

Синдром Денди—Уокера у новорожденных

Л.А. Петрова, А.В. Розанов, Ю.И. Барашнев, В.О. Панов

The Dandy—Walker syndrome in the newborn

L.A. Petrova, A.V. Rozanov, Yu.I. Barashnev, V.O. Panov

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Москва

Даны современные представления о синдроме Денди—Уокера: анатомия врожденного дефекта, этиологические и патогенетические гипотезы, роль наследственных факторов. Приводится собственное наблюдение синдрома Денди—Уокера у новорожденного ребенка, результаты магнитно-резонансной томографии. Большое значение придается ранней диагностике и своевременной хирургической коррекции.

Ключевые слова: новорожденные дети, синдром Денди—Уокера, пренатальная диагностика, магнитно-резонансная томография.

The authors give the present views of the Dandy—Walker syndrome: the anatomy of the congenital defect, etiopathogenetic hypotheses, and the role of congenital factors. They provide their observation of the Dandy—Walker syndrome in a neonatal infant and the results of magnetic resonance imaging. A premium is placed upon its early diagnosis and timely surgical correction.

Key words: neonatal infants, Dandy—Walker syndrome, prenatal diagnosis, magnetic resonance imaging.

Впервые описание синдрома Денди—Уокера было дано почти 100 лет назад, в 1914 г. W. Dandy и K. Blackfan в статье, посвященной изучению разных форм гидроцефалии [1]. Синдром отличался выраженным клиническим полиморфизмом. Это послужило поводом для длительной дискуссии, так как высказывалось мнение, что речь идет о совершенно разных, но близких по своим клиническим проявлениям заболеваниях. Через 7 лет W. Dandy проанализировал методы диагностики и лечения данного порока; спустя 21 год A. Walker предложил вариант его хирургической коррекции. В 1954 г. фамилии этих двух исследователей были объединены в названии указанного синдрома [2].

Синдром Денди—Уокера — порок развития головного мозга, который характеризуется триадой признаков [3]:

- гипоплазией червя мозжечка (и полушарий);
- расширением III желудочка до формирования кисты задней черепной ямки из-за ее увеличения, связанного со смещением вверх латеральных си-

- нусов и мозжечкового намета;
- внутренней гидроцефалией.

Существует определенная вариабельность клинических признаков, что послужило поводом для продолжительных дискуссий при изучении синдрома. У некоторых больных выявляют гипоплазию червя мозжечка/или небольшие кисты при нормальной заднечерепной ямке. В то же время могут быть другие варианты, когда полностью отсутствует червь мозжечка, ствол мозга оказывается недостаточно развитым. Церебральные аномалии, связанные с синдромом Денди—Уокера, могут включать явления дисплазии (нейрональная гетеротопия, шизэнцефалия, дисгенезия мозолистого тела и голопроэнцефалия). Теперь эти находки принято расценивать как вариант синдрома Денди—Уокера. Многие исследователи считают, что внутренняя гидроцефалия не типична для плода, она формируется несколько позже и является вторичной [4, 5]. Уровень обструкции силвиева водопровода и препятствие току спинномозговой жидкости находят в месте выходных отверстий IV желудочка.

Специалисты пренатальной функциональной диагностики выделяют *полную* и *неполную*, а также *закрытую* и *открытую* формы синдрома Денди—Уокера [6]. Полная форма характеризуется агенезией червя мозжечка и наличием явной коммуникации между IV желудочком и кистой в области большой цистерны. Неполная форма — это частичная агенезия нижней части червя мозжечка, в связи с чем коммуникация IV желудочка с кистой большой цистерны

© Коллектив авторов, 2010

Ros Vestn Perinatol Pediat 2010; 2:25–29

Адрес для корреспонденции: Петрова Любовь Александровна — к.м.н., н.с. отделения новорожденных Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

Розанов Андрей Викторович — к.м.н., ст.н.с. отделения новорожденных Барашнев Юрий Иванович — д.м.н., проф., засл. деятель науки РФ, консультант отделения новорожденных

Панов Вадим Олегович — к.м.н., ст.н.с. отделения рентгенорадиологической диагностики

117997 Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4

прослеживается не на всем протяжении червя. Открытая и закрытая формы различаются наличием или отсутствием окклюзии отверстий Люшке и Мажанди и сообщением желудочка с подпаутинным пространством [7].

