

Овсова О.В.¹, Ершова Н.С.¹, Потолова Е.В.², Николаева Е.Б.²

Анализ клинико-морфологических проявлений септо-оптической дисплазии

1 – ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, Екатеринбург, 2 – ГБУЗ Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», Екатеринбург

Ovsova O.V., Ershova N.S., Potolova E.V., Nikolaeva E.B.

Analysis of clinical and morphological manifestations of septo-optical dysplasia

Резюме

В статье изложены данные анализа клинико-функциональных проявлений септо-оптической дисплазии, определение сроков выявления и факторов, влияющих на возникновение данного врожденного порока развития ЦНС. Исследование включает 29 случаев септо-оптической дисплазии диагностированных у пробандов в Свердловской области. Диагноз основывается на результатах, полученных в ходе пренатальной эхографии и методов нейровизуализации, применяемых после рождения ребенка – МРТ головного мозга, нейросонографии. В статье показаны особенности клинического течения и диагностические симптомы, данные пренатальной диагностики беременных женщин, МРТ и ультразвуковая картина головного мозга.

Ключевые слова: врожденные пороки развития, пренатальная диагностика аномалии плода, скрининг беременных, МРТ-исследование

Summary

The article presents data on the analysis of clinical and functional manifestations of septo-optical dysplasia in both the perinatal and postnatal periods, as well as the determination of factors affecting the occurrence of a congenital developmental disorder of the CNS both in isolation and in combination with other congenital malformations diagnosed in the Sverdlovsk region. The study includes 29 cases of septo-optical dysplasia, both in isolated form and in combination with other defects of the central nervous system, as well as in combination with defects of other internal organs. The diagnosis is based on the presence of a burdened obstetric and gynecological history, prenatal diagnosis, neuroimaging data - brain MRI, neurosonography. The article shows the clinical course and diagnostic symptoms, prenatal diagnosis of pregnant women, MRI and NSG-picture of the brain.

Key words: congenital malformations, fetal abnormality, prenatal diagnosis, screening of pregnant women, MRI study

Введение

Септо-оптическая дисплазия (СОД, синдром де Морсье) OMIM 182230 – клинически гетерогенное заболевание, определяющееся как ассоциация гипоплазии зрительного нерва и хиазмы с гипоплазией гипофиза и аномалиями срединных структур головного мозга, гипо-/аплазией прозрачной перегородки. СОД часто сопутствуют агенезия мозолистого тела, шизэнцефалия, гетеротопии. Дифференциальный диагноз проводится с голопроэнцефалией. Заболевание встречается с одинаковой частотой у мальчиков и у девочек – 1:10000-50000 живорожденных. [1, 2, 3]. Аномалия возникает на 5-6-й неделе внутриутробного развития на этапе вентральной индукции, во время формирования передних срединных структур мозга или во II-III триместре, в результате нарушения кровообращения у плода и ишемии мозга. Болезнь этиологически неоднородна. СОД имеет либо мультифак-

торную природу, либо возникает под действием тератогенов (дизрупция), известны семейные случаи, связанные с мутацией в гене HESX1 (локус 3p21.1-p21.2), которая встречается с частотой менее 1%, наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу [4, 5, 3]. Ген относится к группе эмбриональных гомеобоксных генов, участвующих в осевой дифференцировке эмбриона. К факторам высокой степени риска формирования ВПР относятся: острые TORCH- и респираторные вирусные инфекции, сахарный диабет у матери [4, 6, 2, 3]. Клиническая картина СОД включает зрительные, глазодвигательные расстройства, эндокринную дисфункцию, двигательные нарушения, задержку психо-моторного развития.

Материалы и методы

Настоящая работа содержит данные мониторинга и регистра врожденных пороков развития ЦНС на терри-

