

Клинический случай  
УДК:616.831.95-089.12:616.714.15:615.036.8  
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-3-46-50>

## Развитие идиопатической внутричерепной гипертензии на фоне терапии золедроновой кислотой при синдроме Горхэма-Стоута

А.М. Домрачева, Н.А. Фомина-Чертоусова, Д.И. Созаева

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Диана Измаиловна Созаева, [D.Sozaeva@rambler.ru](mailto:D.Sozaeva@rambler.ru)

**Аннотация.** Идиопатическая внутричерепная гипертензия (ИВГ) — состояние или гетерогенная группа состояний, характеризующееся повышением внутричерепного давления (ВЧД) без признаков наличия объемного образования, гидроцефалии, инфекционного процесса, венозного тромбоза и гипертонической энцефалопатии. Термин «псевдоопухольная церебральная гипертензия» используется для описания вторичного повышения ВЧД на фоне различных причин и является диагнозом исключения. Одним из факторов риска развития ИВГ являются гипокальциемические состояния различной этиологии, приводящие к повышению ВЧД. Длительный приём золедроновой кислоты, являющийся фактором риска развития гипокальциемии, может способствовать возникновению и флюктуирующему течению ИВГ, требует мониторингового клинического контроля состояния пациента с целью предупреждения возникновения вторичной атрофии дисков зрительных нервов, с дальнейшим прогрессирующим снижением и потерей зрения. Рассмотрен клинический случай ребенка 12 лет с клинико-инструментально-гистологически подтвержденным диагнозом синдром Горхэма-Стоута, с прогрессирующей резорбцией костной ткани, получающей терапию золедроновой кислотой. Привлечение внимания и информирования широкого круга специалистов разного профиля о вероятности возникновения ИВГ на фоне длительного приёма корректоров метаболизма костной и хрящевой ткани может служить важным фактором своевременной диагностики, профилактики и коррекции данного патологического состояния в детском возрасте.

**Ключевые слова:** идиопатическая внутричерепная гипертензия, синдром Горхэма-Стоута, псевдоопухоль головного мозга, гипокальциемия, золедроновая кислота.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Домрачева А.М., Фомина-Чертоусова Н.А., Созаева Д.И. Развитие идиопатической внутричерепной гипертензии на фоне терапии золедроновой кислотой при синдроме Горхэма-Стоута. *Медицинский вестник Юга России.* 2023;14(3):46-50. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-46-50.

## Development of idiopathic intracranial hypertension on the background of zoledronic acid therapy in Gorham-Stout syndrome

Domracheva A.M., Fomina-Chertousova N.A., Sozaeva D.I.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Diana I. Sozaeva, [D.Sozaeva@rambler.ru](mailto:D.Sozaeva@rambler.ru)

**Abstract.** Idiopathic intracranial hypertension (IVH) is a condition or a heterogeneous group of vessels characterized by an increase in intracranial pressure (ICP) without signs of mass formation, hydrocephalus, infection, venous thrombosis, and hypertensive encephalopathy. The term «pseudotumoral cerebral hypertension» is used to describe the secondary origin of ICP due to various causes and is a diagnosis of exclusion. One of the risk factors for the development of IVH are hypocalcemic conditions of the development of etiology, leading to the development of ICP. Long-term use of zoledronic acid, which is a risk factor for the development of hypocalcemia, can contribute to the occurrence and fluctuating course of IVH, requires monitoring clinical monitoring of the patient's condition in order to prevent the occurrence of secondary atrophy of the optic discs, with further progressive decline and loss of vision. The choice of vaccine for a 12-year-old child with a clinically-instrumentally-histologically confirmed diagnosis of Gorham-Stout syndrome, with progressive bone resorption, receiving zoledronic acid therapy. Attracting the attention and informing a wide range of specialists in various fields about the likelihood of IVH on the background of long-term use of bone and cartilage metabolism correctors can serve as an important factor in the timely diagnosis, prevention and correction of this pathological condition in childhood.