Этиология синдрома до сих пор остается неясной. Среди основных гипотез можно выделить следующие:

- остановка эмбрионального развития в процессе формирования ромбовидного мозга;
- атрезия выходного отверстия из IV желудочка при отсроченном открытии отверстия Мажанди [4];
- возникновение сосудистого сплетения IV желудочка в середине тонкой крыши ромбовидного мозга [5]. Это предположение основано на экспериментальных данных, так как аналогичные феномены могут наблюдаться у линии мышей с врожденной гидроцефалией, у которых остается верхняя мембранная область, ведущая к большой кисте между червем мозжечка и сосудистым сплетением. Формирование большой кисты в задней черепной ямке нарушает нормальный рост червя мозжечка и мозолистого тела.

Согласно современным представлениям, этиология синдрома Денди—Уокера чрезвычайно гетерогенна, так как в его возникновении принимают участие разные факторы: наследственные (хромосомные и генные) и экзогенные (тератогены) [6, 8].

Установлена связь изолированной формы синдрома с генами ZIC1 и ZIC4 [6]. Рождение детей с синдромом Денди—Уокера наблюдали и при врожденных нарушениях метаболизма, например, при одной из форм 3-метилглутаконовой ацидурии, сопровождающейся ретинопатией, тубулярными расстройствами, ацидозом и увеличением активности трансаминаз.

В 29—55% случаев синдром Денди—Уокера сочетается с различными врожденными синдромами [9], которые представлены в таблице. В связи с высоким риском хромосомных aberrаций в комплекс пренатального обследования плода с подозрением на син-

дром Денди—Уокера рекомендуется включать карิโอ-типирование [10].

Среди живорожденных детей частота синдрома Денди—Уокера невелика — от 1:5000 [11] до 1:25 000 [12, 13]; чаще страдают мальчики. Между тем среди детей с врожденной гидроцефалией частота встречаемости синдрома колеблется от 3,5 до 12%. В связи с этим первоначально диагноз обычно устанавливается в нейрохирургических клиниках. Перинатальные исходы во многом зависят от глубины поражения ЦНС (нарастающая гидроцефалия), а также от наличия сочетанной патологии, которая в 60—75% случаев сопровождает данный синдром [11, 14]. Прогноз для жизни и здоровья варьирует от практически нормального постнатального развития до тяжелой инвалидности и даже гибели ребенка [10, 15]. По данным литературы, показатели постнатальной заболеваемости и смертности выше в тех ситуациях, когда синдром диагностирован в пренатальном периоде. Постнатальное развитие у таких детей имеет более серьезное отклонение в неврологическом статусе [16].

По данным аутопсий синдром Денди—Уокера отличается выраженным полиморфизмом. В 68% случаев он сочетается с другими пороками головного мозга: агенезией мозолистого тела, гетеротопией, аномалией извилин, стенозом силвиева водопровода. Иногда может полностью отсутствовать червь мозжечка, ствол мозга оказывается недоразвитым, что связывают с генетическими дефектами нервной трубки.

Трудности дифференциального диагноза усугубляются и тем, что грубое расширение боковых желудочков не всегда коррелирует с размером кист в IV желудочке.

Для своевременного установления диагноза рекомендуется следующий план обследования ребенка:

- проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга с сагиттальным и аксиллярным обзором IV желудочка; поиск других аномалий развития головного мозга;
- офтальмологическое обследование;

Таблица. Врожденные синдромы, сочетающиеся с синдромом Денди—Уокера

Синдромы	Клинические признаки	Этиология
Различные хромосомные аномалии	Поражение различных органов и систем	Хромосомные делеции, дупликации, трисомии, триплоидии
Синдром Уокера—Варбурга (Walker—Warburg)	Лиссэнцефалия, ретиная дисплазия, аномалии глаз, энцефалоцеле, миопатии и др.	Мутации генов POMT1 (локализация 9q34.1), POMT2 (14q24.3), FKTN (9q31) и др. Тип наследования аутосомно-рецессивный
ЗС синдром (краниомозжечково-сердечная дисплазия, Ritscher—Schinzel синдром)	Задержка роста, пороки сердца (септальные дефекты), гипертелоризм и др.	Ген не установлен. Тип наследования аутосомно-рецессивный
PHACE-синдром	Артериальные аномалии, включая коарктацию аорты, дефекты сердца, глаз (микроофтальмия)	Этиология неизвестна

PHACE — Posterior fossa, Hemangioma, Aortic, Cardiac and Eye abnormalities

- эхокардиография;
- кариотипирование при наличии других пороков развития;
- консультация нейрохирурга.

Утверждают, что при синдроме Денди—Уокера летальный исход наступает от ишемии мозга [13]. При отсутствии сопутствующих пороков развития прогноз более благоприятный. Прогностическим критерием неблагоприятных исходов является не только малый размер мозжечка, но и его дисгенезия [17]. До 50% оперированных и оставшихся в живых детей могут иметь нормальное развитие. При наблюдении за детьми большое значение придается обязательному и регулярному контролю за уровнем внутричерепного давления.