тории Свердловской области за 2004-2018 гг. Проведен анализ амбулаторных генетических карт детей с септо-оптической дисплазией и историй беременных женщин, находившихся под наблюдением в ГБУЗ СО КДЦ ОЗМР г. Екатеринбурга, у плодов которых в ходе пренатальной диагностики выявлена данная аномалия мозга. Проведен анализ результатов выборочного ретроспективного исследования 29 случаев септо-оптической дисплазии. Протокол исследования включал: пренатальную эхографию плода, выполненную на ультразвуковой диагностической системе Voluson Expert e8 (GE), сбор перинатального и акушерского анамнеза, неврологический и соматический статус, цитогенетическое исследование (ГБУЗ СО КДЦ ОЗМР), данные параклинических исследований (МРТ головного мозга, НСГ, УЗИ органов брюшной полости и почек, УЗИ сердца, электроэнцефалографии на базе ГАУЗ СО ОДКБ №1), консультации специалистов (окулист, эндокринолог, сурдолог, челюстно-лицевой хирург, генетик). Статистическая обработка проводилась с помощью электронных таблиц программы Microsoft Excel и пакета программ и приложений IBMSPSSv.20.0, для обработки количественных данных применялись методы вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

По данным мониторинга и регистра ВПР на территории Свердловской области на момент исследования зарегистрировано 56 пробандов с септо-оптической дисплазией, что составило 1% от всех выявленных врожденных аномалий ЦНС. Пренатально диагностировано 35,7% случаев (n=20), из них в 20% (n=4) было проведено прерывание беременности по медицинским показаниям. Основную долю составили случаи диагностики СОД после рождения ребенка – 64,3%.

Нами проведен комплексный анализ данных 29 пробандов (n=29), включая детей и плодов с выявленной септо-оптической дисплазией. В структуре диагноза у 62% детей данный порок встречался изолированно (n=18), у 20,7% (n=6) СОД сочеталась с другими врожденными аномалиями ЦНС, у 17,3% (n=5) – отмечалась в составе множественных пороков развития. Сочетанные аномалии были представлены комбинацией из 2-х – 24% (n=7), 3-х – 7% (n=2) дефектов центральной нервной системы. Среди врожденных пороков развития внутренних органов, входивших в симптомокомплекс МВПР, наибольший удельный вес составили пороки сердца – 10% (ДМЖП, ОАП, персистирующая левая верхняя полая вена), пороки органов пищеварения – 7%, аномалии мочевой системы – 3% (удвоение почки), пороки лица – 3% (расщелина верхней губы и твердого неба).

Средний возраст постановки диагноза составил 1 год 3 месяца (±6,2мес.). Средний возраст дебюта заболевания – 8 месяцев (8±0,32). Соотношение плодов и детей с септо-оптической дисплазией по полу 34% – женский пол, 66% – мужской.

В 16 случаях (55%) данная врожденная аномалия ЦНС диагностирована пренатально в ходе ультразвукового скрининга (рисунок 1, 2).



Рисунок 1. Отсутствие полости прозрачной перегородки и слияние передних рогов боковых желудочков, беременность 22-23 недели («КДЦ ОЗМР»).

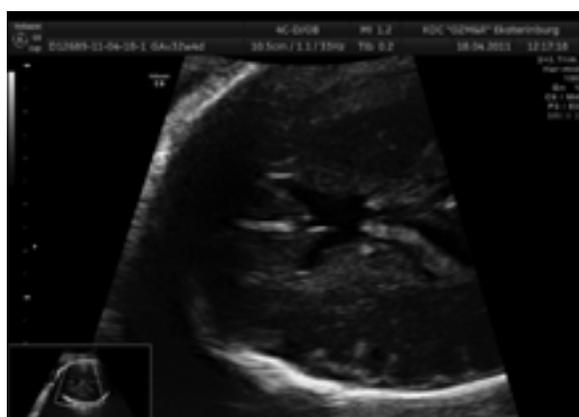


Рисунок 2. Агенезия полости прозрачной перегородки/септо-оптическая дисгенезия, 33-34 недели беременности (отсутствие изображения полости ПП, мозолистое тело сохранено) («КДЦ ОЗМР»).

