

·综述·



全文二维码 开放科学码

综合征型脑积水的研究进展

钟家斐 纪新婷 综述 顾 硕 审校

【摘要】 脑积水可分为综合征型脑积水和非综合征型脑积水,综合征型脑积水定义为伴发至少一处颅外严重先天性畸形的先天性脑积水,多与基因突变有关,目前所知的人类综合征型脑积水相关的致病基因达 100 多个。根据疾病类型,可将基因突变所致的综合征型脑积水分成八大类。本文通过总结最新文献,对各类综合征型脑积水的特点、相关突变基因及诊治研究进展作一综述。

【关键词】 脑积水/诊断;脑积水/外科学;脑积水/治疗;脑积水/并发症

【中图分类号】 R726 R742.7

Recent advances in diagnosis and treatment of syndromic hydrocephalus. Zhong Jiafei, Ji Xinting, Gu Shuo. Department of Pediatric Neurosurgery, Maternal & Children's Health Hospital of Hainan Province, Haikou 570206, China. Corresponding author: Gu Shuo, Email: gushuo007@163.com

【Abstract】 Congenital hydrocephalus can be classified into two clinical forms of non-syndromic and syndromic hydrocephalus. Frequently associated with other congenital anomalies, syndromic hydrocephalus is caused by gene mutation. More than 100 genes in 8 categories are correlated with syndromic hydrocephalus. This review summarized the latest literature reports. The mutated genes and the characteristics and recent advances in the treatment of all types of syndromic hydrocephalus were extensively reviewed.

【Key words】 Hydrocephalus/DI; Hydrocephalus/SU; Hydrocephalus/TH; Hydrocephalus/CO

先天性脑积水 (congenital hydrocephalus, CH) 是小儿常见的先天性出生缺陷性疾病之一,发病率为 4.65/10 000,可分为综合征型脑积水 (syndromic hydrocephalus, SH) 和非综合征型脑积水 (non-syndromic hydrocephalus, NSH)^[1]。综合征型脑积水定义为伴发至少一处颅外严重先天性畸形的先天性脑积水,多由基因突变所致,约占所有先天性脑积水的 10%,其特点是脑积水患者大脑外存在其他先天性畸形,此时脑积水只是综合征的一部分,而不作为疾病的主要表型^[1]。研究发现,目前已知的人类综合征型脑积水相关致病基因达 100 多个,根据疾病类型,可将基因突变所致的综合征型脑积水分成八大类,即 RAS 通路病 (RAS opathies)、生长因子病、溶酶体贮积症 (lysosomal storage disorders, LSD)、磷脂酰肌醇 3-蛋白激酶 B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K-AKT-mTOR) 信号通路异常、纤毛病、神经管缺陷 (neural tube defects, NTD)、先天性糖基化异

常类疾病、转录因子类疾病^[2]。本文将介绍各类别中脑积水表现明显的主要综合征,并分析各类别中脑积水的临床特点、诊治进展。

一、RAS 通路病 (RAS opathies)

RAS 通路病是由编码 RAS-丝裂原激活蛋白激酶 (RAS/mitogen-activated protein kinase, RAS/MAPK) 信号通路的基因组发生胚系突变而引起的一组综合征, RAS/MAPK 信号通路在调控细胞分裂周期、细胞生长、细胞分化、细胞衰老以及体内多种激素的细胞信号转导过程中发挥重要作用。RAS 通路病相关的综合征包括 I 型神经纤维瘤病 (neurofibromatosis type 1, NF1)、努南综合征 (noonan syndrome, NS)、NS 伴多发性雀斑 (NS with multiple lentigines, NSML)、科斯特罗综合征 (costello syndrome, CS)、心-面-皮肤综合征 (cardio-facio-cutaneous syndrome, CFC)、类 I 型神经纤维瘤病 (NF1-like syndrome, NFLS) 以及毛细血管畸形-动静脉畸形综合征 (capillary malformation arteriovenous malformation syndrome, CM-AVM)。RAS 通路病的临床表现具有许多共同特征,包括特殊面容、认知障碍、肿瘤易感和身材矮小等。上述综合征中脑积水或由遗传缺陷直接所致,或继发于综合征中的其他畸形。尽管上

DOI:10.12260/lcxewkzz.2021.03.016

基金项目:海南省重点研发计划项目(编号:ZDYF2020225)

作者单位:海南省妇女儿童医学中心小儿神经外科(海南省海口市, 570206)

通信作者:顾硕, Email: gushuo007@163.com

述综合征均由 RAS/MAPK 信号通路的功能障碍所致,但各综合征中脑积水的发病机制各异,对应的治疗方法也不同。

(一) 努南综合征 (Noonan syndrome, NS)

