

Aicardi Sendromu: Nadir Görülen Bir Nörolojik Hastalık

Aicardi Syndrome: A Rare Neurological Disease: Case Report

Hande GAZETECİ TEKİN,^a
Sanem KESKİN YILMAZ,^a
Sarenur GÖKBEN,^a
Gül SERDAROĞLU,^a
Hasan TEKGÜL^a

^aÇocuk Nöroloji BD,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 23.12.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 06.07.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:
Hande GAZETECİ TEKİN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Nöroloji BD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
gazetecihande@yahoo.com.tr

ÖZET Aicardi sendromu, X'e bağlı dominant geçiş gösteren, infantil spazm, korpus kallozum agenezisi, koryoretinal lakün başta olmak üzere oküler anormallikler ve motor mental retardasyonla karakterize ciddi doğumsal bir sendromdur. Son yıllarda, Aicardi sendromuna eşlik edebilecek farklı ve önemli başka bulguların da olduğu saptanmıştır. Sendrom başlıca kız çocuklarında görülmektedir. Hastalığın tanısı klinik bulgular ile konulmaktadır. Elektroensefalografi, manyetik rezonans görüntüleme bulguları ve oftalmolojik muayene tanıda yardımcıdır. Aicardi sendromlu hastalarda genellikle ilk sorun nöbet olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nöbetler çoğunlukla antiepileptik tedaviye dirençlidir ve yaşamın ilk altı ayında, bazen de doğumdan kısa bir süre sonra başlamaktadır. Bu çalışmada, nöbetleri devam eden Aicardi sendromu tanısı alan üç olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Aicardi sendromu; korpus kallozum agenezisi; spazm, bebek; göz anomalileri

ABSTRACT Aicardi syndrome is a severe congenital genetic disorder characterised with X-linked dominant inheritance, infantile spasms, agenesis of corpus callosum, ocular abnormalities predominantly chorioretinal lacunae and mental motor retardation. Recently it is well recognized that several other important findings added to Aicardi syndrome. This syndrome occurs almost exclusively in females and diagnosis is currently based on clinical presentation. The first problem that a child with Aicardi syndrome generally develops is seizure. This always starts in the first six months of life, sometimes shortly after birth, and resistant to antiepileptic drugs. Electroencephalography, magnetic resonance imaging findings and ophthalmoscopy are helpful in diagnosis of Aicardi syndrome. Here in we present three cases that are diagnosed Aicardi syndrome with on-going seizures.

Key Words: Aicardi syndrome; agenesis of corpus callosum; spasms, infantile; eye abnormalities

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2015;24(3):112-6

Aicardi sendromu 1965 yılında sekiz hastada tanımlanmıştır.¹ Genellikle kız çocuklarında ve çok nadiren 47,XXY karyotipine sahip erkeklerde gözükür, X kromozomundaki dominant de novo mutasyonların sebep olduğu düşünülen bir hastalıktır.^{1,2} Ancak sorumlu gen hâlen bilinmemekte ve tanı klinik ve radyolojik bulgular ile konulmaktadır. İnfantil spazm, koryoretinal lakünler ve korpus kallozum agenezisi sendromun klasik triadını oluşturmaktadır.¹ Hastalığın fenotipini santral sinir sistemi (SSS) tutulumu belirlemektedir.² SSS tutulumu, kallozal displazi, intrakraniyal kistler, polimikrogri ve ağır serebellar anomaliler şeklinde olabilir.^{2,3} Klasik triadın yanında majör ve destekleyici bulgular ile tanı

kriterleri tanımlanmıştır.⁴ Bu kriterler göz ve kraniyal görüntüleme bulgularından oluşmaktadır.