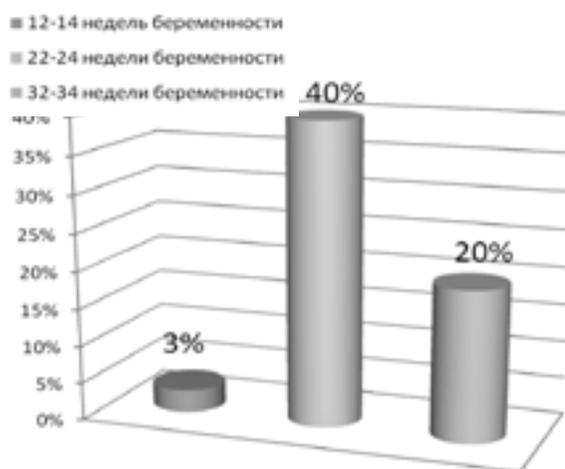


Рисунок 3. Частота выявления СОД по данным пренатальной эхографии (%)

Ранняя диагностика порока в 12-14 недель составила 3,4% (один случай), основной срок регистрации СОД пришелся на 22-24 недели беременности – 40% (n=10), в 32-34 недели обнаружено 20% случаев (n=5). Средний показатель пренатальной диагностики септо-оптической дисплазии составил 24±5,77 недель гестации (рисунок 3).

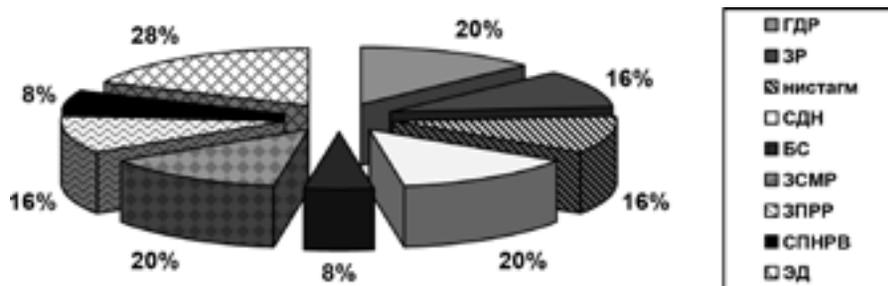


Рисунок 4. Клинические проявления у пациентов с септо-оптической дисплазией (%). (ГДР – глазодвигательные расстройства; ЗР – зрительные расстройства; СДН – синдром двигательных нарушений; БС – бульбарный синдром; ЗСМР – задержка статико-моторного развития; ЗППР – задержка психо-речевого развития; СПНРВ – синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости; ЭД - эндокринная дисфункция.)

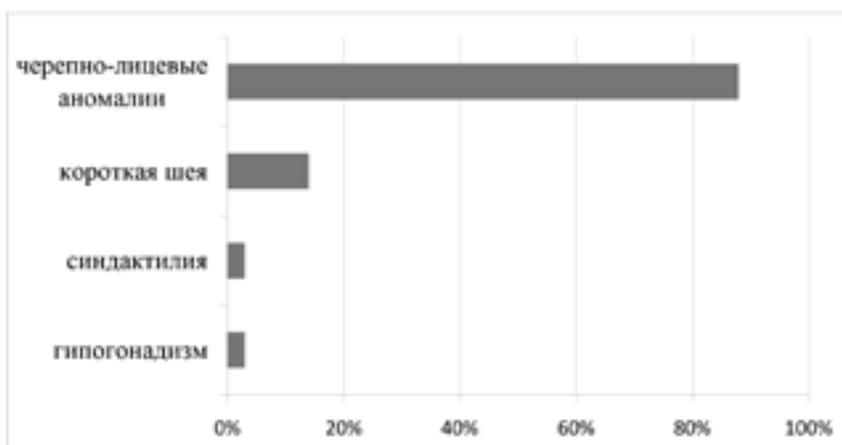


Рисунок 5. Фенотипические особенности детей с септо-оптической дисплазией (%)

Пренатальная тактика и прогноз могут быть затруднительны в связи со сложностями проведения дифференциальной диагностики между изолированным отсутствием прозрачной перегородки и СОД во 2-м триместре беременности. В исследуемой выборке индуцирован аборт по медицинским показаниям в 14% случаев (n=4), когда септо-оптическая дисплазия обнаружена в структуре симптомокомплекса МВПР.

Клинико-генеалогический анализ показал отягощенность по врожденной и наследственной патологии в 10% случаев (n=2), у матерей обнаружены пороки развития, в том числе нервной системы. Среди социальных факторов риска необходимо отметить отсутствие наблюдения беременной женщины в женской консультации – 14% (n=4), наличие в анамнезе ВИЧ-инфекции, гепатитов, сифилис – 14% (n=4), хронической никотиновой интоксикации – 7% (n=2). Среди акушерско-гинекологических факторов риска выявлены: ОРВИ в 1 триместре – 17%, низкая плацентация – 14%, угроза прерывания до 14 недель беременности – 14%, маловодие – 10%, проведение ЭКО – 3% (n=1). Одним из предрасполагающих факторов септо-оптической дисплазии считается, по данным литературы, сахарный диабет у матери. В нашем исследовании у 20% женщин (n=6) отмечалась эндокринная патология в виде гестационного сахарного диабета.

