

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОСАРКОИДОЗА (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Алексеева Т.М.¹, Топузова М.П.¹, Терновых И.К.¹, Федоров Д.Н.¹, Павлова Т.А.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: rik.2006@mail.ru

Саркоидоз – хроническое заболевание неясной этиологии, характеризующееся поражением лимфатической системы, внутренних органов и кожи с образованием специфических гранулем. Длительное время считалось, что саркоидоз является атипично протекающим туберкулезом, сегодня же рассматривается как полиэтиологическое заболевание. Существуют теории инфекционных агентов, антигенных воздействий, аутоиммунная и генетическая теории. При этом заболевании чаще поражаются легкие и торакальные лимфатические узлы, реже – нервная система, глаза, кожа, костный мозг. Саркоидоз центральной нервной системы (нейросаркоидоз) диагностируется в большинстве случаев, когда заболевание уже приняло тяжелое течение и является incurable. Выделяют саркоидоз мозговых оболочек, псевдотуморозную и многоочаговую формы. Клиническое течение заболевания переменчиво: быстрое или медленное, с ремиссиями или неуклонно прогрессирующее. Несмотря на внедрение в диагностику новейших методов нейровизуализации, первоосновой диагностики нейросаркоидоза остается клиническое обследование больного. Учитывая многообразие клинического течения нейросаркоидоза, приводим описание клинического случая данного заболевания. В нашем случае довольно сложно говорить о прогнозах, с учетом длительного времени, прошедшего до верификации диагноза, минимальных проявлений со стороны нервной системы и индивидуального ответа организма на текущий гранулематозный процесс.

Ключевые слова: саркоидоз, нейросаркоидоз, лимфогранулематоз, поражение оптико-хиазмальной области, нейровизуализация.

DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSTIC OF NEUROSARCOIDOSIS (CLINICAL CASE)

Alekseeva T.M.¹, Topuzova M.P.¹, Ternovykh I.K.¹, Fedorov D.N.¹, Pavlova T.A.¹

¹Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, email: rik.2006@mail.ru

Sarcoidosis is a chronic disease of unknown etiology, characterized by lesion of the lymphatic system, internal organs and skin with the formation of specific granulomas. For a long time it was believed that sarcoidosis is atypically flowing tuberculosis, today it is considered as polyetiological - there are theories of infectious agents, antigenic influences, autoimmune, genetic theories. In this disease, the lungs and thoracic lymph nodes are more often affected, less often the nervous system, eyes, skin, and bone marrow. Sarcoidosis of the central nervous system (neurosarcoidosis) is diagnosed in most cases when the disease has already taken a severe course and is incurable. Cerebral sarcoidosis, pseudotumorous, multifocal forms are distinguished. The clinical course of the disease is changeable: fast or slow, with remission, or steadily progressive. Despite the introduction of the latest neuroimaging methods in the diagnosis, the clinical examination of the patient remains the primary basis for the diagnosis of neurosarcoidosis. Given the diversity of the clinical course of neurosarcoidosis, we give a description of the clinical case of this disease. In our case, it is quite difficult to talk about forecasts, taking into account the long time that has passed before the diagnosis was verified, the minimum manifestations from the nervous system and the individual body response to the current granulomatous process.

Keywords: sarcoidosis, neurosarcoidosis, lymphogranulomatosis, optic-chiasmatic lesion, neuroimaging.

Саркоидоз (болезнь Бенье-Бека-Шауманна, доброкачественный лимфогранулематоз) – это воспалительное системное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся поражением лимфатической системы, внутренних органов и кожи с образованием специфических гранулем [1]. Заболеваемость саркоидозом в России, по данным С.Е. Борисова, составляет 0,2-3,2 на 100 тыс. населения в год, достигая в некоторых регионах 10-20 на 100 тыс. населения. Длительное время считалось, что саркоидоз является атипично протекающим туберкулезом, при этом учитывалось обнаружение в ряде случаев при

саркоидозе органов дыхания в мокроте микобактерий туберкулеза, сходство патоморфологической картины обоих заболеваний [2]. При этом нужно отметить, что саркоидоз является полиэтиологическим заболеванием, и существуют различные теории происхождения болезни: инфекционная [3], аутоиммунная [4] и генетическая [5].