**Keywords:** idiopathic intracranial hypertension, Gorham-Stout syndrome, pseudotumor of the brain, hypocalcemia, zoledronic acid.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Domracheva A.M., Fomina-Chertousova N.A., Sozaeva D.I. Development of idiopathic intracranial hypertension on the background of zoledronic acid therapy in Gorham-Stout syndrome. *Medical Herald of the South of Russia.* 2023;14(3):46-50. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-46-50.

### Введение

Идиопатическая внутричерепная гипертензия (ИБГ) — патологическое состояние, характеризующееся повышением интракраниального давления без идентификации объёмного образования, признаков тромбоза или наличия инфекционного процесса [1].

ИБГ имеет гендерные различия с соотношением от 2:1 до 8:1 у женщин и мужчин соответственно при отсутствии их в ювенильной форме и очень редко встречается в младенчестве. Частота встречаемости заболевания среди женщин детородного возраста, страдающих ожирением, составляет 19–21 случаев на 100 000 населения, в то время как в целом заболеваемость отмечена у 1–2 на 100 000 человек [2]. На детский возраст приходится 37% случаев заболевания, из них 90% с преобладанием у детей 5–15 лет [3].

В настоящее время рекомендовано выставить диагноз ИБГ в соответствии с критериями W. Dandy, адаптированными D.I. Friedman (2013) [4].

Диагноз ИБГ считается определенным, если имеются следующие проявления:

- а) отёк дисков зрительных нервов (ДЗН);
- б) отсутствие отклонений в неврологическом статусе за исключением поражения отводящего нерва;
- в) при нейровизуализации нормальная структура головного мозга без данных за гидроцефалию, объёмное образование или очаговое поражение, изменение мозговых оболочек, отсутствие признаков синустромбоза;
- г) отсутствие отклонений в составе ликвора;
- д) повышение давления ликвора при люмбальной пункции, выполненной без технических погрешностей, в положении лежа на боку  $\geq 250$  мм вод. ст. (норма у детей и взрослых — 100–150 мм вод. ст.) [5].

Диагноз считается вероятным, если выполнены пункты а–г, но давление ликвора ниже 250 мм вод. ст. При отсутствии отёка ДЗН диагноз ИБГ может быть выставлен, если имеются критерии б–д и в дополнение у пациента присутствует односторонняя или двусторонняя нейропатия отводящего нерва [6].

Наиболее частыми условиями с доказанной ассоциацией развития ИБГ у взрослых является избыточная масса тела, приводящая к реализации два механизма:

1. Теория ИБГ, основанная на физических эффектах увеличения массы живота, приводящая к повышению внутрибрюшного и внутригрудного (плеврального) давления, а также давления сердечного наполнения. Эти эффекты в свою очередь способствуют затруднению венозного оттока из головного мозга и, следовательно, увеличению внутричерепного давления (ВЧД).

2. Гормональная теория. Адипоциты преобразуют андростендион (предшественник половых гормонов) в эстрон, что приводит к увеличению выработки ликвора сосудистым сплетением и возникновению ВЧД [1].

Существует ещё гипотеза, указывающая на роль в патогенезе ИБГ аквапоринов — мембранных белков, ответственных за избирательную диффузию молекул воды. Аквапорин-1 или «протеин водных каналов» широко распространён в мозге человека и регулирует секрецию и отток воды в субарахноидальном пространстве, чрезмерная экспрессия аквапорина-1 вызывает повышение ВЧД, а лекарственные средства, снижающие уровень

его экспрессии, способствуют ослаблению клинической симптоматики и уменьшают риск развития ИБГ. Состояниями, вероятно ассоциированными с развитием ИБГ, являются гипervитаминоз А, применение препаратов капрона и линдана [7].

