

Менделевич Е.Г., Фаттахова Ч.С., Богданов Э.И.

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия
420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, 49

Гипертрофический пахименингит: современные критерии диагностики и дифференциации (клиническое наблюдение и обзор литературы)

Представлен больной, 44 лет, с гипертрофическим пахименингитом, давностью около 6 лет. Основные клинические симптомы характеризовались головной болью, экзофтальмом и слепотой на один глаз. Приведены данные дифференциальной диагностики заболевания. Представлен обзор современной литературы, посвященной клиническим проявлениям, дифференциальной диагностике, результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) при гипертрофическом пахименингите.

Сложность диагностики на этапе клинического наблюдения обусловлена неспецифичностью неврологических проявлений, необходимостью комплексного обследования с выявлением соматической патологии. МРТ позволяет диагностировать специфический для этого заболевания феномен поражения мозговых оболочек, требующий дальнейшей тщательной дифференциации. Клиницисты должны быть знакомы с альтернативной дифференциальной диагностикой, так как быстрый, конкретный терапевтический подход поможет избежать долгосрочных или необратимых неврологических осложнений.

Ключевые слова: гипертрофический пахименингит; магнитно-резонансная томография; гранулематоз Вегенера; IgG₄-ассоциированные заболевания.

Контакты: Чулпан Салимовна Фаттахова; miuk_90@mail.ru

Для ссылки: Менделевич Е.Г., Фаттахова Ч.С., Богданов Э.И. Гипертрофический пахименингит: современные критерии диагностики и дифференциации (клиническое наблюдение и обзор литературы). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(2):42–46.

Hypertrophic pachymeningitis: Current criteria for diagnosis and differentiation (Clinical case and review of literature)

Mendelevich E.G., Fattakhova C.S., Bogdanov E.I.

*Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia
49, Butlerov St., Kazan 420012, Republic of Tatarstan*

The paper describes a 44-year-old male patient with an about 6-year history of hypertrophic pachymeningitis. The major clinical symptoms were characterized by headache, exophthalmos, and blindness in one eye. The data for differential diagnosis of the disease are given. The current literature on the clinical manifestations of hypertrophic pachymeningitis, its differential diagnosis, and the results of magnetic resonance imaging (MRI) is reviewed.

Diagnostic difficulties at the stage of a clinical observation are due to the nonspecificity of neurological manifestations and the need for a comprehensive examination to detect a somatic disease. MRI can diagnose the disease-specific phenomenon of damage to the meninges, which calls for further careful differentiation. Clinicians must be familiar with alternative differential diagnosis, as a rapid specific therapeutic approach will help avoid long-term or irreversible neurological complications.

Key words: hypertrophic pachymeningitis; magnetic resonance imaging; Wegener's granulomatosis; IgG₄-associated diseases.

Contact: Chulpan Salimovna Fattakhova; miuk_90@mail.ru

For reference: Mendelevich E.G., Fattakhova C.S., Bogdanov E.I. Hypertrophic pachymeningitis: Current criteria for diagnosis and differentiation (Clinical case and review of literature). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(2):42–46.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-42-46>

Гипертрофический пахименингит – редкая патология, которая характеризуется локальным или диффузным утолщением твердой мозговой оболочки. Клинико-неврологические проявления данного состояния неспецифичны и связаны в первую очередь с механической компрессией сосудов и нервных структур. Наиболее распространенными неврологическими симптомами являются: головная боль, парезы черепных нервов, нейроофтальмологические расстройства с нарушением зрения и отеком диска зрительного нерва, парезы конечностей, мозжечковые нарушения,

изменения чувствительности, нейросенсорная тугоухость, иногда судороги [1–4]. Заболевание чаще встречается у мужчин.