Саркоидоз относится к гранулематозам, при которых в органах и тканях наблюдается образование гранул. При этом заболевании чаще поражаются легкие и торакальные лимфатические узлы, реже – нервная система, глаза, кожа, костный мозг. Саркоидоз головного мозга диагностируется в большинстве случаев на развернутой стадии заболевания, когда процесс уже принял тяжелое течение и является инкурабельным [6]. Степень поражения головного мозга при саркоидозе и клиническая картина определяются локализацией гранул в различных отделах мозга и его оболочках, их количеством (единичные или множественные гранулемы) и размерами. Соответственно выделяют саркоидоз мозговых оболочек, псевдотуморозную, многоочаговую формы и т.д. Течение заболевания хроническое, темп развития симптоматики медленный с длительными ремиссиями либо быстрый с неуклонным прогрессированием симптомов [7]. Очевидно, что помимо симптоматики, связанной с локализацией гранул в ткани мозга, возникают симптомы, обусловленные расстройствами кровообращения и ликвороциркуляции [8].

Несмотря на внедрение в клиническую практику новейших методов нейровизуализации, первоосновой диагностики церебрального саркоидоза остается клиническое обследование больного. Основное внимание при оценке жалоб, сборе анамнеза и неврологическом исследовании должно уделяться цефалгическому синдрому, менингеальной симптоматике, гипоталамическим расстройствам, а также экстрапирамидной и мозжечковой симптоматике, а особенно сочетанию вышеперечисленных симптомов [9; 10]. Учитывая многообразие клинического течения нейросаркоидоза и трудностей диагностики, приводим описание клинического случая данного заболевания.

Цель исследования: описание клинического случая поздней диагностики нейросаркоидоза у пациентки среднего возраста.

Клиническое наблюдение. Пациентка А., 55 лет, поступила в лечебно-реабилитационный комплекс Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова (ЛРК НМИЦ им. В.А. Алмазова) в октябре 2018 года с жалобами на почти постоянную давящую головную боль в затылочной области (до 6 баллов по визуально-аналоговой шкале); шаткость при ходьбе, снижение остроты зрения за последние 2 года, а также тянущие боли в обоих тазобедренных суставах.

Из анамнеза известно, что 4 года назад (в 2014 году) пациентка перенесла однократный эпизод утраты сознания в ночное время с падением с высоты собственного

роста продолжительностью до 2-3 минут без каких-либо постприступных симптомов. При этом отмечала предвестники в виде ощущения дурноты и одышки. За медицинской помощью не обращалась. С 2015 года беспокоила давящая головная боль в затылочной области, почти постоянная, меняющая свою интенсивность в течение суток, без отчетливого эффекта от приема нестероидных противовоспалительных средств. В мае 2015 года была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, по результатам которой была выявлена лишь умеренно выраженная заместительная гидроцефалия.

При повторном исследовании в 2016 году на МРТ головного мозга выявлено утолщение перекреста зрительных нервов до 5,3 мм, изменение сигнала от зрительных трактов, структур гипоталамуса, мамиллярных тел, многочисленные полиморфные очаги 3-12 мм в субкортикальных отделах лобных, теменных долей и перивентрикулярно, а также в проекции семиовальных центров (снимки не предоставлены). Иммунологическое исследование, выполненное в 2016 году для исключения системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) – антинуклеарный фактор, антитела (АТ) к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК), определение уровня АТ к аннексину V класса, уровня АТ IgG, IgM к фосфатидилсеринпротромбиновому комплексу - показало отрицательные результаты. Было высказано предположение о нейродегенеративном заболевании, проводились курсы нейропротективной терапии, но без эффекта.