27% детей с СОД (n=8) родились недоношенными, 10% новорожденных - с массой более 4100грамм (n=3).

У всех детей с СОД отмечалась неврологическая

симптоматика. Среди ведущих клинических проявлений в неврологическом статусе пациентов зарегистрированы глазодвигательные расстройства – 20% (страбизм, экзофтальм), нистагм – 16%, нарушения двигательной сферы (от мышечной гипотонии до спастического тетрапареза, который сформировался у 2-х пациентов) – 20%, зрительные расстройства (нарушение фиксации взгляда, сужение полей зрения в более старшем возрасте) – 16%. Бульбарный синдром (дисфагия) и синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (беспокойство ребенка, немотивированный плач, тремор) отмечены у 8% больных. У 16% детей – отставание в статико-моторном развитии, при этом 60% (n=15) детей на момент исследования самостоятельно не ходили. Задержка психо-речевого развития наблюдалась у 16% больных.

Важным диагностическим критерием у пациентов с СОД в связи с вовлечением гипоталамо-гипофизарной области является эндокринная дисфункция. В исследуемой выборке у 28% пациентов регистрировалась данная патология, в виде задержки физического развития – 20%, неонатальной гипогликемии – 4%, гипопитуитаризма – у 12% детей (рисунок 4).

У подавляющего числа детей с СОД имелись при осмотре фенотипические особенности, такие как черепно-лицевые дизморфии (88%, n=22) – долихоцефалия, гидроцефальная форма черепа, ретромикротения, эпикант, короткая уздечка верхней губы, широкий нос с вдавленным кончиком носа. Короткая шея отмечалась в 16%

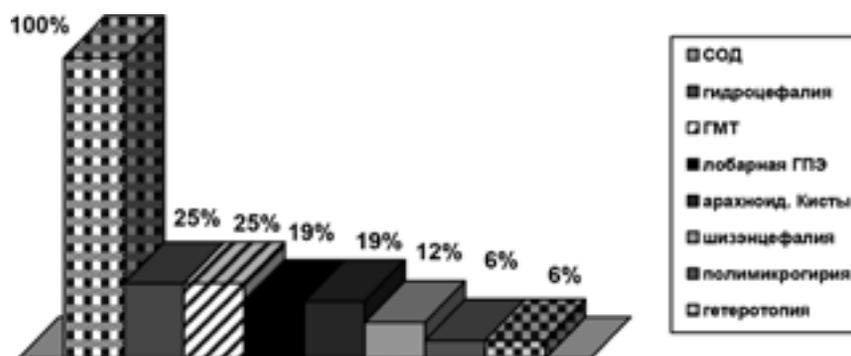


Рисунок 6. Сочетание СОД с врожденными аномалиями головного мозга по данным МРТ-исследования (%). (СОД – септо-оптическая дисплазия; ГМТ – гипоплазия мозолистого тела; ГПЭ – голопрозэнцефалия)

случаев (n=4), синдактилия и гипогонадизм в 3% случаев (рисунок 5).

У всех пациентов диагноз септо-оптической дисплазии был подтвержден методами нейровизуализации. Нейросонография была проведена 17 пациентам, при этом изменения выявлены у 100% исследованных детей. У 2-х больных (12%) отмечены признаки септо-оптической дисплазии в сочетании с лобарной голопрозэнцефалией, у 2-х (12%) обнаружены признаки внутрижелудочкового кровоизлияния 2-й степени (ВЖК II). У остальных детей (82%) зарегистрированы признаки изолированной септо-оптической дисплазии.

