

Трудности дифференциальной диагностики многоочаговых изменений головного мозга (клиническое наблюдение)

М.Ю. Максимова, И.А. Загребина

В последние годы значительный прогресс в области нейронаук, обусловленный созданием и широким внедрением ряда новейших высокоинформативных нейровизуализационных технологий, расширил исследовательский арсенал неврологии, в том числе при изучении неврологических проявлений, связанных с многоочаговыми изменениями головного мозга. Дифференциальная диагностика многоочаговых изменений головного мозга представляет значительные трудности. Клинические проявления при многоочаговых изменениях головного мозга часто носят разнообразный характер, отличаются динамичностью симптомов и зависят в значительной мере от размеров и локализации очагов. Ряд сосудистых, воспалительных, инфекционных и наследственных заболеваний могут иметь схожие МРТ-признаки. Одним из заболеваний, с которым приходится дифференцировать рассеянный склероз (РС) как наиболее часто встречающееся заболевание с множественными изменениями головного и спинного мозга, является нейросаркоидоз.

Саркоидоз относится к гранулематозам, при которых в органах и тканях отмечается образование гранул. При саркоидозе могут вовлекаться многие органы, но чаще всего (более 90% случаев) изменения возникают в легких и интраторакальных лимфатических узлах, реже поражаются глаза, нервная система, кожа и гиподерма, костный мозг, а также другие органы и системы. Клинические симптомы заболевания возникают лишь тогда, когда проявляются нарушения функций органов.

Нервная система, по данным многих авторов, изменяется при саркоидозе, точнее сказать, вовлекается в общую картину заболевания значительно реже, чем другие органы и системы, и ее поражение протекает тяжело практически во всех случаях [10]. Однако поражение головного и спинного мозга, а также периферической нервной системы при саркоидозе в настоящее время не является казуистикой [2].

Научный центр неврологии РАМН, Москва.

Марина Юрьевна Максимова – профессор, главный научный сотрудник II неврологического отделения.

Инна Анатольевна Загребина – канд. мед. наук, врач II неврологического отделения.

Решающими для диагноза нейросаркоидоза являются известные органные проявления, такие как увеличение интраторакальных лимфатических узлов, глазные симптомы, увеличение околоушных желез, изменения кожи, отрицательная проба с туберкулином, типичные саркоидозные гранулемы в биоптатах лимфатических узлов, легких, кожи, мышц. Саркоидоз нервной системы протекает или медленно, прогрессивно, или с периодическими эпизодами ухудшения и ремиссий [6]. Симптомы изменения нервной системы наблюдаются приблизительно в 1% случаев, но при аутопсии гранулемы в различных отделах центральной нервной системы (ЦНС) обнаруживаются значительно чаще [12]. По мнению S.U. Ho et al. [4], саркоидоз протекает с вовлечением нервной системы примерно в 5% случаев и его клиническая диагностика проста в случае одновременного изменения других органов, но при изолированном вовлечении центральной нервной системы, особенно если заболевание протекает без четкой неврологической симптоматики, диагноз связан со значительными трудностями.

Поражение ЦНС клинически проявляется чаще всего как изменения головного мозга и его оболочек. Гранулемы локализуются в лептоменинге, в области нижней поверхности мозга, в промежуточном мозге, лимбической доле [11]. В ряде случаев очаговые скопления гранул с поражением черепных нервов могут имитировать рассеянный склероз [6]. В некоторых случаях наблюдаются ухудшение памяти, экстрапирамидные нарушения [1].

Саркоидные гранулемы обнаруживались также в лептоменинге ствола мозга, в коре головного мозга, в гипоталамусе, в шейном отделе спинного мозга [5]. Таким образом, саркоидозные гранулемы локализуются в ЦНС в самых различных ее отделах и, по мнению некоторых авторов, преимущественно периваскулярно.

Сведения о многоочаговом изменении головного мозга встречаются в единичных работах зарубежных исследователей и основываются на единичных наблюдениях [6–9]. Возникновение подобных множественных гранул головного мозга при саркоидозе связывают с мультицентрическим ростом и распространением гранул и их скоплением в различные отделы головного мозга. Особо следует отме-

тить “немые” очаги нейросаркоидоза. Эти очаги длительное время бессимптомны не только по причине их локализации в “немых” областях мозга и их малого объема, но и, по-видимому, в связи с высокой функциональной пластичностью нервной системы. Клиническая картина множественных гранул головного мозга отличается разнообразием течения, полиморфизмом неврологической симптоматики, ранним появлением признаков внутричерепной гипертензии и быстрым развитием симптомов “выпадения”. Диагностика многоочагового изменения головного мозга при саркоидозе основана на данных тщательного неврологического обследования с учетом течения заболевания и результатов дополнительных методов исследования. Большинство исследователей отдают предпочтение рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ и МРТ) головного мозга с контрастным усилением.