Неспецифичность клинических проявлений заболевания обуславливает трудности его диагностики. Основным диагностическим признаком являются специфические изменения, выявляемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Приводим клиническое наблюдение гипертрофического пахименингита.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Больной К., 44 лет, заболел примерно 6 лет назад, когда впервые заметил сужение левой глазной щели на фотографиях, но не придавал этому значения. Более яркие симптомы появились через 2 года: распирающая боль в левой половине головы, умеренной интенсивности, возникавшая 1–2 раза в неделю и длившаяся около 40 мин, которая проходила самостоятельно либо после приема анальгетиков; выпадение центрального зрения левого глаза; периодический экзофтальм слева, особенно часто наблюдавшийся в утренние часы. Также беспокоили рецидивирующие носовые кровотечения, которые отмечались 1–3 раза в неделю. В это время по рекомендации терапевта и оториноларинголога проведена МРТ головного мозга и обнаружен левосторонний полипозно-гнойный пансинусит. Других изменений при МРТ не выявлено. Вместе с тем при ретроспективной оценке данных МРТ были обнаружены начальные признаки утолщения твердой мозговой оболочки головного мозга.

В связи с диагностированным синуситом больному проведена трепанационная пункция левой лобной пазухи. Несмотря на это, головная боль сохранялась, ее частота и интенсивность остались прежними, расширилась зона выпадения центрального зрения на левый глаз, экзофтальм приобрел постоянный характер. В этот период окулистом была выявлена атрофия диска зрительного нерва левого глаза. К 42 годам развились полная потеря зрения на левый глаз, выраженный двусторонний стойкий экзофтальм, более выраженный слева. До 3 раз в неделю участилась головная боль, иногда она сопровождалась тошнотой и рвотой, не приносящей облегчения. Кроме того, появились насильственные, непреодолимые засыпания в спокойной обстанов-



Рис. 1. Повторная МРТ. Картина неравномерного умеренного утолщения оболочек мозга и намета мозжечка, в полости левой орбиты с выраженным патологическим накоплением контрастного препарата (хронические воспалительные изменения специфического характера?). Единичные очаговые дистрофические изменения вещества мозга. Синусопатия. Двусторонний экзофтальм (все изменения указаны стрелками)

ке в дневное время на несколько часов, которые отмечались несколько раз в неделю. К 43 годам головная боль усилилась и беспокоила пациента практически ежедневно, сопровождаясь тошнотой и рвотой. Дважды наблюдались эпизоды преходящего нарушения слуха на левое ухо, длительностью около 2 нед. Появилась тупая боль в пояснице.

Повторно проведена МРТ головного мозга с контрастированием (2013 г.), при которой выявлено неравномерное утолщение оболочек мозга и намета мозжечка, полости левой орбиты с патологическим накоплением контрастного вещества (рис. 1). Однако должной клинической интерпретации дан-



Рис. 3. РКТ легких. Единичная булла правого легкого

ный МРТ-феномен не получил, и больной продолжал наблюдаться с синдромальными диагнозами.

С 44 лет неоднократно наблюдался в неврологическом отделении Республиканской клинической больницы Татарстана. При объективном обследовании (август 2014 г.): сознание ясное, больной хорошо ориентирован в собственной личности, пространстве и времени. Нарушения когнитивных функций не выявлены (монреальская шкала оценки когнитивных функций — 26 баллов, краткая шкала оценки психического статуса — 29 баллов). Обонятельный нерв без патологии. Амавроз левого глаза. Сужения полей зрения правого глаза нет. Острота зрения правого глаза — 1,0. Определяются асимметрия глазных щелей S>D, двусторонний экзофтальм больше справа. Фотореакция на свет: слева прямая и содружественная отсутствует, справа сохранна. Легкое ограничение движения левого глаза кнаружи и вверх. Патологии тройничного, лицевого, добавочного нервов не выявлено. Бульбарная группа черепных нервов без нарушений. Активные и пассивные движения в руках и ногах в полном объеме. Мышечный тонус нормальный. Сила в конечностях достаточная — 5 баллов по всем группам мышц. Рефлексы равные, живые. Патологических знаков нет. Чувствительных нарушений не отмечено. Пальце-носовые, пяточно-коленные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив. Менингеальных знаков нет.