努南综合征由 Jacqueline 于 1968 年首次报道,为常染色体显性遗传病,与 RAS/MAPK 信号通路中 8 个基因(在线人类孟德尔遗传数据库 OMIM 编号均为 163950)的突变有关,分别为 *PTPN11*、*SOS1*、*KRAS*、*NRAS*、*RAF1*、*BRAF*、*SHOC2* 和 *CBL*^[3]。以上突变基因通过共同的致病机制引起脑积水,其中 50% 以上的努南综合征是由基因 *PTPN11* 的错义、功能获得性突变所致^[3]。临床特点包括特殊面容、身材矮小、运动及智力发育迟缓,血液、神经、骨骼等多系统异常以及肿瘤易感性。神经系统症状包括脑积水、颅缝早闭、脊柱侧弯、隐性脊柱裂、智力缺陷、认知障碍、社交困难等。

Zheng^[3]最新研究解释了努南综合征患者脑积水的发病机制,在努南综合征小鼠脑积水模型中,由于编码 SHP2 蛋白的 *PTPN11* 基因突变,电镜下观察到脑室内室管膜细胞减少和室管膜细胞纤毛结构错乱,阻碍脑脊液流通而引起脑积水,动物尸检结果也证实脑室出现不同程度的扩张;但脑脊液循环通路未出现梗阻、产生脑脊液的脉络丛结构亦未见异常;考虑到 SHP2 蛋白突变后其催化活性增加,继而促进脑积水的发展,故推测,抑制 SHP2 蛋白活性可成为阻断努南综合征患者脑积水进展的治疗靶点。另一个重要机制是,努南综合征患者常并发 Arnold-Chiari 畸形,引起梗阻性脑积水。迄今为止,文献已报道 8 例^[4]。

努南综合征患者 *PTPN11* 基因发生突变引起的脑积水称为交通性脑积水,脑室腹腔分流术为首选治疗方案。对于努南综合征同时并发 Arnold-Chiari 畸形的患者,颅后窝骨性减压术缓解脑积水效果明确^[4]。

(二) I 型神经纤维瘤病 (neurofibromatosis type 1, NF1)

I 型神经纤维瘤病 (OMIM 162200) 是一种常染色体显性遗传病,又称冯·雷克林豪森病 (Von Recklinghausen),由肿瘤抑制基因 *NF1* 突变导致,*NF1* 基因定位于染色体 17q11.2。作为基因 *NF1* 编码的产物,神经纤维蛋白在 RAS/MAPK 信号通路中对 RAS 原癌基因起负向调控作用。此病累及多个系统,包括皮肤、骨骼、眼、消化系统、神经系统等,呈多发性、渐进性损害;临床表现主要为皮肤呈牛

奶咖啡斑、皮肤多发结节、虹膜 Lisch 结节、腋窝及腹股沟雀斑等,还可伴发消化系统肿瘤。神经系统表现为脑积水、癫痫、头痛、错构瘤、胶质瘤、星形细胞瘤、脊髓神经纤维瘤等,其中脑积水绝大多数为梗阻性脑积水^[5]。

I 型神经纤维瘤病合并脑积水的患者并不少见,脑积水可见于约 13% 的 I 型神经纤维瘤病患者,其病因分为两大类:肿瘤因素和非肿瘤因素,后者主要包括延髓上部粘连、导水管内膜等,主要由颅内错构瘤的局部压迫所致,错构瘤常见部位为导水管周围(即顶盖部、小脑和脑桥被盖部),几乎所有 I 型神经纤维瘤病合并脑积水患者可见顶盖部的错构瘤;次要原因为脑干胶质瘤、延髓上部粘连、导水管内膜等^[5]。上述原因引起导水管狭窄闭塞,从而导致梗阻性脑积水。影像学检查首选头颅 MRI,若检查结果提示脑室扩大、脑积水明显,应特别关注导水管顶盖部区域,其次是脑干部、小脑及四脑室部。脑积水的治疗首选脑室镜三脑室底造瘘术 (ETV 术),Roth^[6] 研究结果提示在大多数 I 型神经纤维瘤病合并脑积水的患者中,ETV 为此类患者脑积水安全有效的治疗方法,成功率为 76% (平均随访时间 59.4 个月),但在视路胶质瘤致 Monro 孔闭塞、三脑室底处解剖结构变异或三脑室明显扭曲变形的患者中,ETV 并不适用;Roth^[5] 的另一项研究结果进一步提示 I 型神经纤维瘤病患者中,由于引起脑积水的原因多种多样,故脑积水的处理应综合考虑肿瘤切除、肿瘤化疗、脑积水处理等多种手段;建议梗阻部位在导水管及以上的脑积水在不合并三脑室底部畸形的情况下,优先考虑行 ETV 术,造瘘口处可安置支架,以防后期造瘘口闭塞导致的手术失败;I 型神经纤维瘤病患者的视路胶质瘤常导致 Monro 孔闭塞,引起双侧侧脑室扩张的脑积水,一种处理方法是直接切除肿瘤,另一种方法是行脑室腹腔分流术的同时,行侧脑室隔膜开窗术,随后辅以肿瘤化疗。