Несмотря на совершенствование пренатальной ультразвуковой диагностики, которая позволяет выявлять синдром Денди—Уокера уже с 15-16 нед гестации [18], в ряде случаев авторы отмечают объективные сложности визуализации тонких структур головного мозга в ранние сроки беременности [7, 18]. В частности, размер IV желудочка до 22 нед беременности не превышает 1 мм (!) и лишь к сроку доношенной беременности увеличивается до 3—4 мм.



Рис. 1. Новорожденный с синдромом Денди—Уокера. Объяснения в тексте.

Пренатальная диагностика синдрома осложняется при наличии экстракраниальных аномалий. Самыми частыми сочетаниями являются комбинации с пороками сердца и расщелинами лица; среди других аномалий мозга наиболее часто встречаются агенезия мозолистого тела, патология извилин мозга и кисты сосудистых сплетений [11].

В клинической картине на первый план выступают симптомы гидроцефалии в виде увеличения окружности головы, выбухания большого родничка. У новорожденного отмечается повышенная возбудимость, выражена глазная симптоматика (спонтанный

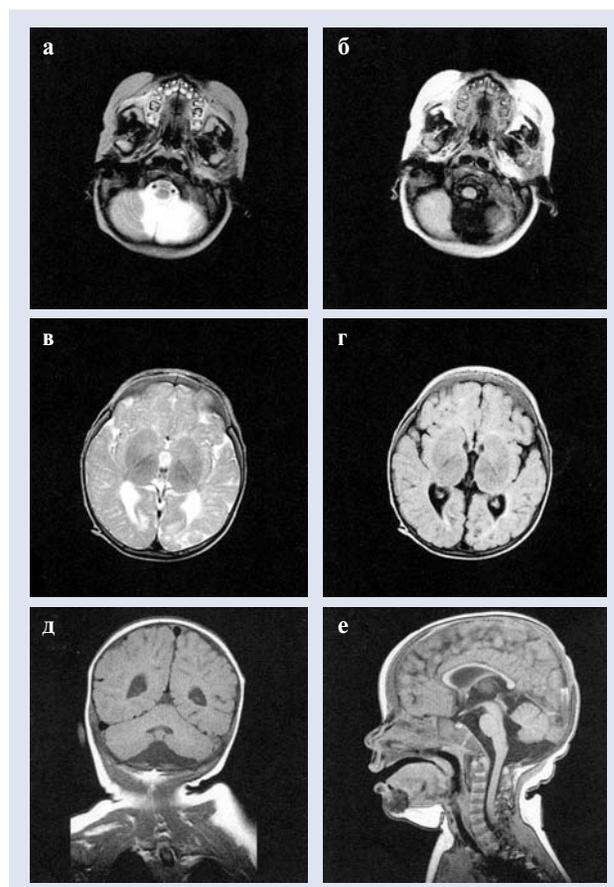


Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма новорожденного с синдромом Денди—Уокера—внутренняя гидроцефалия. На аксиллярных T_2 -взвешенных томограммах (а, б), полученных с помощью импульсных последовательностей TSE и FLAIR, выявляется выраженная гипоплазия мозжечка. На срезах, проходящих выше (в, г), боковые и III желудочки расширены. На коронарном и сагитальном T_1 -взвешенных изображениях, полученных с помощью импульсных последовательностей SE (д) и GE (е), дополнительно определяется частичное сохранение червя мозжечка, увеличение объема IV желудочка и базальных цистерн головного мозга, истончение мозолистого тела, которое хорошо видно на GE T_1 -взвешенном изображении (е). TSE — быстрое спиновое эхо; FLAIR — инверсия-восстановление с подавлением МР-сигнала цереброспинальной жидкости; SE — спиновое эхо; GE — градиентное эхо.

нистагм, косоглазие). Однако в этот ранний период жизни выявить мозжечковые симптомы не удастся.

Пытаясь объяснить многообразие обнаруживаемых неврологических симптомов, некоторые авторы предполагали, что внутричерепная гипертензия, гидроцефалия, параличи черепных нервов могли быть вызваны врожденными деформациями костей основания черепа. Считалось, что происходящее сдавление ствольных структур способствует появлению нистагма, косоглазия, спастических парезов и параличей, гиперракузии и снижению интеллекта [19]. Тем не менее, первые клинические симптомы у новорожденных появляются раньше, чем гидроцефалия становится очевидной. Череп новорожденных увеличивается в размерах быстрее в окципитальной, чем во фронтальной области. Неврологические дисфункции у новорожденных (апноэ, нистагм, атаксия, парез лицевого нерва и гиперрефлексия) обычно обусловлены компрессией мозговых структур. Для детей с синдромом Денди—Уокера характерен быстрый рост окружности головы в течение первых 2 мес жизни; расхождение черепных швов больше сзади или спереди. В такой же последовательности происходит истончение костей черепа [13, 17, 20].

