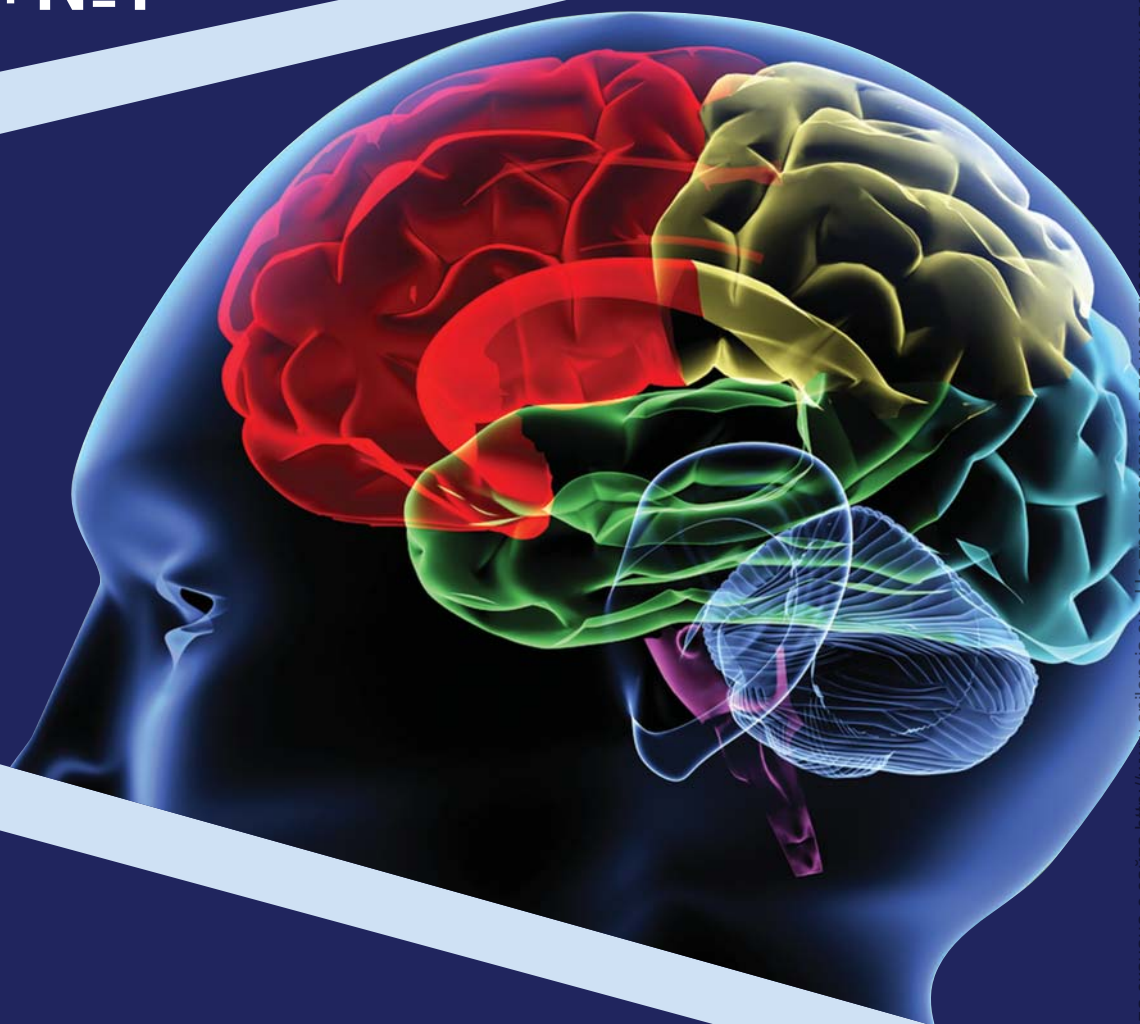


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН и Минздравсоцразвития России
Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2012 Том 4 №1



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

ЭПИЛЕПСИЯ ПРИ ГИПОМЕЛАНОЗЕ ИТО: ДВА СЛУЧАЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Миронов М.Б., Боровикова Н.Ю., Боровиков К.С., Мухин К.Ю.

