания. Диагноз синдрома Энжелмана был установлен клинически на основании задержки психомоторного развития, полного отсутствия речи и характерного нарушения поведения. Он был подтвержден при исследовании ДНК. Дифеманил был отменен в возрасте 4 лет и 8 месяцев, в 6 лет вальпроат натрия был заменен комплексным препаратом бензодизепина и нейролептика. Через два месяца, во время госпитализации, у Шарлотты возник приступ с потерей сознания и остановкой дыхательной и сердечной деятельности. Она умерла, несмотря на проведение реанимационных мероприятий.

Мореан являлся вторым ребенком у пары, не имевшей в анамнезе никаких проблем. Его сводная сестра и родной брат здоровы. Синдром Энжелмана был диагностирован в возрасте 6 месяцев на основании задержки психомоторного развития. Лечение карбамазепином начато в возрасте 6 лет с хорошим эффектом в отношении судорожных приступов. В возрасте 8 лет Мореан был госпитализирован в связи с внезапными эпизодами нарушения тонуса без потери сознания или необычных движений. Электрокардиограмма нормальная (интервал QT 320 мс) так же, как и эхокардиограмма. Холтеровское мониторирование в течение 24 часов нормальное, минимальная частота сердечных сокращений 47 в мин ночью. Окуло-кардиальный рефлекс вызывает резкое замедление частоты сердечных сокращений с паузой 6 800 мс, сопровождавшееся яркими клиническими проявлениями (бледность, прекращение жизненных функций). Вагусная гипертония была устранена дизопирамидом в дозе 200 мг/сут в два приема (250 мг/м²/сут). Единственный рецидив заболевания на фоне проводимого лечения наблюдался в виде кратковременной потери сознания. Переносимость лечения хорошая, интервал QT устойчивый. Контрольное Холтеровское мониторирование не выявило нарушений. Лечение дизопирамидом продолжалось до возраста 10 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром Энжелмана является редким заболеванием, которое имеет достаточно точные диагностические критерии [10], но которое не всегда легко распознается в первые годы жизни [8]. В клинической картине заболевания доминируют неврологические нарушения и изменения поведения, среди которых особенно значимы выраженная задержка умственного развития, отсутствие речи, веселый характер и приступы беспричинного смеха.

По нашим данным, никакой кардиальной патологии в синдроме Энжелмана не было описано до настоящего времени, помимо вероятных последствий сколиоза [2,4,9]. Об имеющейся в основе заболевания энцефалопатии, в первую очередь, заставляют думать рецидивы судорог. Однако наши три наблюдения показывают, что необходимо иметь в виду и выявлять соответствующими исследованиями вагусную гипертонию, тем более что она может осложняться судорогами, обусловленными церебральной аноксией [14,15]. Электроэнцефалограмма, если она дополняется

регистрацией деятельности сердца, может быть показательной. Холтеровское мониторирование и окуло-кардиальный рефлекс подтверждают вагусную гипертонию [16,17] у детей, возраст или неврологический статус которых не позволяют провести тест наклона [14]. Выявляют следующие диагностические критерии: при Холтеровском мониторировании паузы продолжительностью до 2,5 с или аномальные изменения синусового ритма [17,18]; для окуло-кардиального рефлекса асистолия свыше 2 с у детей старше одного года или снижение частоты сердечных сокращений больше, чем на две трети первоначальной частоты [16, 17]. В наших наблюдениях, диагноз был однозначно подтвержден этими двумя исследованиями. У одного из трех детей, обмороки воспроизводимо провоцировались смехом и эта взаимосвязь подтверждалась Холтеровским мониторированием или электроэнцефалограммами. Возможность обмороков, связанных с приступами безумного смеха, является важным и потенциально опасным элементом, так как приступы смеха, иногда неукротимого, очень часты у этих детей.

Жизненный прогноз и причины смерти у пациентов с синдромом Энжелмана мало изучены, в связи с отсутствием продолжительных наблюдений. Было опубликовано множество наблюдений за пациентами старше 40 лет [8,9,12,13,19], но эти наблюдения касаются пациентов, у которых заболевание диагностировано недавно, а его история была реконструирована ретроспективно. Мы представляем случай внезапной смерти ребенка 8 лет, получавшего лечение по поводу вагусной гипертонии в возрасте от 20 месяцев до 4 лет. Связь между вагусной гипертонией и смертельными исходами вероятна и подтверждается результатами продолжительного медицинского наблюдения и лечения этих пациентов.