Приводим собственное наблюдение новорожденного ребенка с синдромом Денди—Уокера.

Мальчик родился у молодых и здоровых родителей (матери 30 лет, отцу 32 года). Данная беременность третья, протекала на фоне уреоплазменной и микоплазменной инфекции (диагностированы методом полимеразной цепной реакции) во II триместре беременности и плацентарной недостаточности в III триместре. При ультразвуковом исследовании в 36 нед беременности у плода было выявлено расширение боковой цистерны головного мозга, единичная киста

сосудистого сплетения в таламокаудальной вырезке справа, задержка внутриутробного развития плода по гипотрофическому типу. Родоразрешение осуществлено путем кесарева сечения на 37-й неделе гестации (преждевременное излитие околоплодных вод, рубец на матке). Масса тела ребенка при рождении 2229 г, длина — 42 см, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов, плацента гипоплазирована.

При осмотре новорожденного были выявлены фенотипические особенности (рис. 1): большие низкорасположенные ушные раковины, большой щелевидный рот, узкое и высокое небо, широкий нос с выраженными ноздрями, макроглоссия, гипертелоризм, короткая шея, выраженный гирсутизм (на спине и плечах), низкий рост волос на лбу, грубый голос, короткие конечности, поперечные складки на обеих ладонях, крипторхизм. При ультразвуковом сканировании пороки развития внутренних органов и сердца не выявлены. Однако при магнитно-резонансной томографии (рис. 2) обнаружены аномалии, характерные для синдрома Денди—Уокера. Кариотип новорожденного нормальный — 46, XY. При проведении офтальмологического и аудиологического скрининга патологии со стороны глазного дна не зафиксировано, слуховая функция не нарушена. Ребенок был выписан домой с рекомендациями дальнейшего динамического наблюдения невролога и нейрохирурга.

Пренатальная диагностика гидроцефалии и детальное клинико-лабораторное обследование новорожденных с признаками начинающейся гидроцефалии — залог ранней диагностики синдрома Денди—Уокера, оказания ребенку своевременной медикаментозной помощи, а в дальнейшем — возможной нейрохирургической коррекции врожденного дефекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Dandy W.E., Blackfan K.D.* Internal hydrocephalus. An experimental, clinical and pathological study // *Am. J. Dis. Child.* 1914. Vol. 8. P. 406—482.
2. *Benda C.* Dandy-Walker syndrome or so-called atresia of the foramen Magendie // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1954. Vol. 13. P. 14.
3. *Taggart J.R., Walker A.E.* Congenital atresia of the foramen of Luschka and Magendie // *Arch. Neurol. Psychiat.* 1942. Vol. 48. P. 583—612.
4. *Brodal G.* The development of the human cerebrospinal fluid pathway with particular reference to the roof of the fourth ventricle // *J. Anat. (Lond.)*. 1969. Vol. 105. P. 467—475.
5. *Barkovich A.J.* Pediatric Neuroimaging, 3rd ed. Lippencott, Philadelphia, P.A., 2000. 880 p.
6. *Norman M.G., Mcgillivray B.C., Kalousek D.K. et al.* Congenital malformations of the brain: pathological, embryological clinical, radiological and genetic aspects. New York: Oxford. Univ. Press, 1995. P. 171—172.
7. *Снайдерс Р.Дж.М., Николаидес К.Х.* Ультразвуковые маркеры хромосомных дефектов плода. М.: Видар, 1997. 192 с.
8. *Conford E., Twining P.* The Dandy-Walker syndrome: the value of antenatal diagnosis // *Clinical Radiology.* 1992. Vol. 45. P. 172—174.
9. *Юдина Е.В., Медведев М.В.* Перинатальные исходы при врожденных пороках развития. Синдром Денди—Уокера // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. 2000. № 4. С. 266—271.
10. *Bilovocky N.A., Romito-DiGiascono R.R., Murcia C.L. et al.* Factors in the genetic background suppress the engrailed—1 cerebellar phenotype // *J. Neurosci.* 2003. Vol. 23. P. 5105—5112.
11. *Воеводин С.М.* Ультразвуковое исследование головного мозга и лица у плода. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. / Под ред. В.В. Митькова, М.В. Медведева. 2-й том. М.: Видар, 1996. С. 189—118.
12. *Osenbach R.K., Menezes A.H.* Diagnosis and management of the Dandy-Walker Malformation: 30 years of experience // *Pediat. Neurosurg.* 1992. Vol. 18. P. 179—189.
13. Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и тактика / Под ред. Б.М. Петриковского, М.В. Медведева, Е.В. Юдиной // М.: РАВУЗДПП, Реальное время, 1999. 254 с.
14. *Ватолин К.В.* Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей. М.: Видар, 1995. 120 с.