Çalışmamızda, bu kriterler yardımı ile tanı konulmuş üç olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMLARI

OLGU SUNUMU 1

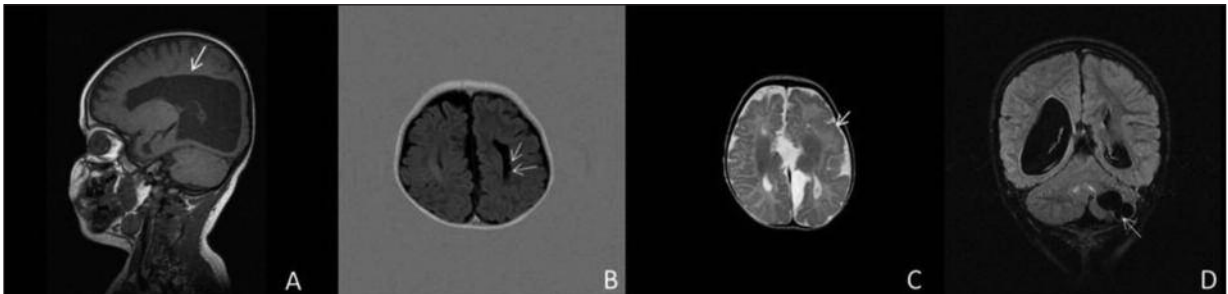
İkinci derece kuzen evliliği ile anne-babanın ilk çocuğu olan 11 yaşındaki kız olgunun, sezaryen ile miadında 3000 g ağırlığında doğduğu öğrenildi. Prenatal ve perinatal öyküde özelliği olmayan olgunun motor ve mental gelişim basamaklarında gerilik olduğu belirtildi. Olgunun beş aylık iken başlayan, afebril sekonder jeneralize olan nöbetleri, karbamazepin ve topiramate tedavilerine rağmen haftada bir sıklıkta devam ediyordu. Nörolojik bakışı, mikrosefali dışında normal bulundu. Olgu orta düzeyde mental retarde, bir iki kelimelik basit cümleler kurabiliyordu. Olgunun, elektroensefalografi (EEG) sinde; sol hemisferik lokalizasyonlu epileptik aktivite izlendi. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sinde korpus kallozum agenezisi ve serebellum solunda multi-septalı nöroepitelyal kist saptandı (Resim 1D). Olgunun idrar organik asitleri, kan ve beyin omurilik sıvısında bakılan aminoasitler, kan amonyak, laktat, pirüvat, biyotinidaz aktivitesi ve karyotip analizi normal saptandı. Göz değerlendirmesinde optik diskte kolobamatöz atrofik görünüm ve koryoretinal lakünler saptandı. Kemik surveyi normal bulundu. Olgu, korpus kallozum agenezisi, serebellar multipl septalı kist, optik diskte kolobamatöz görünüm ve koryoretinal lakünler olması nedeni ile Aicardi sendromu tanısı ile izlem altına alındı (Tablo 1).

OLGU 2

İntrauterin sekizinci ayda korpus kallozum agenezisi saptanan sekiz yaşındaki kız olgunun, aralarında akrabalık olmayan ailenin ikinci çocuğu olarak doğduğu öğrenildi. Doğumundan hemen sonra sol gözünde katarakt saptandığı ve opere edildiği, dördüncü aya kadar normal olan nöromotor gelişiminin ilki febril ve sonrasında tekrarlayan afebril konvülsiyonlar ile birlikte durakladığı, bu nöbetlerden hemen sonra gözlenen fleksör spazmlar tipi nöbetlere yönelik adrenokortikotropik hormon (ACTH) tedavisi başlandığı, ancak kısmi fayda gördüğü öğrenildi. İzlemede dirençli nöbetlerinin devam ettiği, fenobarbital ve oral B₆ vitamini tedavisi ile izleme alındığı belirtildi. Olgunun fizik muayenesinde mikrosefali, sol gözde mikrofalmi ve katarakt, sol kulak kepeğinde atrofi ve ağır düzeyde motor-mental retardasyonu mevcuttu. Etiyolojiye yönelik istenilen kraniyal MRG'de korpus kallozum agenezisi, sol frontal kortikal malformasyon ve subkortikal heterotopi saptandı (Resim 1C). EEG'sinde hipsaritmi paterni mevcuttu. Tandem MS, karnitin, açıl-karnitin profilleri, biyotinidaz aktivitesi, plazma ve beyin-omurilik sıvısından bakılan aminoasit analizleri, laktat, pirüvat ve karyotip analizi normal saptandı. Oftalmolojik incelemede sağ gözde koryoretinal lakünler saptandı. Olgu, korpus kallozum agenezisi, infantil spazm tipi nöbetler, göz bulguları ve eşlik eden yüz anomalileri ile Aicardi sendromu tanısı konularak izleme alındı (Tablo 1).