При изучении механизмов развития ИБГ у детей наибольшее распространение получила метаболическая теория. Внутричерепная гипертензия описана при тотальной тиреоидэктомии и при заместительной терапии левотироксином натрия при ювенильном гипотиреозе. Было выдвинуто предположение, что быстрая коррекция гипотиреоза нарушает натриевый обмен и приводит к изменению динамики продукции ликвора [8]. Установлено, что дети старшего возраста с избыточной массой тела чаще страдают ИБГ, чем дети младших возрастных групп. Описаны случаи ИБГ при резкой отмене кортикостероидов у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Распространённость патологии у детей, получавших рекомбинантный (биосинтетический) гормон роста человека (ГР), была в 100 раз выше, чем в общей популяции, при этом предлагаемый механизм её реализации заключается в том, что ГР, проходя через гематоэнцефалический барьер, увеличивает выработку ликвора из сосудистого сплетения, путем повышения уровня инсулиноподобного фактора роста-1 [8].

Синдром Горхэма-Стоута (Gorham-Stout syndrome), или болезнь «исчезающей кости», или болезнь фантомной кости, или идиопатический прогрессирующий массивный остеолитизис, — редкое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся аномальным разрастанием тонкостенных капилляров и мелких лимфатических сосудов в костных структурах с последующим массивным остеолитизмом прилегающей кости [9].

### Описание клинического случая

В неврологический центр ФГБУ ВО РостГМУ Минздрава России поступила пациентка П., 12 лет, с жалобами на периодические головные боли диффузного характера, преимущественно в утренние часы, сопровождающиеся тошнотой, с частотой 2–3 раза в месяц, а также на впервые возникший острый эпизод двоения в горизонтальной плоскости, двумя глазами, самостоятельно регрессировавший в течение 2 недель.

Анамнез жизни: ребенок родился от 1-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в 1-й половине, 1-х плановых родов в сроке гестации 38–39 недель, путем кесарева сечения, с двукратным тугим обвитием пуповины вокруг шеи, массой тела 3200 г, длиной 50 см, оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов. В последующие возрастные периоды детства росла и развивалась соответственно возрасту.

Анамнез заболевания: в возрасте 10 лет (06.2020 г.) у ребенка впервые появился шум в левом ухе, в связи с чем выполнено МРТ головного мозга, выявившее в проекции левого мостомозжечкового угла без достоверного распространения во внутренний слуховой проход, внемозговое образование размерами 13,0×11,0×12,5 мм округлой формы, с чёткими неровными контурами, однородной жидкостной структуры, с наличием перегородок, прилежащее к твёрдой мозговой оболочке, без

перифокального отёка и масс-эффекта, не накапливающего контраст (рис. 1).

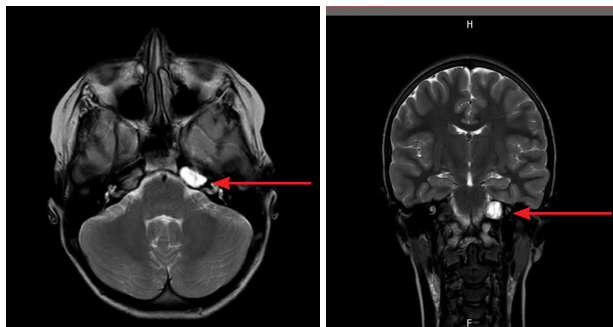


Рисунок 1. МРТ головного мозга девочки П., 12 лет, от 06.2020

Figure 1. MRT of the brain of a girl P.12 years old from 06.2020

Для уточнения диагноза мать девочки самостоятельно обратилась за консультацией на кафедру лучевой диагностики детского возраста Российской Медицинской Академии Непрерывного Профессионального Образования (РМАНПО) г. Москва (02.2021 г.). По заключению специалистов, с учётом клинической картины заболевания, экспертной оценки данных нейровизуализации (наличие участков литической деструкции правой теменной кости, выполненным кистозным содержимым с геморрагическим компонентом («шоколадные кисты»), деструктивной полости с кистозными образованиями, имеющими мягкотканые перегородки, без накопления контрастного агента на вершине пирамиды левой височной кости, умеренная деформация нижней челюсти с резким изменением её структуры за счёт наличия множественных участков литической деструкции с формированием кист и разрушением кортикального слоя (рис.2))