15. Nyberg D., Mahony B., Hegge F. et al. Enlarged cisterna magna and the Dandy-Walker malformation: factors associated with chromosome anomalies. *Obstetrics and Gynaecology*. 1991. Vol. 77. P. 436—442.
16. Рябов И.И., Николаева Л.Т. Пренатальное ультразвуковое наблюдение синдрома Денди—Уокера в 18—22 нед беременности // *Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии*. 2000. № 2. С. 155—157.
17. Klein O., Pierre-Kahn A., Boddaert N. et al. Dandy-Walker malformation prenatal diagnosis and prognosis // *Child. Neur. Syst.* 2003. Vol. 19. P. 484—489.
18. Grinberg J., Nothrup H., Ardinger H. et al. Heterozygous deletion of the linked genes ZIC1 and ZIC4 is involved in Dandy-Walker malformation // *Nat. Genet.* 2004. Vol. 10. P. 105—305.
19. Ulm B., Deutinger J., Bernaschek G. Dandy-Walker malformation diagnosed before 21 weeks of gestation: associated malformations and chromosomal abnormalities // *Ultrasound Obstet. Gynaecol.* 1997. Vol. 10. P. 167—170.
20. Elterman R.D., Bodenstener J.B., Barnard J.J. Sudden unexpected death in patients with Dandy-Walker malformation // *J. Child. Neurol.* 1995. Vol. 10. P. 382—384.

Поступила 16.11.09

Гипофосфатемия, гиперфосфатурия и лечение бисфосфонатами новорожденных с генерализованной артериальной кальцификацией

Hypophosphatemia, Hyperphosphaturia, and Bisphosphonate Treatment Are Associated With Survival Beyond Infancy in Generalized Arterial Calcification of Infancy

F. Rutsch, P. Böyer, Y. Nitschke, N. Ruf, B. Lorenz-Depierieux, T. Wittkamp, G. Weissen-Plenz, R.J. Fischer, Z. Mughal, J.W. Gregory, J.H. Davies, C. Loirat, T.M. Strom, D. Schnabel, P. Nürnberg, R. Terkeltaub, GACI Study Group

Circ. Cardiovasc. Genet. 2008. Vol. 1. № 2. P. 133—140.

Известно, что генерализованная артериальная кальцификация у новорожденных часто приводит к летальному исходу. При этом эффективность какой-либо терапии, в том числе бисфосфонатами, на сегодняшний день не до конца изучена. Опыты, проведенные на мышах, показали, что в группе с низкофосфатной диетой уровень выживаемости значительно выше.

Авторами проведено мультицентровое исследование и ретроспективный анализ данных 55 новорожденных с генерализованной артериальной кальцификацией для определения прогностических факторов. Девятнадцать (34%) пациентов пережили критический младенческий период. Из 17 детей, получавших лечение бисфосфонатами, выжили 11. Из 26 детей, проживших 1 сут после рождения и не получавших лечение бисфосфонатами, лишь 8 (31%) прожили дольше периода младенчества. Молекулярно-генетические исследования выявили 40 различных гомозиготных или компаундных гетерозиготных мутаций, включая 16 первичных мутаций в гене *ENPP1*, которые были обнаружены у 41 (75%) пациента из 55. Из этих 41 пациента 29 (71%) погибли в младенческом возрасте (в среднем в возрасте 30 дней). Семь из 14 детей без *ENPP1* мутаций погибли в возрасте около 9 дней. При наличии в обоих аллелях (5 детей) мутация *p.P305T* во всех случаях ассоциировалась со смертью в младенчестве.

Заключение: мутации кодирующего региона *ENPP1* сочетаются с генерализованной артериальной кальцификацией у новорожденных приблизительно в 75% случаев. За исключением мутации *p.P305T*, которая является летальной в случае присутствия в обоих аллелях, *ENPP1* мутации не влияют на продолжительность жизни. На выживаемость пациентов влияют гипофосфатемия, гиперфосфатурия и лечение бисфосфонатами.

Референт И.М. Асманов