Институт Детской Неврологии и Эпилепсии имени Святителя Луки, Москва

Резюме: гипомеланоз Ито – редкое генетическое заболевание из группы факоматозов. Авторы представляют обзор литературы, посвященный истории описания данного синдрома, этиологии, особенностям клинической картины, диагностике и подходам к терапии. Особое внимание уделено особенностям эпилепсии и электроэнцефалографической картины при гипомеланозе Ито. Обсуждаются также подходы к лечению эпилепсии в мировой практике разных авторов. Ввиду редкости данного заболевания авторы проводят сравнительный анализ двух наблюдаемых ими пациентов с гипомеланозом Ито и эпилепсией с данными литературы.

Ключевые слова: гипомеланоз Ито, эпилепсия, факоматозы.

Гипомеланоз Ито – наследственное нейрокожное заболевание, относящееся к гетерогенной группе факоматозов, проявляющееся участками депигментации кожи, нередко в сочетании с зонами гиперпигментации, а также неврологическими нарушениями. Название «факоматозы» произошло от греческого слова *phakos* – пятно. Отличительной чертой заболеваний этой группы является поражение органов и тканей, которые являются производными эктодермы: кожи с её дериватами, нервной системы, сетчатки, внутренних органов. К этой группе относят такие известные заболевания, как туберозный склероз, нейрофиброматоз фон Реклингхаузена, энцефалотригеминальный ангиоматоз Штурге-Вебера, ретиноцереbellарный ангиоматоз Гиппеля-Линдау. В последнее время в группу факоматозов вошли ещё несколько заболеваний, среди них гипомеланоз Ито (ГИ), известный также в литературе под названием «ахроматическое недержание пигмента» (*incontinentia pigmenti achromians*) [Мухин К.Ю. с соавт., 2006; Мухин К.Ю., 2011].

В 1952 году японский исследователь М. Ito впервые описал больного с клиническими признаками данного заболевания, причем им были описаны только кожные проявления. В последующем были получены дополнительные данные, касающиеся поражения других органов и систем, включая ЦНС. Но даже

и в настоящее время о гипомеланозе Ито известно относительно немного; считается, что это редкое заболевание [Мухин К.Ю. с соавт., 2006; Мухин К.Ю., 2011]. Вместе с тем, гипомеланоз Ито занимает третье место по частоте встречаемости после туберозного склероза, нейрофиброматоза Реклингхаузена. На 600-700 первичных обращений пациентов к детскому неврологу он выявляется в 1 случае [Темин П.А., Казанцева Л.З., 2001]. Несколько чаще заболевание встречается у девочек.

ГИ – генетическое заболевание с переменным типом наследования. Описаны транслокации, диплоидия, триплоидия с дефектами локусов 9q33, 15q11-q13; мозаичная трисомия хромосомы 18, тетрасомия 12p; мутации в X-хромосоме (Xp11, Xp21.2, мозаичность по X-хромосоме) [Темин П.А., Казанцева Л.З., 2001; Rubin, 1972]. Замечено, что мозаицизм при данном заболевании встречается примерно в 50% случаев [Fujino с соавт., 1995]. Однако ген при ахроматическом недержании пигмента все еще не картирован, что затрудняет пренатальную диагностику. В связи с различиями генетического дефекта тип наследования переменен: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, рецессивный сцепленный с X-хромосомой, что также затрудняет генетическое консультирование [Мухин К.Ю. с соавт., 2006; Rubin, 1972].