В марте 2018 года внезапно на фоне повышения артериального давления (АД) до 210/110 мм рт. ст. нарушилась речь, появилась дезориентация, и пациентка была госпитализирована с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения. При обследовании в стационаре в анализе цереброспинальной жидкости был обнаружен лимфоцитарный плеоцитоз 200/3 (на момент выписки 67/3), проводилось обследование на предмет исключения нейроинфекции. Посев ликвора на флору, включая микобактерию туберкулеза, дал отрицательный результат, полимеразная цепная реакция (ПЦР) ликвора на энтеровирусы, герпес 1 и 2 типа, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус также были отрицательными. Неврологическая симптоматика регрессировала в течение 4 суток. С диагнозом серозный менингоэнцефалит неуточненной этиологии средней степени тяжести пациентка была выписана.

В мае 2018 года при повторной МРТ головного мозга обнаружено обширное симметричное поражение оптико-хиазмальной области размером 49x16x21 мм с неоднородным накоплением контрастного вещества; субэпендимарно в лобных долях, в белом веществе супратенториально, в меньшей степени субкортикально множественные очаги 3-12 мм, не накапливающие контраст (снимки предоставлены не были). После проведенного лечения, включавшего цефтриаксон, рифампицин, дексаметазон, была

отмечена положительная динамика в виде регресса интенсивности головной боли и улучшения общего самочувствия.

В конце августа и сентябре 2018 года пациентка была дважды госпитализирована в связи с эпизодами с подъемом АД, диффузной головной болью и нарушением речи по типу дизартрии, которые были расценены как гипертонический криз. На компьютерной томографии головного мозга выявлены перивентрикулярные зоны лейкоареоза, атеросклероз магистральных сосудов. Была выписана с клиническим улучшением в виде стабилизации АД, восстановления речи с диагнозом атеросклероз брахиоцефальных артерий, гипертоническая болезнь 2 стадии, энцефалопатия смешанного генеза.

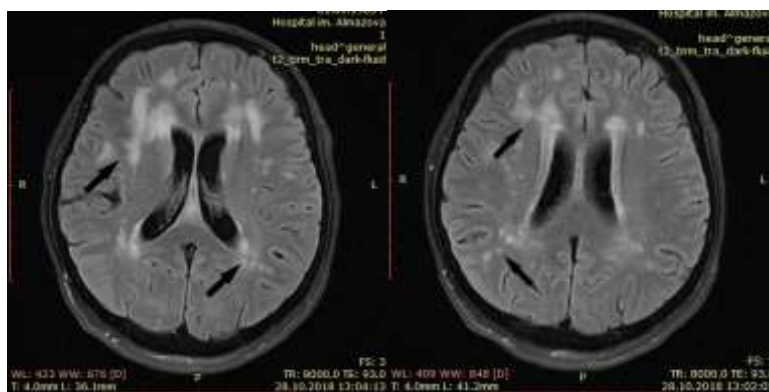
В октябре 2018 года в связи с сохраняющимися цефалгиями пациентка госпитализирована в плановом порядке в отделение неврологии ЛРК НМИЦ им. В.А. Алмазова для обследования и определения дальнейшей тактики лечения. При осмотре в неврологическом статусе: сознание ясное, речевые нарушения отсутствуют, умеренное снижение когнитивных функций (24 балла по MoCA), функции черепных нервов в пределах физиологической нормы. Мышечный тонус в конечностях диффузно снижен, мышечная сила полная. Сухожильные и периостальные рефлексы средней живости, D=S. Патологических кистевых и стопных знаков нет. Поверхностная и глубокая чувствительность не нарушены. Координаторные пробы (пальце-носовая и пяточно-коленная) выполняла удовлетворительно, в позе Ромберга была устойчива. Менингеальные симптомы отрицательные, функции тазовых органов не нарушены.