二、生长因子病 (growth factor disorders)

生长因子是指一类通过与特异的、高亲和的细胞膜受体结合,调节细胞生长与其他细胞功能等多效应的多肽类物质,由多种细胞分泌,作用于特定的靶细胞、调节细胞分裂、基质合成与组织分化。生长因子包括多种,如血小板类生长因子、表皮生长因子、转化生长因子、成纤维细胞生长因子、类胰岛素生长因子、神经生长因子、白细胞介素类生长因子、红细胞生长素、集落刺激因子等。其中基因

突变引起相关生长因子功能异常所致的综合征中,脑积水症状明显的疾病包括由基因 *FGFR2* (OMIM 101200) 突变引起的 Apert 综合征,由基因 *FGFR3* (OMIM 100800) 突变引起的软骨发育不全,由基因 *SKI* (OMIM 182212) 突变引起的 Shprintzen-Goldberg 综合征,由基因 *TGFBRI* (OMIM 609192) 突变引起的 Loeys-Dietz 综合征^[7]。

(一) Apert 综合征

亦称“尖头并指(趾)畸形”,是一种由成纤维细胞生长因子受体 2(*FGFR2*) 基因突变引起的罕见的先天性畸形,遵循常染色体显性遗传规律,主要表现为颅缝早闭、面中部发育不良、脑积水、突眼和手足并指(趾)畸形、智力迟缓等。成纤维细胞生长因子具有促成纤维细胞分裂、血管生成、胚胎发育、调控细胞增生、分化及凋亡等作用,与成纤维细胞生长因子受体 2 结合后参与骨缝形成、肢芽发育等过程,当此正常过程受阻后则相应表现为颅缝早闭、并指(趾)畸形等^[7]。

约 60% 的 Apert 综合征患者可出现脑室扩大,其中多数为非进展性脑积水,少数脑积水出现进展,需要手术治疗^[7]。脑室扩大的原因包括胼胝体发育不良、导水管狭窄、颅底颈静脉孔狭窄等,目前主流的观点认为,颅底颈静脉孔狭窄可通过增加颈静脉压力阻碍脑脊液回流,使脑脊液压力升高,形成脑室扩大、蛛网膜下腔扩张的状态,在颅缝和囟门未闭合之前,随着年龄增长颅内外静脉侧支循环(如导静脉)的建立,脑积水处于代偿状态,头围增大但脑室扩大不再进展^[7]。脑室扩大状态普遍在患者 5 岁以后变得相对不明显,提示颅脑发育及侧支循环建立后形成的代偿在此过程中发挥重要作用。少数 Apert 综合征患者脑积水呈进展状态^[7],颅缝早闭(尤其是冠状缝)是此病的主要特征,当颅内压的升高不能通过颅缝增宽得到代偿时,则脑积水症状明显;也有患者在接受颅面整形术后(如颅骨成形术),代偿状态的脑积水开始进展,原因暂不明确,常需要手术治疗。手术方式首选脑室腹腔分流术^[7]。

(二) 软骨发育不全(achondroplasia, ACH)

ACH 也称胎儿型软骨营养不良、软骨营养不良侏儒,是由 *FGFR3* 基因突变引起的遵循常染色体显性遗传的先天性畸形综合征,基因突变导致软骨内骨化缺陷,主要影响长骨,是短肢侏儒症的最常见形式。临床表现包括身材矮小、四肢短肢畸形、脑积水、前额突出、脊髓空洞症、脊柱后凸等^[8]。

软骨发育不全患者中脑积水的发生率为 15%~

50%,而并发的脑积水需要处理干预者约占软骨发育不全患者的 5%,几乎所有软骨发育不全患者的脑室都存在一定程度的扩大^[8]。进展性脑积水多发生在婴儿期,2 岁以后由于代偿机制形成(如颅内外静脉侧支循环的建立),使得软骨发育不全患者脑室内脑脊液积聚处于代偿状态,而不表现出颅内压增高的相应症状和体征^[9];软骨发育不全患者的脑积水分为交通性脑积水和梗阻性脑积水,由于软骨发育不全患者常伴有颈静脉孔狭窄,而颈静脉孔狭窄往往导致颅内静脉窦压力升高,影响脑脊液的吸收和循环,引起交通性脑积水,这是目前普遍被接受的致病机制,而软骨发育不全的患者中,后颅窝容积狭小和枕骨大孔狭窄引起的基底池循环受阻、导水管狭窄和第四脑室出口(Luschka 孔和 Magendie 孔)闭塞是导致梗阻性脑积水的重要原因;软骨发育不全患者并发的脑积水是一个进展性的病变,若发现患者头围进行性增大并逐步出现头皮静脉曲张等颅内压增高的症状及体征,或头颅 CT 或者 MRI 检查侧脑室逐渐增大,均提示患者处于脑积水的进展阶段,建议积极手术干预;若患者年龄较大(>2 岁),脑积水基本定形,后续进展不明显,已过最佳手术时期,这种情况下手术存在一定争议,普遍的观点认为虽然软骨发育不全患者的智力是不受突变基因影响的,但长期脑积水可影响患者认知功能的发育,从而导致智力发育异常^[8]。为减轻颅内高压对脑实质的进一步压迫及对脑功能发育的后续影响,仍建议手术治疗。临床常用的手术方法是脑室腹腔分流术(V-P 分流术)和(或)枕骨大孔减压术,而神经内镜三脑室造瘘术、颈静脉孔扩大减压术及绕过颈静脉孔的血管搭桥术虽有报道,但临床应用较少,其中 V-P 分流术是最可靠的方式^[8]。