Клинические проявления ГИ достаточно типичны. Отмечено, что родители обращаются с детьми к дерматологу, педиатру или неврологу в большинстве случаев в возрасте ребёнка до двух лет. В этот период жалобы родителей касаются, преимущественно, косметических проблем: неровные пятна цвета «кофе с молоком» на коже, «монголоидное» пятно, полосы или «брызги» гипопигментации; также может быть заметно отставание в психическом развитии. При детальном осмотре типичны участки гипопигментации вдоль линии Блашко; впрочем, возможна другая их локализация, а также двусторонние очаги. Число полос гипопигментации может быть различным: от одной до нескольких. Они появляются при рождении или в период младенчества, реже детства. Иногда при выявлении пятен у светлокотых людей возникают сложности, так как они бывают трудноот-

личимы от здоровой кожи. В таких случаях применяется лампа Вуда. В её синих лучах пятна на темном фоне кожи светятся ярко-белым цветом. Нередко извитые участки гипопигментации чередуются с полосами гиперпигментации. Единичные пятна цвета “кофе с молоком” находят у 40% пациентов. Возможно появление монголоидных пятен темно-синего цвета, а также изменение цвета волос в отдельных участках с потерей пигмента, ангиоматозные невусы, глазнично-верхнечелюстной темно-синий невус Ито, аномалии ногтей, диффузная или очаговая алопеция [Мухин К.Ю. с соавт., 2006; Ito, 1952; Pascual-Castroviejo с соавт., 1998].

При ГИ встречаются скелетные аномалии: расщелина неба, кифосколиоз, гиперлордоз, рекурвация коленных суставов, рудиментарные рёбра, варусные и вальгусные деформации стоп, голеней, клинодактилия, синдактилия, асимметрия лица, туловища, конечностей, грудной клетки, гемигипертрофия, а также аномалии зубов (дефекты эмали, гипоплазия, дисплазия, конусообразные зубы) [Мухин К.Ю., 2011; Rubin, 1972; Pascual-Castroviejo с соавт., 1998].

При соматическом обследовании нередко находят врожденные пороки сердца, диафрагмальные грыжи, аномалии желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы (единичная почка, фокальный сегментарный гломерулосклероз, гипогенитализм, гипоспадия, крипторхизм). Отмечено сочетание синдрома с доброкачественными опухолями внутренних органов. Описаны аномалии органа зрения, врожденная тугоухость. Офтальмологические нарушения включают: пигментную дегенерацию сетчатки (чередование полос гипо- и гиперпигментации), гетерохромию или гипопигментацию радужной оболочки, гипоплазию или дислокацию дисков зрительных нервов, атрофию хореоидального сплетения, эпискандус, гипертелоризм, микрофтальм, помутнение роговицы [Мухин К.Ю. с соавт., 2006; Fujino с соавт., 1995; Aicardi, 1998].

Неврологические нарушения выявляются у подавляющего большинства пациентов (до 100%) [Aicardi, 1998; Cross, 2005]. Характерны диффузная мышечная гипотония, страбизм, нистагм, интеллектуальный дефицит, аутистическое поведение (около 10% случаев) а также эпилепсия [Мухин К.Ю. с соавт., 2006]. Частота и выраженность умственной отсталости при ГИ существенно варьируют, что, вероятно, обусловлено гетерогенностью генетического дефекта. Тяжелая умственная отсталость выявляется примерно у 40% пациентов, средней и легкой степени – у 17% [Мухин К.Ю., 2011]. По данным других авторов [Pascual-Castroviejo с соавт., 1998], у 43% больных практически не выявляется отклонений в умственном развитии ($IQ > 80$). С другой стороны, по данным Cross (2005), до 70% больных имеют трудности при обучении в школе.

Эпилептические приступы констатируются у 50% больных гипомеланозом Ито [Мухин К.Ю., 2011]. При

дебюте эпилепсии на первом году жизни возможно начало заболевания с эпилептических спазмов. В старшем возрасте для больных данным синдромом характерно преобладание генерализованных тоникоклонических приступов без ауры (более половины всех типов приступов) и фокальных моторных пароксизмов (25%). Реже встречаются миоклонические приступы (около 10%) [Aicardi, 1998; Cross, 2005; Pascual-Castroviejo с соавт., 1998]. Описано развитие эпилептического статуса при гипомеланозе Ито [Placantonakis с соавт., 2005]. Приступы во многих случаях резистентны к антиэпилептической терапии [Pascual-Castroviejo с соавт., 1998; Maria с соавт., 2005]. Однако в наблюдениях Cross (2005) у 40% больных приступы успешно контролировались АЭП. В публикации К.Ю. Мухина с соавт. (2006) у наблюдаемого пациента также удалось достичь медикаментозной ремиссии.