Общий анализ крови при поступлении без особенностей. Биохимический анализ крови: С-реактивный белок 0,6 мг/л (0,0-6,0 мг/л), щелочная фосфатаза 74,2 Ед/л (<105,0 Ед/л), креатинфосфокиназа 62 Ед/л (24-170 Ед/л), креатинин 70 мкмоль/л (53,0-106,0 мкмоль/л), общий билирубин 13,4 мкмоль/л (3,4-20,5 мкмоль/л), холестерин 5,45 ммоль/л (3,5-5,0 ммоль/л), АЛТ 12,9 Ед/л (0,0-32,0 Ед/л), АСТ 9,9 Ед/л (0,0-31,0 Ед/л), глюкоза 5,55 ммоль/л (3,3-6,1 ммоль/л), калий 4,3 ммоль/л (3,5-5,5 ммоль/л), натрий 140 ммоль/л (130-156 ммоль/л). Общий анализ мочи: мутная, плотность 1,010 (1,010-1,025), белок 0,1 г/л (0,0-0,1 г/л), глюкоза 0,0 ммоль/л (0,0-0,0 ммоль/л), лейкоциты 68 в п/зр (0-6 в п/зр). Анализ кала на яйца гельминтов, анализ крови на *Mycobacterium tuberculosis complex* – результат отрицательный. Проведена диагностика сифилиса (микрореакция), оценка уровня АТ к *Treponema pallidum* - результат отрицательный; выполнена люмбальная пункция с оценкой общего анализа ликвора: бесцветный, прозрачный, цитоз $57 \cdot 10^6$ /л (0,0–4,0·10⁶/л), белок 1,3 г/л (0,15-0,4 г/л), глюкоза 1,7 ммоль/л (2,8-3,9 ммоль/л), хлориды 117 ммоль/л (115-125 ммоль/л); выполнен культуральный посев ликвора и определение чувствительности к антибиотикам – рост микроорганизмов не выявлен. Также проведены молекулярно-

биологическое исследование ликвора на вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса (ВПГ) VI типа – результат отрицательный; серологическое исследование – определение АТ IgG, IgM к возбудителям клещевых боррелиозов – результат отрицательный.

Проведено исследование антиядерного фактора методом непрямой иммуофлюоресценции (ИРИФ) – получены гранулярный и цитоплазматический типы свечения 1:100. Также пациентка была осмотрена офтальмологом: ОУ гиперметропия слабой степени, пресбиопия, гипертонический ангиосклероз. По данным инструментального обследования: электрокардиография – замедление внутрипредсердного проведения, феномен ранней реполяризации желудочков; эхокардиографическое исследование – концентрическая гипертрофия левого желудочка, фракция выброса 59%, митральная регургитация 1 степени.

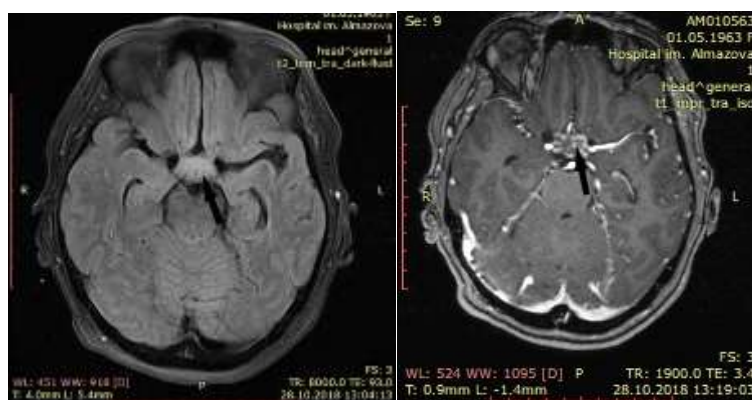
На МРТ головного мозга выявлены МР-признаки патологического образования хиазмы с распространением вдоль проводящих трактов с обеих сторон (рис. 1, 2).