При диагностических исследованиях выявлены следующие изменения. Общий клинический анализ крови: умеренно выраженный нейтрофильный лейкоцитоз (лейкоциты $15,2 \cdot 10^9/\text{л}$, гранулоциты 63%), ускорение СОЭ до 28 мм/ч. Общий клиниче-

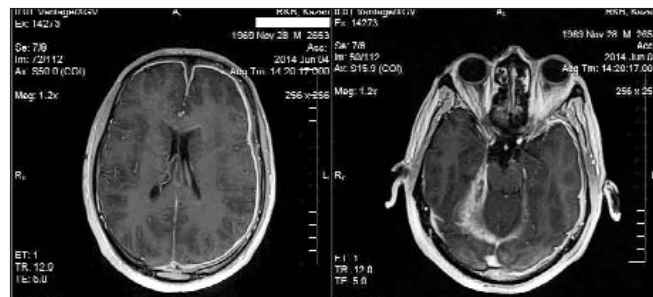


Рис. 2. МРТ в динамике. Хронический (гранулематозный?) менингит оболочек головного мозга и инфильтративное (фиброзное) поражение обеих глазодвигательных мышц

ский анализ мочи и анализ мочи по Нечипоренко: протеинурия (0,5 г/л), лейкоцитурия (12 500/мл), микрогематурия (2750/мл) Биохимическое исследование крови: креатининемия (177 мкмоль/л).

Проведена люмбальная пункция: цереброспинальная жидкость вытекала под повышенным давлением (200 мм вод. ст.), бесцветная, прозрачная. Выявлено незначительное повышение уровня глюкозы. Белок, цитоз, микроэлементы — в пределах нормы.

4.06.2014 г. повторно проведена (уже третья) МРТ. Выявлены признаки хронического (гранулематозного?) менингита оболочек головного мозга и

инфильтративного (фиброзного) поражения глазодвигательных мышц с обеих сторон (рис. 2).

С дифференциально-диагностической целью проведена также рентгеновская компьютерная томография (РКТ) легких, при которой определялись признаки единичной буллы правого легкого (рис. 3).

Таким образом, у пациента имелись как неврологические, так и другие изменения. Неврологические расстройства были представлены стойкой головной болью, гиперсомнией, преходящей глухотой на левое ухо, амврозом левого глаза, двусторонним экзофтальмом, атрофией диска зрительного нерва. Соматические симптомы квалифицированы (по заключению терапевта, ревматолога, оториноларинголога) как нефропатия, пансинусит, булла правого легкого, а также носовые кровотечения.

Учитывая клинические и МРТ-данные, установлен предварительный неврологический диагноз: гипертрофический пахименингит неясной этиологии.

Как свидетельствуют данные литературы, неврологические проявления гипертрофического пахименингита неспецифичны. Распространенность основных симптомов заболевания представлена в таблице. Можно заключить, что у нашего пациента имелся спектр типичных симптомов пахименингита.

В данном наблюдении выявлены характерны для гипертрофического пахименингита МРТ-изменения, описанные в литературе. Ряд авторов указывает, что гипертрофия мозговой оболочки может быть узловой и линейной. При контрастировании твердые мозговые оболочки утолщены и накапливают контрастное вещество [1, 2] (рис. 4).

В течение нескольких лет заболевание развивалось подостро и ограничивалось головной болью, экзофтальмом и нарушением зрения. Однако в дальнейшем к неврологическим проявлениям присоединились и системные нарушения. К настоящему времени известно, что гипертрофический пахименингит может проявляться при широком круге состояний. Среди них внутричерепная гипотензия, инфекционные заболевания, злокачественные новообразования, метастазы от прилегающих костей черепа и мозга, лимфомы и менингиомы. Особую группу составляют системные заболевания, при которых пахименингит является одним из симптомов, дополняющих системные нарушения [1, 4–7]. Ниже представлены причины гипертрофии твердой мозговой оболочки.

Причины гипертрофии твердой мозговой оболочки

1. Внутричерепная гипотензия: спонтанные; сообщающийся дренаж цереброспинальной жидкости (шунты).
2. Инфекции: болезнь Лайма; сифилис; туберкулез; грибковая инфекция; цистицеркоз; Т-лимфотропный вирус человека 1-го типа (HNLV-1); злокачественный наружный некротический отит, вызванный *Pseudomonas*.
3. Системные аутоиммунные заболевания: гранулематоз Вегенера; ревматоидный артрит; саркоидоз;

Частота неврологических проявлений пахименингита [3]

Неврологические проявления	Частота, %
Головная боль	67
Парез черепных нервов	33
Нарушение зрения	21
Двигательные нарушения	15
Нарушение чувствительности	12
Нейросенсорная тугоухость	9
Судороги	6
Когнитивные нарушения	3

IgG₄-ассоциированные заболевания;

болезнь Бехчета;

синдром Шёгрена;

височный артериит.