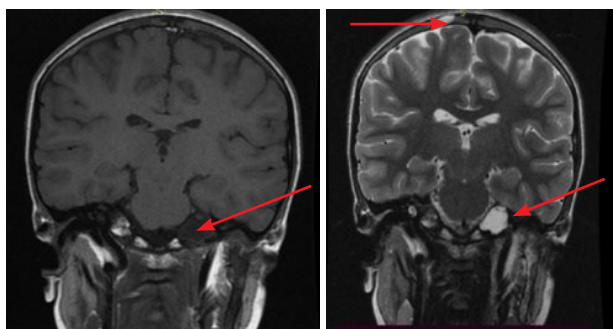


Рисунок 2. МРТ головного мозга ребенка П.12 лет.

Множественные очаги литической деструкции с геморрагическим компонентом («шоколадные кисты»).

Figure 2. MRT of the brain of a child P.12 years old. Multiple foci of lytic destruction with hemorrhagic component («chocolate cysts»).

было высказано мнение в пользу эндокринного генеза выявленных изменений и необходимости уточнения диагноза в условиях Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии ФГБУ МЗ РФ (ЭНЦ) г. Москва. По результатам обследования (03.2021 г.) у девочки выявлен первичный гипотиреоз, рекомендован

приём эутирокса 25 мг/сутки и консультация нейрохирурга для уточнения тактики ведения пациента и верификации выявленных патологических очагов костных структур черепа.

В дальнейшем при обследовании в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии (НМИЦ) г. Ростова-на-Дону (06.2021 г.) на СКТ лицевого отдела черепа, органов брюшной полости и малого таза выявлены множественные очаги деструкции костной ткани размерами от 6,1×9,4×9,3 мм до 10,4×12×20 мм, признаки полиоссальной формы фиброзной дисплазии правой подвздошной кости, шейки левой бедренной кости и ребер, соответственно (рис. 3).

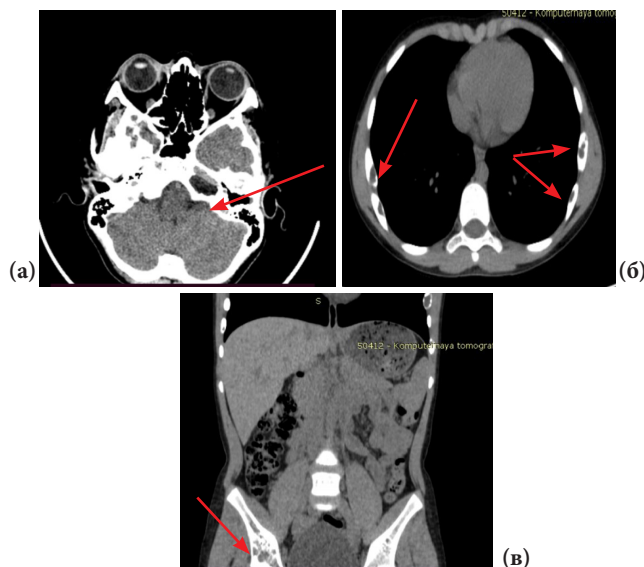


Рисунок 3. СКТ ребенка П.12 лет лицевого отдела черепа (а), брюшной полости (б), правой подвздошной кости (в)

Figure 3. SCT of a 12-year-old child of the facial part of the skull (a), abdominal cavity (b), right iliac bone (c)

Для гистологической верификации выявленных очагов ребенку проведена резекционная краниотомия правой теменной области с микрохирургическим удалением образования. Анализ биопсийного материала в условиях Российской детской клинической больницы (РДКБ) г. Москва (10.2021 г.) позволил диагностировать синдром Горхэма-Стоута с прогрессирующей резорбцией костной ткани, в связи с чем рекомендовано курсовое лечение золедроновой кислотой 3 мг внутривенно капельно 1 раз в 3 месяца на фоне постоянной иммуносупрессии (сиролимус 2 мг/сутки).