Дополнительные методы обследования имеют весьма ограниченное значение ввиду неспецифичности полученных результатов. Для осмотра гипопигментных участков лучше всего использовать лампу Вуда.

При электроэнцефалографическом исследовании может констатироваться замедление основной активности фоновой записи, наличие в межприступном периоде региональной, мультирегиональной и диффузной эпилептиформной активности. Ogino с соавт. (1994) описали появление коротких пробегаев региональной быстрой активности у больных гипомеланозом Ито и связали данный ЭЭГ-паттерн с наличием участков пахирии в головном мозге.

При нейровизуализации, а также при гистологическом исследовании мозга умерших были выявлены следующие изменения: множественные нейрональные гетеротопии, диффузная пахирия, гемимегалэнцефалия, полимикрогирия, лиссэнцефалия, фокальные корковые дисплазии, гипоплазия мозолистого тела, диффузная кортикальная атрофия с вентрикуломегалией, атрофия червя мозжечка, сглаженность интердигитации между серым и белым веществом. Возможно также полное отсутствие каких-либо морфологических изменений в мозге [Aicardi, 1998; Fujino с соавт., 1995; Pascual-Castroviejo с соавт., 1998; Placantonakis с соавт., 2005].

Диагноз ГИ устанавливается на основании типичной клинической картины заболевания. Характерно сочетание обширных участков гипопигментации с зонами гиперпигментации. Необходимо проведение медико-генетического консультирования (хромосомные нарушения выявляются у 50% пациентов), хотя вероятность наследования низка, кроме X-сцепленных случаев [Мухин К.Ю., 2011; Aicardi, 1998]. Хромосомный анализ должен быть проведен на культуре кератиноцитов, так как выращивание на обычных средах приводит к ложноотрицательным результатам [Aicardi, 1998].

Лечение ГИ исключительно симптоматическое;

это касается прежде всего эпилепсии. Кожные пятна лечения не требуют, при желании пациентов или их семьи возможна косметическая коррекция. Ортопедическая коррекция выполняется по показаниям; задержка психического развития, нарушения слуха, зрения корректируются реабилитационными мероприятиями соответствующих специалистов.

Эпилептические приступы требуют пристального внимания и лечения, с применением базовых (вальпроаты и препараты карбамазепина) и новых (окскарбазепин, топирамат, леветирацетам) антиэпилептических препаратов. Антиэпилептические препараты (АЭП) при ГИ назначаются в зависимости от типов приступов. Базовые препараты для антиэпилептической терапии – вальпроаты. При сочетании генерализованных судорожных приступов с фокальными применяется комбинация вальпроатов с карбамазепином, окскарбазепином или топираматом [Мухин К.Ю., 2011]. По данным Maria с соавт. (2005), в

30% случаев при возникновении эпилепсии при ГИ отмечается резистентность приступов к АЭП. При сочетании эпилепсии со структурными нарушениями головного мозга у больных гипомеланозом Ито в случаях резистентности приступов к терапии возможно проведение нейрохирургического лечения, например, кортикальные резекции при дисплазиях, функциональная гемисферотомия при гемимегалэнцефалии [Placantonakis с соавт., 2005].

Прогноз ГИ варьирует в зависимости от выраженности клинических симптомов и прежде всего эпилептических приступов, умственной отсталости, наличия системных поражений. Пигментные пятна в большинстве случаев с возрастом бледнеют и даже исчезают, гиперпигментированные пятна могут темнеть [Maria с соавт., 2005]. Продолжительность жизни пациентов не ограничена, за исключением случаев с тяжелой умственной отсталостью [Мухин К.Ю., 2011].