4. Неоплазии:

карциноматоз твердой мозговой оболочки;

метастазы в соседние кости черепа;

лимфома;

менингиома.

Течение, клинические и лабораторные проявления и динамика заболевания у нашего пациента позволили исключить в качестве причины гипертрофического пахименингита группу неопластических процессов и внутричерепную гипотензию. После дополнительных исследований – туберкулиновые пробы (проба Манту, диаскинтест), флюорография, реакция Вассермана, анализ цереброспинальной жидкости – были исключены также туберкулез, сифилис и другие инфекционные поражения. Не обнаружены и клиниче-

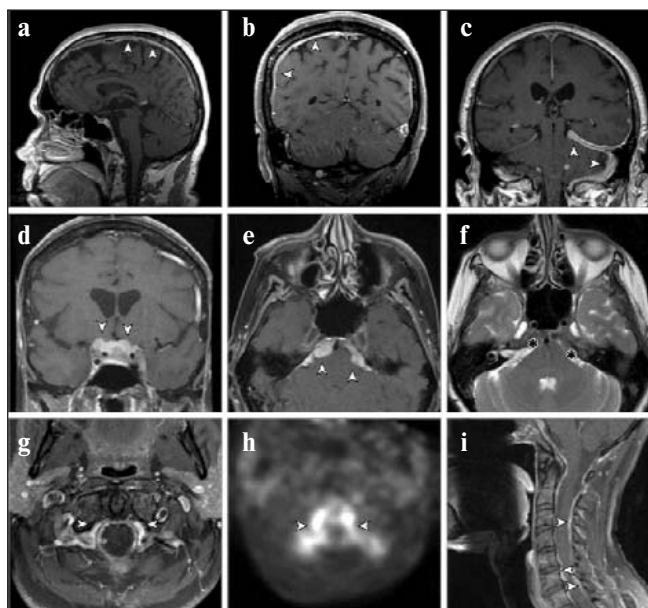


Рис. 4. МРТ головного (a–h) и спинного (i) мозга. Линейные (a, b, c, h) и узловые (d, e, f, g, i, h) утолщения твердой мозговой оболочки указаны стрелками [1, 2]

ские признаки болезни Шёгрена (поражение слюнных, слезных желез), височного артериита (патология артерий среднего калибра), ревматоидного артрита (суставный синдром), болезни Бехчета (поражение кожи и слизистых оболочек). При исследовании специфических IgG-антител получены следующие результаты: IgG-антитела к лактоферрину — 0,3 (специфичны для ревматоидного васкулита); IgG-антитела к миелопероксидазе — 0,6 (специфичны для микроскопического полиартериита и «полулунного» гломерулонефрита, синдрома Черджа—Строс); IgG-антитела к катепсину G — 0,1 (специфичны для системной красной волчанки, ревматоидного артрита); IgG-антитела к бактерицидному белку, повышающему проницаемость (BPI) — 0,0 (специфичны для болезни Крона, язвенного колита, муковисцидоза). Таким образом, не подтверждено наличие и этих заболеваний [1, 4, 7, 8].

Доказано, что большинство идиопатических гипертрофических менингитов являются IgG₄-ассоциированными [1]. IgG₄-ассоциированный пахименингит относится к группе IgG₄-связанных заболеваний, в которую также входят аутоиммунный панкреатит 1-го типа, склерозирующий холангит, псевдотумор орбиты и др. [9].

В настоящее время имеются следующие **общие диагностические критерии IgG₄-ассоциированных заболеваний [10]:**

1. Диффузное или фокальное увеличение/опухолевидное образование в ≥ 1 органе.

2. Повышение уровня IgG₄ в сыворотке крови $> 1,35$ г/л.

3. Гистологические признаки:

а) значительная инфильтрация лимфоцитами и плазмочитами с фиброзом без нейтрофильной инфильтрации;

б) большое количество IgG₄-позитивных клеток в инфильтрате (> 10 в поле зрения) и/или соотношение IgG₄-/IgG-позитивных клеток $> 40\%$;

с) муароформный фиброз;

д) облитерирующий флебит.

Диагноз устанавливается при наличии следующих критериев: 1+2; 1+3 (a/b); 2+3 (a/b); 3 (a,b,c,d) [5, 9, 11].