OLGU 3

Aralarında akrabalık olmayan anne babadan 3900 g olarak miadında doğan üç aylık kız olgu fleksör spazmları nedeni ile yatırıldı. Prenatal ve natal öy-



RESİM 1: A. Korpus kallozum agenezisi. B. Lateral ventriküler duvarda nodüler heterotopi. C. Kortikal displazik görünüm. D. Serebellumda multipiseptalı kist.

TABLO 1: Aicardi sendromunun revize edilmiş tanı kriterleri⁴ ve olgularımızın bulguları.

Majör bulgular	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
İnfanıl spazm*	-	+	+
Koryoretinal lakünler*	+	+	-
Korpus kallozum agenezisi (total veya parsiyel)*	+	+	+
Optik disk kolobomu	+	-	-
Kortikal malformasyonlar (çoğunlukla mikrogri)	-	-	+
Periventriküler (ve/veya subkortikal) heterotopi	-	+	+
Intrakraniyal kistler	+	-	-
Koroid pleksus papillomları	-	-	-
Destekleyici bulgular	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Vertebra ve kosta anomalileri	-	-	-
Mikroftalmi ve/veya diğer göz anomalileri	-	+	+
EEG'de hipsaritmi ya da burst-süpresyon	-	+	+
Belirgin hemisferik asimetri	-	-	-

Tanı: Üç kardinal bulgu veya iki kardinal bulgu+iki majör bulgu veya iki kardinal bulgu+majör bulgu+destekleyici bulgular.

*Kardinal bulgu.

küsü normal bulundu. Yirmi günlük iken fark edilen fleksör spazmlarına yönelik olarak vigabatrin ve B₆ vitamini tedavisi başlandı. Nörolojik bakıda baş tutmasının ve izlemesinin olmadığı, kas tonusunun hem alt hem de üst ekstremiteelerde artmış olduğu görüldü. Olgunun serum ve beyin-omurilik sıvısından yapılan aminoasit düzeyleri, plazma karnitin, açıl-karnitin tetkikleri, Tandem-MS taraması serum laktat, pirüvat, idrar organik asitleri, karyotip analizi normal saptandı. Olgudan infantil ensefalopatiye sebep olabilecek sendromlar açısından *MECP2*, *CDKL-5*, *FOXG1*, *ARX*, *ALDH7A1* genetik analizler gönderildi ve normal bulundu. EEG'sinde süpresyon-burst paterni, kraniyal MRG'de korpus kallozum agenezisi, sol frontal bölgede kortikal displazik görünüm (polimikrogri), lateral ventriküllerin duvarında nodüler heterotopi saptandı (Resim 1A, B). Göz muayenesinde ise retinada yama tarzında atrofik alanlar, solda displastik görünümde optik disk saptandı. Bunun üzerine istenilen vizüel elektrik potansiyeli (VEP) nde bilateral ileti defekti görüldü. Mevcut bulguları ile olgu Aicardi sendromu olarak değerlendirildi (Tablo 1).

TARTIŞMA

Yaklaşık 1/100.000-150.000 canlı doğumda bir sıklıkta rastlanan Aicardi sendromunun klasik triadı ilk kez 1965 yılında tanımlanmıştır.¹ Ancak, yeni