三、溶酶体贮积症(lysosomal storage disorders, LSD)

溶酶体贮积症是一组遗传代谢性疾病,是指基因突变致溶酶体中 60 余种酸性水解酶缺陷导致机体中相应的生物大分子不能正常降解而在溶酶体中贮积,继而引起细胞组织器官功能障碍。目前已知的溶酶体贮积症超过 50 多种,发病机制尚未完全阐明,临床表现多种多样,诊断的金标准为酶活性检测,基因检测有助于产前诊断。

粘多糖贮积症(mucopolysaccharidosis, MPS)是一组溶酶体贮积病,是指溶酶体水解酶缺陷,造成酸性黏多糖(葡糖氨基聚糖)降解受阻并在体内积聚而引起一系列临床症状,主要包括身材矮小、特殊面

容、脑积水、骨骼系统异常、关节活动受限、智力发育进行性迟缓、视力障碍、脐疝和腹股沟疝等。临床可分为 MPS I、MPS II、MPS III、MPS IV、MPS V、MPS VII、MPS IX 7 个类型。其中伴随脑积水的为 MPS I (OMIM 607016)、MPS II (OMIM 309900)、MPS III (OMIM 252900)、MPS IV (OMIM 253200),除 MPS II 为 X 染色体隐性遗传外,其余 3 种均为常染色体隐性遗传^[10]。目前已经发现 2 个 MPS 伴发脑积水的致病基因: *ARSB* (OMIM 253200) 和 *GBA* (OMIM 231005)。

脑积水在粘多糖贮积症患者中较常见,临床上脑积水在 MPS I、MPS II 中更多见,且症状更明显^[10]。粘多糖贮积症患者的脑积水进展缓慢,罕见颅内压急性升高,因此基本不会出现典型的急性颅高压症状体征(如呕吐、头痛、视乳头水肿和失明等),相对更常见的是头围增大、囟门张力增高、发育迟缓、智力障碍等慢性脑积水的症状及体征^[10]。粘多糖贮积症患者脑积水的发病机制与过多未降解的葡萄糖氨基聚糖有关,该物质可渐进性贮积在大脑细胞、蛛网膜颗粒、蛛网膜下腔、硬脑膜及骨质成分上,引起蛛网膜颗粒处脑积水的吸收障碍、颅底骨畸形狭窄(可见颈静脉孔狭窄)和硬脑膜增厚,后者可致硬脑膜静脉窦压力升高及静脉出颅受阻,最终导致交通性脑积水;四脑室出口 Magendie 孔和 Luschka 孔的堵塞导致的梗阻性脑积水相对少见^[10]。头颅 CT 或 MRI 检查可显示扩张的脑室(全脑室扩张、尤以侧脑室为甚)和静脉窦、颅底畸形狭窄、脑皮质萎缩(非对称、前顶区更明显)。治疗首选脑室腹腔分流术,因为粘多糖贮积症患者大多数为交通性脑积水,个别为梗阻性脑积水;粘多糖贮积症患者的脑积水进展缓慢,手术仅能改善患者生活质量,而不能逆转疾病的进展^[10]。目前国际上没有关于手术时机的统一标准, Aliabadi^[11] 建议脑室腹腔分流术应在行干细胞移植前完成,可提高手术成功率, GAGs 作为大分子可在术后堵塞分流管道,增加分流失败的风险;同时 GAGs 贮积在大脑血管会导致其脆性增加及结构异常,增加术后出血风险,术后应密切观察并加强随访。

四、磷脂酰肌醇 3-蛋白激酶

PI3K-AKT-mTOR 信号通路调控着许多重要的细胞生物学过程,包括蛋白合成、细胞的生长、转移、凋亡、代谢、细胞周期的调控以及血管生成等。PI3K-AKT-mTOR 信号通路在大脑生长发育过程中发挥重要作用,此信号通路的异常是导致大脑出现过度生长的病因,如巨脑-多小脑回-多指-脑积