Как указывает ряд авторов, не всегда удается определить повышенный уровень IgG₄, так как их концентрация быстро нормализуется при лечении глюкокортикоидами (ГК) [5, 12, 13]. В нашем случае концентрация IgG₄ была нормальной — 0,58 г/л (на фоне приема преднизолона).

Учитывая основные проявления заболевания, нельзя исключить у нашего пациента также наличия гипертрофического пахименингита при гранулематозе Вегенера — системном заболевании, характеризующемся поражением сосудов мелкого калибра с развитием некротизирующего гранулематозного воспаления. Вовлечение нервной системы при гранулематозе Вегенера происходит у 20–50% пациентов и в большинстве наблюдений проявляется по мере прогрессирования заболевания, а не при его манифестации (хотя описаны и такие случаи) [14]. Среди поражений нервной системы, помимо пахименингита, отмечаются полинейропатии, множественные мононевриты [14]. Поражение верхней дыхательной системы развивается практически у всех больных и проявляется стойкими ринитом, синуситом, носовыми кровотечениями, гнойными выделениями. Также имеются признаки системного поражения других органов (почек, легких) [15, 16].

Диагностические критерии гранулематоза Вегенера определены в 1990 г. [17] и используются в настоящее время.

1. Воспаление слизистой оболочки носа и полости рта; язвы в полости рта, гнойные и кровянистые выделения из носа.

2. Изменения при рентгенологическом исследовании легких: узелки, инфильтраты или полости.

3. Изменения мочи: микрогематурия (больше S-эритроцитов в поле зрения) или скопление эритроцитов в осадке мочи.

4. Биопсия: гранулематозное воспаление в стенке артерий или периваскулярных и экстраваскулярных пространствах.

Диагноз устанавливается при наличии ≥ 2 критериев.

Важной является серологическая диагностика гранулематоза Вегенера: положительные тесты на антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) к протеиназе 3 [18]. Исследование на АНЦА у нашего пациента дало отрицательные результаты: концентрация IgG-антител к протеиназе 3 — 0,2 г/л ($< 1,0$ — антитела не обнаружены, от 1,0 до 2,0 — слабоположительный результат; от 2,0 до 5,0 — положительный; от 5,0 — сильноположительный); IgG-антитела к эластазе — 0,0.

При риноскопии с последующей биопсией выявлено разрушение хрящевой перегородки носа. К сожалению, методическая неадекватность выполнения биопсии не позволила провести гистологическое исследование.

Представленные данные позволяют предположить в качестве возможной причины гранулематозного пахименингита в описанном наблюдении IgG₄-ассоциированное заболевание либо гранулематоз Вегенера. Однако при дифференциальной диагностике не получены данные, полностью подтверждающие этиологию IgG₄-ассоциированного заболевания либо гранулематоз Вегенера, что связано со «стертостью» клинико-лабораторных показателей на фоне приема преднизолона. По нашему мнению, имелось больше данных в пользу гранулематоза Вегенера.

Консультация ревматолога: недифференцированный системный васкулит с поражением почек, ЦНС, легких, (тест на АНЦА — отрицательный); вторичный гломерулонефрит, хроническая болезнь почек 3а стадии (по степени снижения скорости клубочковой фильтрации), А4 (индекс альбуминурии/протеинурии); пневмонит, дыхательная недостаточность I степени; пахименингит гранулематозный гипертрофический.

Больному проведена терапия ГК (преднизолон 40 мг/сут). На фоне лечения отмечены уменьшение частоты и интенсивности головной боли, прекращение тошноты и рвоты, уменьшение экзофтальма. При МРТ головного мозга наблюдалось уменьшение толщины оболочек на 1–4 мм, сохранялись выраженное утолщение и инфильтрация верхней прямой, косой и боковых глазодвигательных мышц с обеих сторон, больше слева, где имелось распространение процесса через глазные щели. В динамике объем инфильтративных изменений также незначительно уменьшился (в среднем на 1–3 мм). Дальнейшая тактика лечения, с учетом нарастающей активности гломерулонефрита, была определена терапевтом: иммуносупрессивная терапия (пульс-терапия циклофосфамидом и преднизолоном).