А

Б

Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга без внутривенного контрастного усиления от 28.10.2018 г. Стрелками указаны очаговые диффузные изменения вещества головного мозга. А, Б – аксиальный срез головного мозга в режиме T2 TIRM



А

Б

Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга без внутривенного контрастного усиления от 28.10.2018 г. Стрелками указано усиление сигнала от области

хиазмы. А – аксиальный срез головного мозга в режиме T2 TIRM, Б – аксиальный срез головного мозга в режиме T1

Полученные данные МРТ головного мозга с учетом клинической картины и анамнеза заболевания вызвали необходимость проведения дифференциальной диагностики между глиомой головного мозга и нейросаркоидозом. В рамках дифференциально-диагностического поиска выполнены исследования когнитивных и зрительных вызванных потенциалов, получены данные об умеренных когнитивных нарушениях и диффузном страдании зрительных проводников. С учетом эпизода синкопального состояния в анамнезе пациентке выполнена электроэнцефалография, которая выявила умеренные общие изменения диффузного характера с нарушением корково-подкорковых взаимоотношений.

Пациентка была проконсультирована инфекционистом, который высказал версию о возможном нейросаркоидозе. В дальнейшем с целью дифференциальной диагностики и уточнения генеза патологических изменений в области хиазмы пациентке была выполнена позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ) грудной клетки с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой. Выявлена лучевая картина подмышечной, подключичной и внутригрудной лимфаденопатии, характеризующейся гиперметаболизмом глюкозы, что соответствовало саркоидозу легких и не исключало лимфопролиферативное заболевание. Также проведена ПЭТ-КТ головного мозга с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой и ¹¹C-метионином, которая выявила гиперметаболизм глюкозы и аминокислот в гипоталамической области, что могло соответствовать воспалительному процессу, в том числе гранулематозному, учитывая сопутствующий саркоидоз легких.

Была проведена повторная люмбальная пункция для оценки минимальной остаточной болезни при хронических лимфопролиферативных заболеваниях (определение процентного соотношения субпопуляций CD19⁺ в ликворе) и контроля общего анализа. По результатам проточной цитофлуорометрии ликвора данных за В-клеточную лимфому не получено. В общем анализе ликвор светло-розовый за счет путевой крови, прозрачный, лимфоцитарный плеоцитоз $32 \cdot 10^6/\text{л}$ ($0,0-4,0 \cdot 10^6/\text{л}$), белок 0,72 г/л (0,15-0,4 г/л), глюкоза 1,4 ммоль/л (2,8-3,9 ммоль/л), хлориды 120 ммоль/л (115-125 ммоль/л).

С учетом полученных при дообследовании данных и с целью проведения дифференциальной диагностики между саркоидозом или лимфопролиферативным заболеванием с учетом рекомендаций гематолога было принято решение о проведении биопсии лимфатического узла с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием для верификации диагноза. Версия о наличии глиомы головного мозга была отвергнута совместно с коллегами нейрохирургами, которые также высказались в пользу

нейросаркоидоза с формированием гранулемы в области гипоталамуса, учитывая отсутствие неврологической симптоматики и зрительных нарушений, а также преимущественное поражение легких. Проведение биопсии головного мозга было нецелесообразным ввиду высокого риска неврологических осложнений. Пульмонолог подтвердил наличие у больной саркоидоза легких и головного мозга. Торакальный хирург подтвердил необходимость выполнения торакоскопии с биопсией внутригрудного лимфатического узла.

Лечение пациентки в отделении неврологии включало в себя антиоксидантную (мексидол), гипотензивную (бисопролол), гиполипидемическую (аторвастатин), нейролептическую (эглонил) терапию. По завершении обследования пациентка была переведена в отделение торакальной хирургии НМИЦ им. В.А. Алмазова для проведения торакоскопии с выполнением биопсии внутригрудного лимфатического узла, уточнения диагноза и определения тактики лечения.

В отделении торакальной хирургии пациентке выполнена видеоторакокопия справа с мини-торакотомической поддержкой, биопсия новообразования средостения, атипичная резекция средней доли правого легкого. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка в удовлетворительном состоянии выписана на 6-е сутки госпитализации под амбулаторное наблюдение. Материал биопсии направлен в патоморфологическую лабораторию для верификации диагноза, описан фрагмент легкого с явлениями хронической эмфиземы и фрагмент лимфатического узла с гранулемами саркоидного типа.