水综合征(MPPH 综合征)和巨脑-毛细血管畸形综合征(MACP 综合征),同时也与卵巢癌、乳腺癌、尿路上皮癌等肿瘤密切相关。

MPPH 综合征分为 *MPPH1* (OMIM 603387)、*MPPH2* (OMIM 615937)、*MPPH3* (OMIM 615938) 三种类型^[12]。MPPH 综合征是一种由 *AKT3* (最常见 OMIM 615937)、*CCND2* (615938)、*PIK3R2* (603387) 三个基因突变导致的脑部发育性疾病,呈常染色体显性遗传,其特点是巨脑畸形(大脑过度生长)、大脑皮质畸形、多小脑回畸形等。临床表现主要为巨脑畸形、脑积水、多指、肌张力低下、癫痫、智力低下及运动障碍等。患者头围在出生时高出同龄儿童 0~6 个标准差,随着大脑生长发育,头围增长迅速,可高出同龄儿童 3~10 个标准差^[12]。几乎所有 MPPH 综合征患者均出现不同程度的脑室扩大,近 50% 的患者表现为明显的脑积水症状^[12]。头颅影像特征为脑室扩大(尤其是侧脑室的非对称性扩大);皮质多小脑回畸形,小脑增生导致后颅窝拥挤和小脑扁桃体异位(Chiari 畸形),胼胝体增厚。脑积水应予以早期治疗,因为后颅窝小脑增生导致的小脑扁桃体下疝会因颅内压的增加而加重,进一步加重对低位脑干或脊髓的压迫,因此对于存在小脑扁桃体异位的患者,脊髓全长 MRI 有助于评估脑干脊髓的压迫情况,同时可排除并发的脊髓空洞。Mirzaa^[12] 报道的 42 例中(其中 MPPH 综合征 19 例、MACP 综合征 21 例、重叠患者 2 例),34 例(其中 MPPH 综合征 17 例、MACP 综合征 15 例、重叠患者 2 例)存在明显脑室扩大,其中 17 例(其中 MPPH 综合征 6 例、MACP 综合征 11 例)存在显著脑积水,均行脑室腹腔分流术,患者平均手术年龄为 9.7 个月,术后随访见症状明显改善,但仍残留轻中度脑室扩大,同时分流术后仍可见脑组织的快速增生。

MACP 综合征(OMIM 602501)由 *PIK3CA* 基因突变所致,与 MPPH 综合征在发病机制和临床表现上有很多相似之处,主要特点是巨脑畸形、脑室扩大或脑积水、毛细血管畸形(血管瘤、血管环等)、过度或非对称生长(大脑生长速度快于躯体)、肌张力减低、面部畸形、结缔组织发育不良(皮肤松弛、关节活动度增加)等。MACP 综合征存在毛细血管畸形,这是其区别于 MPPH 综合征的主要特点,其脑积水特点及处理方法与 MPPH 一致^[12]。

五、纤毛病(ciliopathies)

纤毛是由基体顶端延伸而出的、突出于细胞表面的毛发状细胞器,具有运动和(或)信号传导功

能,调控机体的生殖、发育与感知。基因突变引起纤毛结构或功能缺陷可导致多种人类遗传病,目前将这些疾病或综合征统称为纤毛病。1998 年以来,越来越多的研究证明了纤毛结构、功能异常与脑积水有关。室管膜纤毛内衬于脑室,纤毛的缓慢摆动促使脑脊液定向流动,同时参与脑积水的生成,稳定连续的脑脊液流动是大脑在发育过程中保持导水管开放的重要条件,而脑脊液流动异常则导致导水管狭窄闭塞引起脑积水。目前已知约有 20 种基因突变会导致纤毛结构和功能的异常,多种纤毛病可有脑积水表现。

(一) Meckel 综合征 (Meckel syndrome, MKS)

MKS 又名 Meckel-Gruber 综合征,是一种罕见的致死性常染色体隐性遗传病,此综合征中与脑积水相关的突变基因为 *MKS1* (OMIM 249000)、*TMEM67* (OMIM 607361)。研究显示,大部分病例 (90.2%) 在孕 11~36 周可通过超声明确诊断,其中约 2/3 被终止妊娠,而出生后的患者也多数在生后几小时或数天内死亡,死亡原因多为肺发育不良和肾衰竭,目前记录到的最长存活时间为 28 周^[13]。主要表现为经典的三联征,即中枢神经系统畸形 (脑积水和枕部脑膨出最常见)、多囊肾和多指。

脑积水为 Meckel 综合征中枢神经系统重要表现,多发现于妊娠晚期,纯合子患者脑积水表现明显较杂合子严重,提示 Meckel 综合征患者脑积水为剂量依赖型^[14];Meckel 综合征患者脑积水发病机制多样,主要是由于基因突变后纤毛结构、功能异常引起脑积水;最新研究表明 Meckel 综合征患者的脑脊液中渗透压升高, Cl^- 、 K^+ 、 Na^+ 浓度均高于血浆,由于渗透压梯度的变化从而产生更多的脑脊液,脉络丛上皮细胞表面的异常纤毛导致其分泌功能旺盛^[14];同时,Meckel 综合征常可见颅内出血,这可能是导致交通性脑积水的原因之一;该病还可继发于枕部脑膨出和 Dandy-Walker 畸形等后颅窝病变。大多数 Meckel 综合征患者在被终止妊娠时、生后几小时或数天内死亡,其并发的脑积水处理方法少见报道。