После проведения 5 курсов терапии золедроновой кислотой у ребенка впервые возник эпизод горизонтального двоения двумя глазами (09.2022 г.), самостоятельно регрессировавший. При неоднократной офтальмокопии выявлено разнообразие клинических трактовок картины глазного дна: от признаков псевдозастойных ДЗН до формирования полной картины застоя ДЗН обоих глаз на фоне сохранения нормальной остроты зрения.

#### Обсуждение

С учётом жалоб ребенка, результатов динамической офтальмокопии с целью дифференциальной



диагностики ИВГ на фоне гипокальциемии при терапии золедроновой кислотой и демиелинизирующего заболевания осуществлена люмбальная пункция с определением параметров внутричерепного давления, общего, биохимического анализа ликвора, олигоклональных антител IgG (ликвора и сыворотки крови), исследован электролитный состав крови (определение уровня общего кальция, ионизированного кальция, фосфора), щелочной фосфатазы, антител к аквапорину-4 в сыворотке крови.

Давление ликвора при люмбальной пункции соответствовало возрастной норме (60 кап./мин.). По результатам проведённых исследований, демиелинизирующее заболевание у ребенка было исключено: антитела к аквапорину-4 в сыворотке крови менее 1:10 (при норме <1:10), выявлен 1 тип синтеза олигоклональных IgG в ликворе и сыворотке крови. Исследования электролитного состава крови не выявило гипокальциемического состояния: кальций общий — 2,45 ммоль/л (норма — 2,25–2,75 ммоль/л), кальций ионизированный — 1,08 ммоль/л (норма — 1,07–1,35 ммоль/л), фосфор — 1,16 ммоль/л (норма — 0,87–1,45 ммоль/л), щелочная фосфатаза — 270,0 ЕД/л (норма — 180–1200 ЕД/л), что, однако, не исключало возможности возникновения транзиторной гипокальциемии на более ранних этапах заболевания.

При офтальмологическом обследовании в рамках настоящей госпитализации данных о патологии ДЗН получено не было: толщина слоя нервных волокон в пределах возрастной нормы, профиль эксклавации ДЗН физиологический. Ребенку рекомендован динамический клинический контроль через 6 месяцев с использованием оптических когерентных томографических аппаратов, предназначенных для обследования пациентов детского возраста.