	С.А., мальчик, 8 лет	Н.Е., девочка, 3,5 года	По данным Pascual-Castroviejo I. с соавт. (1998), описано 76 больных ГИ, из них 37 пациентов с эпилепсией (49%)
Особенности кожных проявлений	Гиперпигментные и гипопигментные участки с неровными краями в виде завитков и «брызг шампанского» на конечностях и туловище, больше с боковых сторон; одиночное пятно цвета «кофе с молоком» на передне-боковой поверхности шеи	Гипопигментные участки с неровными краями в виде пятен неправильной формы и неровных линий на конечностях (на наружной и внутренней поверхностях правого бедра) и туловище (на передней срединной линии грудной клетки и на боковой поверхности грудной клетки слева по линиям Блашко); пятна гиперпигментации на туловище (на боковой поверхности грудной клетки слева по линиям Блашко) и конечностях (на внутренней поверхности правого бедра)	Пятна гипопигментации вдоль линий Блашко билатерально и унилатерально; пятна гиперпигментации
Дебют приступов	8 месяцев	3 месяца	У всех – до 10 лет; в 8% на 1-м году жизни
Типы приступов	Генерализованные тонико-клонические приступы	Эпилептические спазмы; асимметричные тонические приступы	Генерализованные тонико-клонические приступы – у 25% пациентов, фокальные приступы – 12%, инфантильные спазмы – 8%, миоклонические – 4%
Изменения при нейровизуализации	Легкая кортикальная атрофия с вентрикуломегалией, больше справа	Фокальная кортикальная дисплазия правой затылочно-височной области	Диффузная или очаговая атрофия головного мозга, аномалии белого вещества головного мозга, перивентрикулярная лейкомаляция, гипоплазия мозжечка, артерио-венозные мальформации
Уровень интеллектуального развития	IQ 56 (умственная отсталость лёгкой степени)	Тяжелая задержка психоречевого развития	Умственная отсталость – в 43 случаях (57%), 10% – аутичное поведение; 21% – пограничный уровень; 22% – нормальный интеллект (IQ > 85)
Динамика приступов на лечении АЭП	Купирование приступов при назначении вальпроатов	вальпроат – без эффекта; лекетирацетам – без эффекта; этосуксимид – без эффекта; топирамат – кратковременное урежение частоты приступов; Резекция дисплазии – снижение частоты приступов на 75%; вигабатрин – купирование приступов	Контроль над приступами достигается почти у половины пациентов

Таблица 1. Сравнительная характеристика двух наблюдаемых нами больных гипомеланозом Ито с пациентами, описанными в литературе.



Рисунок 1. Чередование гипопигментированных и гиперпигментированных участков кожи на левой руке и боковой поверхности туловища слева по типу «завитков», «брызг шампанского», расположенных по линиям Блашко, у пациента С.А., мальчика, 8 лет.

Ввиду редкости данного заболевания мы провели сравнительный анализ двух наблюдаемых нами пациентов с гипомеланозом Ито и эпилепсией с данными литературы – оригинальной статьей Pascual-Castroviejo I. с соавт. (1998), обследовавших 76 больных ГИ, 37 из которых страдали эпилепсией (см. табл. 1).

У двух обследованных нами пациентов наблюдаются кожные проявления синдрома, что согласуется с данными мировой литературы (см. рис. 1, 2). Однако у обследованного мальчика наблюдаются более выраженные и большие по размеру кожные проявления, что, вероятно, связано с меньшим возрастом девочки.

Эпилептические приступы у двух наших пациентов с гипомеланозом Ито также различны. Так, у более



Рисунок 2. Чередование гипопигментированных и гиперпигментированных пятен на внутренней поверхности правого бедра пациентки Н.Е., девочки, 3,5 года.

старшего мальчика выявлялись генерализованные тонико-клонические приступы, которые являются наиболее частыми приступами при ГИ по данным мировой литературы. У пациентки более младшего возраста выявлены эпилептические спазмы и фокальные моторные приступы, которые, по данным литературы, встречаются в 8% и в 12% случаев соответственно.

При МРТ головного мозга у мальчика с гипомеланозом Ито была выявлена легкая кортикальная атрофия с вентрикуломегалией, больше справа (см. рис. 3). У девочки наблюдалась обширная фокальная корковая дисплазия правой затылочно-височной области (см. рис. 4).