görüntüleme bulguları Aicardi sendromu spektrumunun genişlemesine ve inkomplet vakaların tanı almasına olanak sağlamıştır. Hastalığın tanı kriterleri 1999 yılında Aicardi, 2005 yılında ise Sutton tarafından modifiye edilmiştir.^{4,5} Hastalığın üç kardinal bulgusu; korpus kallozum agenezisi, infantil spazmlar, koryoretinal lakünlerdir ve bunlara ek olarak majör bulgular arasında kortikal malformasyonlar, periventriküler ve subkortikal heterotopi, koroid pleksus papillomları, üçüncü ventrikül etrafında veya interhemisferik kistler, optik sinir kolobomu sayılmaktadır. Mikroftalmi ve diğer göz anomalileri, vertebral ya da ekstremite anomalileri, serebral hemisferik asimetri, EEG'de hipsaritmi ya da burst-süpresyon ise hastalığın destekleyici bulgularıdır.²⁻⁶ Hastalığın üç kardinal bulgusundan infantil spazmlar ve korpus kallozum agenezisi hastalığa özgül olmadığından koryoretinal lakünlerin saptanması çok önemlidir. Ancak, saptanması patognomonik olan koryoretinal lakünler her zaman Aicardi sendromunda gözlenmeyebilir. Bu yüzden tanıya yardımcı olabilecek fenotipik özelliklerin de içinde bulunduğu destekleyici bulgular tanımlanmaya çalışılmıştır.⁵

İlk olguda korpus kallozum agenezisi ve koryoretinal lakünler iki kardinal bulguya ek olarak serebellar multipl kistler ve optik diskteki kolobomatöz görünüm iki majör bulgu olarak saptandı ve

hastalığın tanısı konuldu. Olgumuzda infantil spazm gözlenmedi, oysa literatüre bakıldığında, sendroma eşlik eden nöbetlerin %97'si infantil spazm şeklindedir ve daha sıklıkla asimetrik spazmlar gözlenmektedir. Nöbetler çoğunlukla üç ayın altında başlamaktadır.² Beklenenin aksine, EEG'de hipsaritmi yerine yüksek voltajlı burstler ve izleyen süpresyon paterni daha sık gözlenmektedir. Ancak bizim olgumuzda olduğu gibi olgu serilerinin içinde infantil spazm gözlenmeyen olgular da vardır.^{7,8} İkinci olguda, hastalığın üç majör bulgusu yanında ek konjenital anomaliler ve MRG bulguları mevcuttu.

Üçüncü olguda ise infantil spazm tipi nöbetler, korpus kallozum agenezisi, nodüler heterotopi, kortikal displazi ve destekleyici EEG bulguları mevcuttu. Olgumuzda patognomonik olan koryoretinal lakünler saptanmadı. Literatürdeki olgu serilerinde sendromda görülme oranı %88-100 arası değişmektedir.^{6,9} Bu olgumuzda korpus kallozum agenezisi her ne kadar özgül bir bulgu olmasa da Barkovich ve ark.nın çalışmalarında eşlik eden polimikrogrfi ve nodüler heterotopinin Aicardi sendromu tanısı için destekleyici olduğunu vurgulamaları bizi de varyant form yerine klasik Aicardi tanısına yakınlaştırmıştır.¹⁰ Öte yandan Aicardi'nin 2005 yılındaki çalışmasında, az sayıda böyle olgunun olduğu, tanı zorluğu yaşadığı; varyant ya da diğer majör bulgular ile desteklenirse klasik form olarak sınıflandırılabilirliklerinden bahsedilmektedir.² Bu arada kalan olgular için spesifik bir tanı metodunun geliştirilmesi önemlidir.

Sendromun X'e bağlı otozomal dominant de nova mutasyonla ilişkili olduğu, erkeklerde letal olduğu düşünülmektedir. Sadece kızlarda ve 47,XXY karyotipine sahip erkek hastalarda tanımlanmıştır. Ebeveynden geçiş tanımlanmamıştır.^{2,4}

Hastalarda değişen derecelerde mental retardasyon mevcut olup, nadir de olsa nörokognitif ola-

rak normal hastalar da bulunmaktadır.^{11,12} Olgularımızdan ilki orta, ikincisi ise ağır mental retarde idi. Üçüncü olgunun baş tutması ve izlemesi olmadığından nöromotor açıdan geri olduğu gözlenmiştir.

Hastalara tanı konulmasında esas rolü nörogörüntüleme yöntemleri oynamaktadır. Bildirilen hepsinde total ya da parsiyel korpus kallozum agenezisi mevcut olup, eşlik eden diğer SSS'nin anomalilerinin sıklığı %70-80 civarındadır. Hastalarda görülen diğer anomaliler heterotipiler, mikrosefali, prozensefalik kistler, koroid pleksus papillomu, serebral hemisferlerde belirgin asimetri, vermis agenezisi gibi gelişimsel anormalliklerdir.^{3,11,12} Her üç olgumuzda da korpus kallozum agenezisi mevcut iken diğer tanımlanan destekleyici anormalliklerin en az biri bulunmakta idi.