Сложность диагностики на этапе клинического наблюдения обусловлена неспецифичностью невроло-

гических проявлений, необходимостью комплексного обследования с выявлением соматической патологии. Данные МРТ позволяют диагностировать специфический феномен поражения мозговых оболочек, требующий дальнейшей значительной дифференциации. Кли-

ницисты должны быть знакомы с этой альтернативной дифференциальной диагностикой, так как быстрый, конкретный терапевтический подход поможет избежать долгосрочных или необратимых неврологических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kupersmith MJ, Martin V, Heller G, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neurology*. 2004 Mar 9;62(5):686–94.
2. Martin N, Masson C, Herin D, et al. Hypertrophic cranial pachymeningitis: assessment with CT and MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1989 May–Jun;10(3):477–84.
3. Lu LX, Della-Torre E, Stone JH, Clark SW. IgG4-Related Hypertrophic Pachymeningitis Clinical Features, Diagnostic Criteria, and Treatment. *JAMA Neurol*. 2014 Jun;71(6):785–93. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.243.
4. Masson C, Henin D, Hauw JJ, et al. Cranial pachymeningitis of unknown origin: a study of seven cases. *Neurology*. 1993 Jul;43(7):1329–34.
5. Naffziger HC, Stern WE. Chronic pachymeningitis: report of a case and review of the literature. *Arch Neurol Psychiatry*. 1949 Oct;62(4):383–411.
6. Пизова НВ. Головная боль при ревматических заболеваниях. Медицинский совет. 2012;(8):52–7. [Pizova NV. Headache in rheumatic diseases. *Meditsinskii sovet*. 2012;(8):52–7. (In Russ.)].
7. Mamelak AN, Kelly WM, Davis RL, Rosenblum ML. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis. *J Neurosurg*. 1993 Aug;79(2):270–6.
8. Fujimoto M, Kira J, Murai H, et al. Hypertrophic cranial pachymeningitis associated with mixed connective tissue disease; a comparison with idiopathic and infectious pachymeningitis. *Intern Med*. 1993 Jun;32(6):510–2.
9. Седышев СХ, Васильев ВИ, Ковригина АМ, Насонов ЕЛ. IgG4-связанное системное заболевание. Современный взгляд на «старые» болезни. Научно-практическая ревматология. 2012;54(5):64–72. [Sedyshv SKh, Vasil'ev VI, Kovrigina AM, Nasonov EL. IgG4-linked systemic disease. Modern outlook on «old» disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;54(5):64–72. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1184>.
10. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol*. 2006 Jul;41(7):626–31.
11. Wallace ZS, Carruthers MN, Khosroshahi A, et al. IgG4-related disease and hypertrophic pachymeningitis. *Medicine (Baltimore)*. 2013 Jul;92(4):206–16. doi: 10.1097/MD.0b013e31829c35.
12. Della-Torre E, Galli L, Franciotta D, et al. Diagnostic value of IgG4 indices in IgG4-related hypertrophic pachymeningitis. *J Neuroimmunol*. 2014 Jan 15;266(1–2):82–6. doi: 10.1016/j.jneuroim.2013.10.008.
13. Lindstrom KM, Cousar JB, Lopes MB. IgG4-related meningeal disease: clinico-pathological features and proposal for diagnostic criteria. *Acta Neuropathol*. 2010 Dec;120(6):765–76. doi: 10.1007/s00401-010-0746-2. Epub 2010 Sep 16.
14. Seror R, Mahr A, Ramanoelina J, et al. Central nervous system involvement in Wegener granulomatosis. *Medicine (Baltimore)*. 2006 Jan;85(1):54–65.
15. Di Comite G, Bozzolo EP, Praderio L, et al. Meningeal involvement in Wegener's granulomatosis is associated with localized disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Mar–Apr;24(2 Suppl 41):S60–4.
16. Eto F, Shimada Y, Endo H, Mozai T. Wegener's granulomatosis with marked pachymeningitis — an autopsy study. *Rinsho Shinkeigaku*. 1976 Apr;16(4):326–32.
17. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1101–7.
18. Kuhn J, Weber M, Hedde JP, Bewermeyer H. Atypical headache and facial pain as a result of hypertrophic pachymeningitis in C-ANCA-positive Wegener's granulomatosis. *Med Klin (Munich)*. 2005 Apr 15;100(4):209–12.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.