У обоих пациентов с ГИ был выявлен интеллектуальный дефицит. У мальчика 8 лет уровень IQ равен

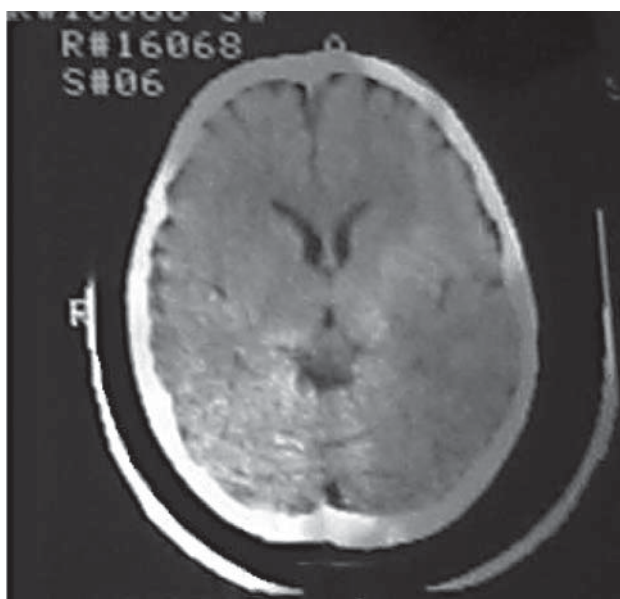


Рисунок 3. КТ головного мозга пациента С.А., мальчик, 8 лет. Кортикальная атрофия с легкой вентрикуломегалией, больше справа.

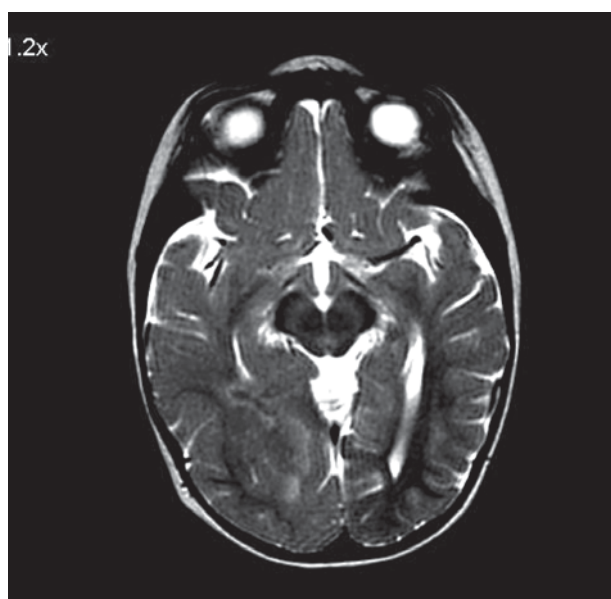


Рисунок 4. МРТ головного мозга пациентки Н.Е., девочка, 3,5 года. Признаки фокальной корковой дисплазии правой затылочно-височной области.

56. У пациентки 3,5 лет отмечалась тяжелая задержка психоречевого развития. Pascual-Castroviejo I. с соавт. (1998) в своей публикации отмечают, что у пациентов с гипомеланозом Ито, имеющих в анамнезе инфантильные спазмы, в подавляющем большинстве случаев отмечается в дальнейшем тяжелый интеллектуальный дефицит.

Что касается антиэпилептической терапии и ее эффективности, то, по данным Pascual-Castroviejo I. с соавт. (1998), контроль над приступами достигался меньше, чем у половины пациентов с гипомеланозом Ито. В нашем исследовании у мальчика 8 лет с генерализованными судорожными приступами удалось достичь ремиссии при монотерапии вальпроатами (Депакин-хроно пр-ва Sanofi, Франция (900 мг/сут). Пациентке с гипомеланозом Ито в возрасте 2 лет в связи с резистентными тяжелыми и частыми асимметричными тоническими приступами в сочетании с тоническими спазмами была проведена резекция фокальной корковой дисплазии (профессор А.Г. Меликян, НИИ ней-

рохирургии им. Н.Н. Бурденко). После оперативного лечения отмечено снижение частоты приступов на 75%. После коррекции АЭП – увеличения дозы вигабатрина (Сабрил пр-ва Sanofi, Франция) с 500 мг/сут до 1500 мг/сут – достигнута клиническая (но не электрическая!) ремиссия.