Лечение вагусной гипертонии у новорожденного требует применения синтетического антихолинергического препарата дифеманила метилсульфата (ранее выпущенного на рынок под названием Prantal®) [17]. При отсутствии разрешения выпуска в продажу, этот препарат резервирован для случаев установленной вагусной гипертонии, имеющей тяжелые проявления [20,21]. В неонатальном периоде препарат обычно назначают в дозе от 8 до 10 мг/кг/день в три приема перорально [22]. У недоношенного новорожденного было описано появление атриовентрикулярной блокады и удлинения QT [23,24,25], поэтому до начала лечения необходимо удостовериться в том, что продолжительность скорректированного интервала QT меньше 440 мс. В случае синдрома Энжелмана должно быть принято в расчет взаимодействие между дифеманилом и другими медикаментами, удлиняющими QT (сизаприд, нейролептики) [26]. В нашем первом наблюдении, эффективность дифеманила в отношении обмороков была наглядной. Сопутствующее уменьшение нарушений сна и улучшение поведения могло быть связано с несколькими факторами: исчезновение беспокойств

ва связанного с рецидивирующими приступами, положительная роль взросления [2] или прямой эффект лечения.

Дизопирамид также был использован для лечения вагусной гипертонии вследствие своих антихолинергических свойств, в частности у более старшего ребенка [27]. Препарат оказался эффективным в нашем третьем наблюдении, хотя он и не доказал своей пользы во время рандомизированного исследования [28]. Бета-блокаторы, обычно используемые у взрослых [14,27,29], были неэффективны в первом наблюдении, несмотря на установленную роль адренергических факторов в возникновении проявлений заболевания (шум, приступы смеха). Установка кардиостимулятора

остается способом лечения в чрезвычайных ситуациях [27,30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возникновение неожиданных приступов у пациента с установленным синдромом Энжелмана заставляет предполагать вагусную гипертонию. Необходимыми для ее подтверждения исследованиями должны быть, кроме электрокардиограммы, Холтеровское мониторирование в течение 24 часов и окуло-кардиальный рефлекс, так как тест наклона трудно провести у пациентов с тяжелой задержкой умственного развития. В случае положительных результатов исследования, должно быть предпринято пролонгированное медикаментозное лечение. Дифеманил и дизопирамид были эффективны в представленных наблюдениях.

ANGELMAN'S SYNDROME AND SEVERE VAGAL HYPERTONIA. THREE PAEDIATRIC CASE REPORTS

S. Dushen, D. Do-Ngok, A.-M. Rossijol, B. Lusen, A. Zhonard, P.-S. Zhuk

(The Center of Pediatric Cardiology Shato de Kot, 78350, Lozh-an-Zhozak; The Department of Neonatal Medicine and Pediatric Resuscitation. The Department of Pediatrics, The Department of Genetics. Hospital and University Center, Grenoble, France)

Angelman's syndrome is an association of severe mental retardation with absence of language, ataxia, convulsions and hyperactive, joyful behaviour with frequent bouts of laughing. Genetic diagnosis is possible in about 80% of cases. No cardiovascular abnormalities have been described in this syndrome to date.

The authors report the cases of three children with Angelman's syndrome who presented with severe malaise due to increased vagal tone. The age of onset of symptoms was between 20 months and 8 years. One of the children had malaises triggered by bouts of laughing. The diagnosis was confirmed in all three cases by the results of Holter 24 hour ECG recording and oculo-cardiac reflex. The treatment chosen was Diphemanil (Prantal) in the two patients under 2 years of age (after failure of a trial of betablockers in one case) and Disopyramide for the oldest child with excellent results in all cases. However, one child died suddenly at the age of 6, two years after stopping diphemanil.

Based on these observations, the authors suggest that all malaises in patients with Angelman's syndrome should be investigated by Holter ECG and oculo-cardiac reflex (or tilt test). In view of the potential gravity of the syncopal attacks, long-term medical treatment seems to be justified.

Key words: Angelman's syndrome, children, vagal hypertonia, Diphemanil

© БРЕГЕЛЬ Л.В., КНЯЗЕВА Т.С., КРУПСКАЯ Т.С. –
УДК 616.72-002-053.2

ХРОНИЧЕСКИЕ АРТРИТЫ У ДЕТЕЙ

Л.В. Брегель, Т.С. Князева, Т.С. Крупская, Л.М. Батурина

(Россия. Иркутск. Государственный институт усовершенствования врачей, Государственный медицинский университет, Областная клиническая детская больница)

Резюме. Изучена структура хронических артритов у детей, находившихся на лечении в ревматологическом отделении Иркутской областной детской больницы. Выявлены возрастно-половые особенности каждой из нозологических форм. Оценена эффективность использования рекомендованных схем лечения различных клинических вариантов хронических артритов. Обсуждается оптимальная схема организации специализированной медицинской помощи в условиях города и области.

Ключевые слова: дети, хронические ювенильные артриты, лечение

ARTHRITES CHRONIQUES CHEZ LES ENFANTS

L.V. Breguel, T.S. Kniazéva, T.S. Kroupskaïa, L.M. Batourina

(Université d'État de Médecine, Institut d'État de Perfectionnement des Médecins, Hôpital régional d'enfants, 1, rue de Krasnogo Vosstanya, Irkoutsk, 664000, Russie)

Résumé. Sur la base des recherches réalisées on a révélé que dans la structure des arthrites chroniques chez les enfants suivant le traitement à la Section rhumatologique de l'hôpital régional d'en-