По результатам магнитно-резонансной томографии головного мозга (n=16) у всех пациентов выявлены данные за септо-оптическую дисплазию. У половины детей нейровизуализационная картина показала сочетание СОД с другими врожденными аномалиями ЦНС. У 4-х больных отмечено сочетание септо-оптической дисплазии с гидроцефалией (25%) и с дисгенезиями (гипо-/агенезия) мозолистого тела (25%), у 3-х – с лобарной голопрозэнцефалией (19%), у 3-х – с арахноидальными кистами головного мозга (19%), у 2-х – с двусторонней шизэнцефалией II типа (12%). В единичных случаях зарегистрированы узловая гетеротопия и полимикрогирия (6%). У 3-х детей выявлялись признаки перинатального поражения мозга в виде перивентрикулярной лейкоэнцефалопатии (19%) (рисунок 6).

Хромосомный анализ проводился у 52% пациентов (n=15). В 100% случаев – нормальный кариотип – 46, XX – у девочек, 46, XY – у мальчиков. Тандемная масс-спектрометрия применялась у 20% (n=6). Данных за наследственные аминокислотурии, органические ацидурии и дефекты β-окисления жирных кислот не обнаружено. ДНК исследование (МГНЦ РАМН, г. Москва) с целью поиска патогенных вариантов в кодирующей последовательности и областях экзон-интронных соединений гена HESX1, ответственного за развитие септо-оптической дисплазии, проведено 24% пациентов (n=7) – патогенных и вероятно патогенных вариантов не обнаружено.

Заключение

Таким образом, в 62% случаев септо-оптическая дисплазия представлена изолировано, в 20% наблюдений данный врожденный порок развития сочетается с други-

ми аномалиям нервной системы, такими как гидроцефалия, дисгенезии мозолистого тела, голопрозэнцефалия, арахноидальные кисты, что ухудшает клинический прогноз пациентов. В исследуемой выборке при сравнении соотношения полов преобладали мальчики – 66% случаев, что вероятно носит стохастический характер.

В 55% случаев СОД обнаружена в ходе пренатального ультразвукового скрининга беременных, средний показатель диагностики составил $24 \pm 5,77$ недель гестации, что свидетельствует о высокой чувствительности данного метода.

В клинической картине у большинства детей доминировали черепно-лицевые дизморфии (88%), глазодвигательные нарушения – 20%, двигательные расстройства – 20%, задержка статико-моторного развития – 60%, зрительные расстройства – 16%, эндокринная дисфункция – 28%, что соответствует данным различных исследований, подчеркивает важность ранней дородовой диагностики и определяет выбор пренатальной тактики и неблагоприятный прогноз в большинстве случаев СОД. Магнитно-резонансная томография является методом выбора в диагностике СОД и в 50% случаев позволяет регистрировать сопутствующие аномалии головного мозга. ■

Овсова Ольга Викторовна (Ovsova Olga Viktorovna) – к.м.н., доцент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики. **Ершова Наталья Сергеевна** (Ershova Natalia Sergeevna) – клинический ординатор кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ. **Потолова Елена Валерьевна** (Potolova Elena Valerevna) – к.м.н., врач ультразвуковой диагностики ГБУЗ Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка». **Николаева Елена Борисовна** (Nikolaeva Elena Borisovna) – главный врач ГБУЗ Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка». Автор, ответственный за переписку — Овсова Ольга Викторовна, 620028 г. Екатеринбург, ул.Репина 3, тел: +79122831917, e-mail: ovsovaolga@mail.com

Литература:

1. Коваленко Т.В., Петрова И.Н., Тарасова Т.Ю. Нейонатальная гипогликемия при синдроме Де Морсье. *Проблемы эндокринологии*, 2018; 64(1): 42-4.
2. Пренатальная эхография. Дифференциальный диагноз и прогноз. М.В. Медведев. 4-е изд., доп., перер. М.: Реал Тайм; 2016
3. Кеннет Л.Джонс. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту. Атлас-справочник. Пер. с англ. М., «Практика»; 2011.
4. МГЦ РАМН Центр Молекулярной генетики [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.dnalab.ru/diseases-diagnostics/septooptic-dysplasia> (дата обращения 17.10.2018).
5. Webb E.A., Dattani M.T. Septo-optic dysplasia. *European journal of human genetics: EJHG*, 2010; 18(4): 393-7.
6. Даниярова Ш.Б., Абдукаримова М.М., Даниярова А.Ж. Перинатальная диагностика врожденных пороков развития плода в условиях консультативно-диагностического блока. *Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии*. 2013; 438-41.