### Заключение

Таким образом, на основании проведённого комплексного клинко-инструментально-лабораторного обследования можно сделать вывод об отсутствии у ребенка в настоящее время синдрома ИВГ. Однако с учётом возможности существования транзиторной гипокальциемии, вызванной длительным приёмом золедроновой кислоты, приводящей к возникновению и флюктуирующему течению ИВГ, целесообразно информирование широкого круга специалистов детского профиля о вероятности возникновения данного патологического состояния, своевременной его диагностики, коррекции и формирования плана диспансерного наблюдения с целью предупреждения прогрессирующего снижения и потери остроты зрения вследствие вторичной атрофии зрительных нервов у данного контингента детей.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сергеев А.В. Идиопатическая внутричерепная гипертензия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(5):93-97.  
Sergeev AV. Idiopathic intracranial hypertension. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(5):93-97. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.17116/jnevro20161165193-97>
2. Greenberg MS. *Handbook of neurosurgery*. New York: Thieme; 2020.
3. Ko MW, Liu GT. Pediatric idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). *Horm Res Paediatr*. 2010;74(6):381-9.  
<https://doi.org/10.1159/000321180>
4. Пархоменко Е.В., Сорокина Е.А., Нартов С.Э., Карпов Д.Ю., Баринов А.Н. Проблема диагностики и лечения идиопатической внутричерепной гипертензии. *Медицинский алфавит*. 2017;2(15):5-13.  
Parkhomenko E.V., Nartov S.E., Barinov A.N., Karpov D. Yu., Sorokina E.A. Problem of diagnosis and treatment of idiopathic intracranial hypertension. *Medical alphabet*. 2017;2(15):5-13. (In Russ.)  
eLIBRARY ID: 30674744
5. *Федеральное руководство по детской неврологии*. Под ред. Гузев В.И. М.: Специальное Издательство Медицинских Книг; 2016.  
Guzeva V.I., ed. *Federal Guide to Child Neurology*. Moscow: Special Publishing House of Medical Books; 2016. (In Russ.)
6. Петраевский А.В., Тришкин К.С., Гндоян И.А., Ломакина В.Э., Адельшина Н.А. Идиопатическая внутричерепная гипертензия (клиническое наблюдение). *Вестник офтальмологии*. 2021;137(5):122-129.  
Petravetskiy AV, Trishkin KS, Gndoyan IA, Lomakina VE, Adelshina NA. Idiopathic intracranial hypertension (case study). *Vestnik Oftalmologii*. 2021;137(5):122-129. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.17116/oftalma2021137051122>
7. Stiebel-Kalish H, Eyal S, Steiner I. The role of aquaporin-1 in idiopathic and drug-induced intracranial hypertension. *Med Hypotheses*. 2013;81(6):1059-62.  
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.10.002>
8. Иойлева Е.Э., Маркова Е.Ю., Бондаренко М.А. Двусторонний отёк диска зрительного нерва после тиреоидэктомии с последующим курсом радиойодтерапии. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(1):125-129.  
Ioyleva E.E., Markova E.Y., Bondarenko M.A. Bilateral optic nerve swelling after thyroidectomy followed by a course of radioiodine therapy. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(1):125-129. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.29413/ABS.2018-3.1.20>
9. Крюков А.И., Карпова Е.П., Торопчина Л.В., Зеликович Е.И., Рогожин Д.В., Донюш Е.К. Односторонний субъективный шум при болезни «исчезающей кости» (синдром Горхема — Стоута). *Вестник оториноларингологии*. 2022;87(5):92-98.  
Kryukov AI, Karpova EP, Toropchina LV, Zelikovich EI, Rogozhin DV, Donyush EK. Unilateral subjective tinnitus «vanishing bone» disease (Gorham—Stout syndrome). *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2022;87(5):92-98. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.17116/otorino20228705192>

### Информация об авторах

**Анастасия Михайловна Домрачева**, ординатор 2-го года обучения кафедры нервных болезней и

### Information about the authors

**Anastasia M. Domracheva**, resident of the 2nd year of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Rostov

нейрохирургии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; [nastyacat8@gmail.com](mailto:nastyacat8@gmail.com); <https://orcid.org/0009-0009-4402-1157>

**Неонила Анатольевна Фомина-Чертоусова**, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; [neo1966@yandex.ru](mailto:neo1966@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-4246-2097>

**Диана Измаиловна Созаева**, д.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; [D.Sozaeva@rambler.ru](mailto:D.Sozaeva@rambler.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3941-5540>

#### Вклад авторов

Анастасия Михайловна Домрачева — получение и анализ данных, написание текста рукописи;

Неонила Анатольевна Фомина-Чертоусова — разработка дизайна исследования;

Диана Измаиловна Созаева — обзор публикаций по теме статьи.

State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; [nastyacat8@gmail.com](mailto:nastyacat8@gmail.com); <https://orcid.org/0009-0009-4402-1157>

**Neonila A. Fomina-Chertousova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; [neo1966@yandex.ru](mailto:neo1966@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-4246-2097>

**Diana I. Sozaeva**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; [D.Sozaeva@rambler.ru](mailto:D.Sozaeva@rambler.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3941-5540>

#### Authors' contribution

Domracheva Anastasia Mikhailovna — data acquisition and analysis, writing the text of the manuscript;

Neonila Anatolyevna Fomina-Chertousova — study design development;

Sozaeva Diana Izmailovna — a review of publications on the topic of the article.

Поступила в редакцию / *Received*: 23.05.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 08.06.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 28.06.2023