(二) Joubert 综合征 (Joubert syndrome, JS)

JS 是一种罕见的多基因常染色体隐性遗传病,罕见为伴 X 连锁隐性遗传,于 1969 年首次被报道,以小脑蚓部缺如或发育不全为主要特征。致病机制类似于 Meckel 综合征,且致病基因与 Meckel 综合征大部分重合,但临床表现相对较轻,因此认为 Meckel 综合征是 Joubert 综合征的一种特殊类型。典型的 Joubert 综合征表现为三联征 (磁共振特征性

的“磨牙征”、肌张力低下伴共济失调、发育迟缓)。影像学结果可见患者均出现四脑室囊状扩大和小脑蚓部发育不全,极易与 Dandy-Walker 综合征混淆,但 Joubert 综合征的 Luschka 孔和 Magendie 孔均为开放状态,扩张的囊状四脑室直接压迫小脑蚓部,导致其缺血和发育不良,为 Joubert 综合征发病的可能机制之一^[15];其余影像学特征包括后颅窝容积扩大、天幕位置升高、小脑蚓部缺如或发育不全等;Joubert 综合征多数表现为胎儿或新生儿脑积水,极少数为大龄患者脑积水,Fehrenbach^[15]报道第一例大龄 Joubert 综合征患者短期内出现脑积水进展恶化,行脑室腹腔分流术以缓解症状。

六、神经管缺陷 (neural tube defects, NTD)

神经管畸形 (neural tube defects, NTD) 是指囊胚期神经管闭合异常导致的神经管开放,在世界范围内,其发病率仅次于先天性心脏病 (约 1/1 000),主要包括无脑、脊柱裂、脑脊髓膜膨出等表型。NTD 分为开放性和闭合性两类。引起 NTD 的病因很多,如叶酸缺乏、肥胖、糖尿病、致畸药丙戊酸、遗传因素等,导致 NTD 并发脑积水的基因包括:*VANGL1*、*VANGL2*、*CCL2*、*FUZ*^[16] (OMIM 编码均为 182940);开放性神经管缺陷基本都伴随脑积水,高达 80% ONTD 患者的脑积水需要手术治疗,而闭合性神经管缺陷则很少有并发脑积水的报道。

开放性神经管缺陷患者在出生时一般不伴脑积水,而是在生后几周至几个月逐渐出现,其导致脑积水的机制主要是后颅窝发育不全引起的一系列解剖结构异常,最重要的是 Chiari 畸形和中脑导水管狭窄,Chiari 畸形引起第四脑室出口闭塞,脑脊液流出受阻,可见脑干的垂直移位,导致脑脊液在小脑幕裂孔处流通不畅;后颅窝容积变小、天幕异常倾斜等因素综合引起后颅窝压力上升,直窦和乙状窦等静脉液体流出阻力上升,亦可导致脑积水^[16]。对于进展型脑积水,治疗首选脑室腹腔分流术,此手术方法可明显改善开放性神经管缺陷患者的预后。值得注意的是,在开放性脊髓脊膜膨出修复后再进行脑室腹腔分流术,其分流并发症发生率及失败率明显降低;对于非进展型脑积水,脑室大小处于正常范围或轻度增大的患者可继续观察并定期随访^[16,17]。在 Elgamal^[18]报道的 82 例开放性神经管缺陷患者中,71 例脑积水由 Chiari 畸形引起,其中 57 例因出现进展型脑积水接受了脑室腹腔分流术,随访显示预后有所改善。2017 年,由美国妇产科医师学会联合母胎医学会共同发布了宫内胎儿

手术治疗脊髓脊膜膨出的指南,推荐采用手术治疗胎儿脊髓脊膜膨出,证据支持胎儿手术可明显改变胎儿不良结局、降低患者生后 1 年的脑室腹腔分流率、死亡率及脑疝发生率^[17]。国内目前尚未见此类手术方式的报道。

七、先天性糖基化异常类疾病 (dysoglycanopathies)

旧称为先天性肌营养不良,遵循常染色体隐性遗传规律,是由 α -肌营养不良蛋白聚糖糖基化异常导致的一大类疾病,主要累及肌肉、中枢神经系统和眼睛,共同特点为肌张力低下、肌无力、癫痫、智力低下、血清肌酸激酶活性升高等。

Walker-Warburg 综合征 (Walker-Warburg syndrome, WWS): 是一种累及肌肉、大脑、眼睛的罕见常染色体隐性遗传病,也是先天性肌营养不良中最严重的一种,患者常于 1 岁内死亡^[19]。基因的突变可引起 α -肌营养不良蛋白聚糖糖基化障碍,而后者功能是保护和稳定肌纤维、引导神经细胞在早期发育过程中的迁移,表现为全身肌张力低下、肌无力、脑积水、无脑回畸形、脑膨出、癫痫、后颅窝畸形、眼球畸形、视网膜发育不良、白内障等^[19]。