Таким образом, согласно нашим наблюдениям и данным литературы, эпилепсия – нередкое проявление гипомеланоза Ито. У обоих наблюдаемых нами пациентов отмечались эпилептические приступы: генерализованные тонико-клонические, эпилептические спазмы, фокальные моторные приступы в сочетании с интеллектуальным дефицитом. По наблюдениям Pascual-Castroviejo I. с соавт. (1998) большой когорты пациентов с ГИ, частота развития эпилепсии у них достигала почти половины – 48,7%. Точная диагностика и своевременное назначение адекватной терапии эпилептических приступов у больных ГИ, может существенно улучшить качество жизни пациентов.

Литература:

1. Мухин К.Ю., Боровиков К.С., Кузина Н.Ю., Петрухин А.С., Гаман О.В., Шпрехер Б.Л. Гипомеланоз Ито – редкий случай из практики невролога. Русский журнал детской неврологии. 2006. Т. 1(1). С. 38–41.
2. Мухин К.Ю. Гипомеланоз Ито. В книге под ред. К.Ю. Мухина, А.С. Петрухина, А.А. Холина. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. Москва: АртСервис Лтд. 2011. С. 427–676.
3. Темин П.А., Казанцева Л.З. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей. Москва: Медицина. 2001. С. 312–315.
4. Aicardi J. Diseases of the nervous system in childhood, 2-nd edition. Cambridge Mac Keith Press. 1998. P. 145–146.
5. Cross H. Neurocutaneous syndromes and epilepsy – issues in diagnosis and management. Epilepsia. 2005. V. 46. Suppl.10. P. 17–23.
6. Fujino O., Hashimoto K., Fujita T. с соавт. Clinico-neuropathological study of incontinentia pigmenti achromians – an autopsy case. Brain Dev. 1995. V. 17. P. 425–427.
7. Ito M. Studies of melanin XI. Incontinentia pigmenti achromians, singular case of naevus dipigmentosis systematicus bilateralis. Tohoku J. Exp. Med. 1952. V. 55. P. 57–59.
8. Maria B.L., Menkes J.H. Neurocutaneous syndromes. In: Child Neurology – 7th edition. Eds.: J.H. Menkes, H.B. Sarnat, B.L. Maria. – Lippincott Williams Wilkins. 2005. P. 822–823.
9. Ogino T., Hata H., Minakuchi E. с соавт. Neurophysiologic dysfunction in hypomelanosis Ito: EEG and evoked potential studies. Brain Dev. – 1994. V. 16. P. 407–412.
10. Pascual-Castroviejo I., Roche C., Martinez-Bermejo A. с соавт. Hypomelanosis of Ito. A study of 76 infantile cases. Brain Dev. 1998. V. 20(1). P. 36–43.
11. Placantonakis D., Ney G., Edgar M., Souweidane M., Hosain S., Schwartz T. Neurosurgical management of medically intractable epilepsy associated with hypomelanosis Ito. Epilepsia. 2005. V. 46(2). P. 329–331.
12. Rubin M. Incontinentia pigmenti achromians. Multiple cases within a family. Arch. Dermatol. 1972. V. 105(3). P. 424–425.

HYPOMELANOSIS OF ITO WITH EPILEPSY: TWO CASES IN CLINICAL PRACTICE

Mironov M.B., Borovikova N.Yu., Borovikov K.S., Mukhin K.Yu.

Institute of Child Neurology and Epilepsy them. St. Luke, Moscow

Abstract: hypomelanosis of Ito (HI) is rare genetic disorder of the phakomatoses group. Authors represent literature review on the history of the HI description, etiology, clinical features, diagnosis, and approaches to therapy. Special attention is description is characteristics of epilepsy and EEG to HI. We also discuss different approaches to the treatment of epilepsy. So HI is rare disease the authors carried out a comparative analysis of the observed two patients with HI and epilepsy with literature data.

Key words: hypomelanosis of Ito (HI), epilepsy, phakomatoses