Sendromun ayırıcı tanısında göz, kraniyal MRG bulguları ve klinik ile toksoplazmoz ve intrauterin sitomegalovirüs enfeksiyonları öne çıkmaktadır.^{2,4} Ancak her üç olgumuzun da serolojik belirteçlerinin negatif olması ve intrakraniyal kalsifikasyonun bulunmaması ile bu tanılardan uzaklaşmıştır.

Tedavide antiepileptik ajanlar, ACTH kullanılmakta, ancak yeterli yanıt alınamamakta ve birçok hastada nöbetsiz kalım sağlanamamaktadır. Vagal sinir uyarımının yararlı olabileceğine dair görüşler bulunmaktadır.²

Prognoz kraniyal anomalilerin ağırlığı ve infantil spazmların kontrol altına alınması ile değişkenlik göstermektedir.¹³ Bu sebeple hastalığın erken tanınması, olası spazm tipi nöbetler açısından ailenin bilgilendirilmesi ve erken tanı açısından önemlidir.

Mental retardasyonu ve korpus kallozum agenezisi ya da anormal göz muayene bulguları olan özellikle kız hastalar Aicardi sendromu açısından dikkatli incelenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Aicardi J, Lefebvre J, Leriche-Koechlin A. A new syndrome: spasm in flexion, callosal agenesis, ocular abnormalities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965;19(4): 609-10.
2. Aicardi J. Aicardi syndrome. *Brain Dev* 2005;27(3):164-71.
3. Kroner BL, Preiss LR, Ardini MA, Gaillard WD. New incidence, prevalence, and survival of Aicardi syndrome from 408 cases. *J Child Neurol* 2008;23(5):531-5.
4. Aicardi J. Aicardi syndrome: old and new findings. *Int Pediatr* 1999;14:5-8.
5. Sutton VR, Hopkins BJ, Eble TN, Gambhir N, Lewis RA, Van den Veyver IB. Facial and physical features of Aicardi syndrome: infants to teenagers. *Am J Med Genet A* 2005; 138A(3):254-8.
6. Fruhman G, Eble TN, Gambhir N, Sutton VR, Van den Veyver IB, Lewis RA. Ophthalmologic findings in Aicardi syndrome. *J AAPOS* 2012;16(3):238-41.
7. Prats Viñas JM, Martinez Gonzalez MJ, Garcia Ribes A, Martinez Gonzalez S, Martinez Fernandez R. Callosal agenesis, chorioretinal lacunae, absence of infantile spasms, and normal development: Aicardi syndrome without epilepsy? *Dev Med Child Neurol* 2005;47(6):419-20.
8. Lund C, Bjørnqvold M, Tuft M, Kostov H, Røsby O, Selmer KK. Aicardi syndrome: an epidemiologic and clinical study in Norway. *Pediatr Neurol* 2015;52(2):182-6.e3.
9. Donnenfeld AE, Packer RJ, Zackai EH, Chee CM, Sellinger B, Emanuel BS. Clinical, cytogenetic, and pedigree findings in 18 cases of Aicardi syndrome. *Am J Med Genet* 1989;32(4):461-7.
10. Barkovich AJ, Simon EM, Walsh CA. Callosal agenesis with cyst: a better understanding and new classification. *Neurology* 2001;56(2):220-7.
11. Rosser TL, Acosta MT, Packer RJ. Aicardi syndrome: spectrum of disease and long-term prognosis in 77 females. *Pediatr Neurol* 2002;27(5):343-6.
12. Grosso S, Lasorellab G, Russo A, Galluzzi P, Morgese G, Balestri P. Aicardi syndrome with favorable outcome: case report and review. *Brain Dev* 2007;29(7):443-6.
13. Yacoub M, Missaoui N, Tabarli B, Ghorbel M, Tlili K, Selmi H, et al. [Aicardi syndrome with favorable outcome]. *Arch Pediatr* 2003;10(6): 530-2.