Заключение

Таким образом, на основании данных обследования пациентке был диагностирован саркоидоз легких и головного мозга. После выписки из стационара пациентка была направлена для амбулаторного наблюдения в кабинет по наблюдению больных саркоидозом в центр интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии. Особенности данного клинического случая являются начало заболевания со стойких головных болей, отсутствие характерных зрительных нарушений и другой очаговой неврологической симптоматики на протяжении всей болезни, отсутствие клинических признаков поражения дыхательной системы и наличие грубых очаговых изменений на МРТ головного мозга. С учетом вышесказанного в этом случае можно говорить о клинико-морфологической диссоциации. Кроме того, обратили на себя внимание сосудистые эпизоды в виде артериальной гипертензии и преходящей дизартрии у пациентки среднего возраста, которые и послужили причиной более тщательного клинического и радиологического обследования пациентки и помогли уточнить диагноз.

Также особенностью являются трудности диагностики – в данном случае для

верификации диагноза потребовался широкий комплекс клинико-лабораторных (общий и биохимический анализы крови, общий и молекулярно-биологический анализы ликвора, исследование антинуклеарного фактора), нейровизуализационных (МРТ и ПЭТ) и морфологических (биопсия) методов исследования, проведения дифференциальной диагностики с опухолевым, инфекционным процессом.

Терапия пациентов с установленным диагнозом нейросаркоидоза, начатая в период активных явлений, быстро приводит к регрессии клинических проявлений и меняет течение болезни. Однако лечение нейросаркоидоза должно продолжаться и в период относительного улучшения состояния больных. Известно, что пациенты с нейросаркоидозом и гидроцефалией имеют неблагоприятный прогноз и высокий риск летального исхода. В нашем случае довольно сложно говорить о прогнозах, с учетом длительного времени, прошедшего до верификации диагноза, минимальных проявлений со стороны нервной системы и индивидуального ответа организма на текущий гранулематозный процесс.

Список литературы

1. Максимова М.Ю. Нейросаркоидоз // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2009. № 1. С. 35-42.
2. Хоменко А.Г., Озерова Л.В., Романов В.В. и др. Саркоидоз: 25-летний опыт клинического наблюдения // *Проблемы туберкулеза*. 1996. № 6. С. 64-68.
3. Wilsher M.L., Menzies R.E., Croxon M.C. *Micobacterium tuberculosis DNA in tissues affected by sarcoidosis*. *Thorax*. 1998. vol. 53. no 10. P. 871-874. DOI: 10.1136/thx.53.10.871.
4. Васильев Ю.Н., Борковец И.В., Быков Ю.Н. Клиническое наблюдение нейросаркоидоза: вопросы дифференциальной диагностики // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2015. № 7. С. 132-134.
5. Harrington D., Major M., Rybicki B. et al. *Familial sarcoidosis: analysis of 91 families*. *Sarcoidosis*. 1994. vol. 11. no 2. P. 240-243.
6. Ungprasert P., Matteson EL. *Neurosarcoidosis*. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2017. vol. 43. no 4. P. 593-606. DOI: 10.1016/j.rdc.2017.06.008.
7. Терпигорев С.А., Эль Зейн Б.А., Верещагина В.М., Палеев Н.Р. Саркоидоз и проблемы его классификации // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012. № 5. С. 30-37.
8. McKeever A., Cox A., Garnett M., Cunniffe NG. *Hydrocephalus as the first presenting symptom of neurosarcoidosis in two patients: a diagnosis more forthcoming in the context of systemic disease*. *BMJ Case Report*. 2019. vol. 12. no 8. P. 212-219. DOI: 10.1136/bcr-2019-229903.

9. Tavee J.O., Stern B.J. Neurosarcoidosis. Continuum (Minneapolis, Minn.). 2014. vol. 20. no 3. P. 545-559. DOI: 10.1212/01.CON.0000450965.30710.e9.
10. Tavee J.O., Stern B.J. Neurosarcoidosis. Clinics in chest medicine. 2015. vol. 36. no 4. P. 643-656. DOI: 10.1016/j.ccm.2015.08.007.