脑室系统扩大伴或不伴进行性脑积水在 Walker-Warburg 综合征患者中非常常见,因此脑积水可作为该病的诊断标准之一;脑积水可通过产前超声检查发现,通常非常严重,多种因素可致患者脑积水,包括中脑导水管狭窄、纤维组织堵塞蛛网膜颗粒及并发的 Dandy-Walker 畸形;在并发颅后脑膨出的 Walker-Warburg 综合征患者中,脑室扩大程度减轻,提示后颅容积增大可缓冲部分颅内压、并有利于脑脊液循环的流通;进行性脑积水约出现在 68% 的 Walker-Warburg 综合征患者中,这部分患者需要行脑室腹腔分流术^[19]。

八、转录因子病 (transcription factors disorders)

真核生物转录起始过程中,转录因子与 RNA 聚合酶 II 形成转录起始复合体,共同参与转录起始的过程,根据作用特点分为普遍转录因子和组织细胞特异性转录因子。转录因子基因突变后引起的综合征中,脑积水表现明显的疾病包括:由基因 *NFIX* (OMIM 164005) 突变引起的 Malan 综合征、由基因 *TBX1* (OMIM 188400) 突变引起的 DiGeorge 综合征、由基因 *TBX15* (OMIM 260660) 突变引起的 Cousin 综合征、由基因 *MAF* (OMIM 601088) 突变引起的 Ayme-Gripp 综合征^[20]。

Malan 综合征是由编码核转录因子 IX 的基因

NFIX (OMIM 164005) 突变引起,临床特点为大头畸形(脑积水、硬膜下积液、透明隔畸形等)、特殊面容、全身生长过快、脊柱侧凸及先心病^[20]。最新研究揭示了突变基因引起脑积水的致病机制,在小鼠模型中,正常基因 *NFIX* 对中枢神经系统部分结构(特别是脑室内的室管膜细胞)的形成及其正常功能的行使至关重要,同时为形成位于三脑室后部的腺体下连合器所必须,而其结构和功能的正常是保持导水管通畅的重要前提。由此可见,*NFIX* 基因突变后导水管狭窄梗阻可引起梗阻性脑积水^[21]。此外,Malan 综合征全身生长过快是由于基因 *NFIX* 突变所致,在颅内则表现为神经元和神经胶质过度增生,可导致皮质增厚压迫脑脊液循环通路(特别是导水管),同样可引起梗阻性脑积水。几乎所有 Malan 综合征均会出现脑室扩张、脑积水及硬膜下积液,但很少有研究专门监测此类患者的颅内压情况,Jae^[22] 进行的研究显示,患者平均颅内压为 27.35 cmH₂O。一直以来,早期行脑室腹腔分流术被认为可降低颅内压、减轻脑室扩张及硬膜下积液,从而缓解临床症状,目前仍采用此标准处理方法^[21]。

综上所述,约 40% 的先天性脑积水为基因突变所致,其中绝大多数为综合征型脑积水。作为先天性脑积水的主要病因之一,基因方面的因素非常复杂,与脑积水相关的新基因还在不断被发现的过程中,需要下一代基因测序技术和动物模型来不断扩充;国际上目前的研究热点集中在基因治疗靶点的识别、新疗法设计以及对各基因引起脑积水机制的进一步理解上。展望未来,综合征型脑积水患者的处理需要个性化,综合考虑病因。针对综合征型脑积水的产前基因咨询能在一定程度上预防基因缺陷患者的出生,同时基因疗法可能会给这部分病人带来希望。

参考文献

- 1 Santoro C. Genetics of Human Hydrocephalus [M]. New York: Springer, Cham, 2019, 97-138. DOI: 10.1007/978-3-319-27250-4_1.
- 2 Kousi M, Katsanis N. The genetic basis of hydrocephalus [J]. Annu Rev Neurosci, 2016, 39: 409-435. DOI: 10.1146/annurev-neuro-070815-014023.
- 3 Zheng H, Yu WM, Waclaw RR, et al. Gain-of-function mutations in the gene encoding the tyrosine phosphatase SHP2 induce hydrocephalus in a catalytically dependent manner [J]. Sci Signal, 2018, 11 (522): eaao1591. DOI: 10.1126/scisig-

- nal. aao1591.
- 4 Ejarque I, Millán-Salvador JM, Oltra S, et al. Arnold-Chiari malformation in Noonan syndrome and other syndromes of the RAS/MAPK pathway [J]. *Rev Neurol*, 2015, 60 (9): 408–412. DOI:10.1007/s00381-012-2000-9.
 - 5 Roth J, Ber R, Constantini S. Neurofibromatosis type 1 related hydrocephalus: treatment options and considerations [J]. *World Neurosurg*, 2019, 128: e664–e668. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.04.231.
 - 6 Roth J, Ber R, Wisoff JH, et al. Endoscopic third ventriculostomy in patients with neurofibromatosis type 1: a multicenter international experience [J]. *World Neurosurg*, 2017, 107: 623–629. DOI:10.1016/j.wneu.2017.08.053.
 - 7 Breik O, Mahindu A, Moore MH, et al. Central nervous system and cervical spine abnormalities in Apert syndrome [J]. *Childs Nerv Syst*, 2016, 32 (5): 833–838. DOI: 10.1007/s00381-016-3036-z.
 - 8 Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14 (1): 1. DOI: 10.1186/s13023-018-0972-6.
 - 9 Hashmi SS, Gamble C, Hoover-Fong J, et al. Multicenter study of mortality in achondroplasia [J]. *Am J Med Genet A*, 2018, 176 (11): 2359–2364. DOI: 10.1002/ajmg. a. 40528.
 - 10 Dalla Corte A, de Souza CFM, Anés M, et al. Hydrocephalus and mucopolysaccharidoses: what do we know and what do we not know? [J]. *Childs Nerv Syst*, 2017, 33 (7): 1073–1080. DOI: 10.1007/s00381-017-3476-0.
 - 11 Aliabadi H, Reynolds R, Powers CJ, et al. Clinical outcome of cerebrospinal fluid shunting for communicating hydrocephalus in mucopolysaccharidoses I, II, and III: a retrospective analysis of 13 patients [J]. *Neurosurgery*, 2010, 67 (6): 1476–1482. DOI: 10.1227/NEU.0b013e3181f8c11d.
 - 12 Mirzaa GM, Conway RL, Gripp KW, et al. Megalencephaly-capillary malformation (MCAP) and megalencephaly-polymicrogyria-hydrocephalus (MPPH) syndromes: two closely related disorders of brain overgrowth and abnormal brain and body morphogenesis [J]. *Am J Med Genet A*, 2016, 158A (2): 269–291. DOI: 10.1002/ajmg. a. 34402.
 - 13 Barisic I, Boban L, Loane M, et al. Meckel-Gruber syndrome: a population-based study on prevalence, prenatal diagnosis, clinical features, and survival in Europe [J]. *Eur J Hum Genet*, 2015, 23 (6): 746–752. DOI: 10.1038/ejhg.2014.174.
 - 14 Shim JW, Territo PR, Simpson S, et al. Hydrocephalus in a rat model of Meckel Gruber syndrome with a TMEM67 mutation [J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 1069. DOI: 10.1038/s41598-018-37620-5.
 - 15 Fehrenbach MK, Nestler U, Meixensberger J, et al. Late-onset hydrocephalus in a child with Joubert syndrome: a case report [J]. *Childs Nerv Syst*, 2018, 34 (7): 1423–1425. DOI: 10.1007/s00381-018-3767-0.
 - 16 Avagliano L, Massa V, George TM, et al. Overview on neural tube defects: From development to physical characteristics [J]. *Birth Defects Res*, 2019, 111 (19): 1455–1467. DOI: 10.1002/bdr2.1380.
 - 17 Committee on Obstetric Practice, Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No. 720: Maternal-fetal surgery for myelomeningocele [J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 130 (3): e164–e167. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002303.
 - 18 Elgamal EA. Natural history of hydrocephalus in children with spinal open neural tube defect [J]. *Surg Neurol Int*, 2012, 3: 112. DOI: 10.4103/2152-7806.101801.
 - 19 Walsh CA, Manzini MC, Hill HE, et al. Walker Warburg Syndrome [DB/OL] (2016. 09. 07) [2019. 07. 17]. <https://rarediseases.org/rare-diseases/walker-warburg-syndrome/>.
 - 20 Priolo M, Schanze D, Tatton-Brown K, et al. Further delineation of Malan syndrome [J]. *Hum Mutat*, 2018, 39: 1226–1237. DOI: 10.1002/humu.23563.
 - 21 Priolo M. Nuclear factor one X mice model for Malan syndrome: the less the better [J]. *EBio Medicine*, 2019, 39: 15–16. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.11.065.
 - 22 Lim JJ, Yoon SH. The first neurosurgical analysis of 8 Korean children with sotos syndrome [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2008, 44: 240–244. DOI: 10.3340/jkns.2008.44.4.240.

(收稿日期: 2019-09-24)

本文引用格式: 钟家斐, 纪新婷, 顾硕. 综合征型脑积水诊治的研究进展 [J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20 (3): 285–291. DOI: 10.12260/lxewkzz.2021.03.016.

Citing this article as: Zhong JF, Ji XT, Gu S. Recent advances in diagnosis and treatment of syndromic hydrocephalus [J]. *J Clin Ped Sur*, 2021, 20 (3): 285–291. DOI: 10.12260/lxewkzz.2021.03.016.