Магнитно-резонансная томография является одним из наиболее информативных методов диагностики нейросаркоидоза, который позволяет также контролировать эффективность проводимой терапии. Этот метод нередко оказывается высокоспецифичным в проведении дифференциальной диагностики между отдельными нозологическими формами заболеваний и изменений белого вещества.

Диагноз РС в типичных случаях не вызывает больших сложностей. Основные классические критерии диагноза РС могут быть установлены даже при неврологическом осмотре. Тем не менее большинство неврологов предпочитают получить результаты дополнительных исследований, обычно МРТ и вызванных потенциалов. Специфическим клиническим проявлением РС являются признаки хронического, вначале, как правило, волнообразного патологического процесса с накапливающимися симптомами изменения нескольких проводящих систем ЦНС, т.е. “диссеминация в месте и времени”. При этом обязательным считается исключение всех остальных причин, т.е. сосудистых, инфекционных, неопластических и других заболеваний ЦНС, которые могут вызывать сходное хроническое многоочаговое изменение белого вещества полушарий большого мозга. Однако, как показывает приведенное ниже наблюдение, на этом этапе могут возникнуть значительные трудности при диагностике заболевания.

Большая Г., 51 год, бухгалтер. Поступила в НЦН РАМН с жалобами на неустойчивость при ходьбе, онемение в правой руке, общую слабость, повышенную утомляемость.

Из анамнеза известно, что около 10 лет назад, в 2000 г., появились кожные изменения на ногах по типу узловой эритемы. При рентгенографическом исследовании органов грудной клетки выявлены признаки саркоидоза органов дыхания. При проведении биопсии интраоракальных лимфатических узлов также были получены типичные признаки саркоидоза. После курса глюкокортикоидной терапии (преднизолон начиная с 60 мг/сут) был достигнут положительный эффект. Через 3 года (в 2003 г.) у пациентки появились головокружение, неустой-

чивость при ходьбе, двоение. При МРТ головного мозга были выявлены множественные Т2-гиперинтенсивные очаги в белом веществе полушарий большого мозга и стволе мозга, которые были расценены как очаги демиелинизации. Был проведен повторный курс терапии преднизолоном. В результате лечения все симптомы регрессировали. В 2005 г. у больной остро возникла потеря зрения на правый глаз, сопровождавшаяся болью в глазном яблоке, диагностирован ретробульбарный неврит. Через 2 нед на фоне проводимой терапии зрение полностью восстановилось. Еще через полтора года, в 2006 г., развились слабость и онемение в левой стопе, которые спустя 10 дней полностью исчезли. При МРТ головного мозга, проведенной в этот период, отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения количества очаговых изменений. Проводилась дифференциальная диагностика между нейросаркоидозом и рассеянным склерозом. В начале 2007 г. пациентку стали беспокоить слабость, недомогание, летом отмечался однократный эпизод утраты сознания по типу обморока. Чуть позже появились неустойчивость при ходьбе, онемение в правой руке и в области темени и затылка справа. На МРТ головного мозга были выявлены Т2-гиперинтенсивные очаги в проекции мозолистого тела, субкортикальных отделах височной доли, глубоких отделах белого вещества темных долей, мосту. Для уточнения диагноза пациентка поступила в НЦН РАМН.

При поступлении: состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Периферических отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление 110/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 70 в 1 мин. Печень и селезенка не увеличены.

Неврологический статус: менингеальных симптомов нет. Горизонтальный нистагм при взгляде в стороны, больше вправо. Лицо в покое и при выполнении мимических проб симметричное. Дизартрии, дисфагии нет. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные и периостальные рефлексы высокие, клонус правой коленной чашечки. Брюшные рефлексы не вызываются. Симптом Бабинского с двух сторон. Легкий интенционный тремор при выполнении пальценосовой пробы. Неустойчивость в пробе Ромберга, пошатывание при ходьбе. Болевая гипестезия на правой руке. Тазовых нарушений нет.

Общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, ЭКГ – в пределах нормы.

Консультация окулиста: миопия слабой степени, начальная катаракта.

Эзофагогастроудоденоскопия: хронический гастродуоденит.

КТ органов грудной клетки: данных в пользу рецидива саркоидоза органов дыхания нет.

Зрительные вызванные потенциалы: нарушение функции зрительных путей (зрительных нервов) с акцентом в макулярной области.

Соматосенсорные вызванные потенциалы: нарушение функции быстропроводящих путей на стволово-корковом уровне.

Слуховые вызванные потенциалы: нарушение функции слуховых структур на медулло-пункто-мезенцефальном уровне слева.

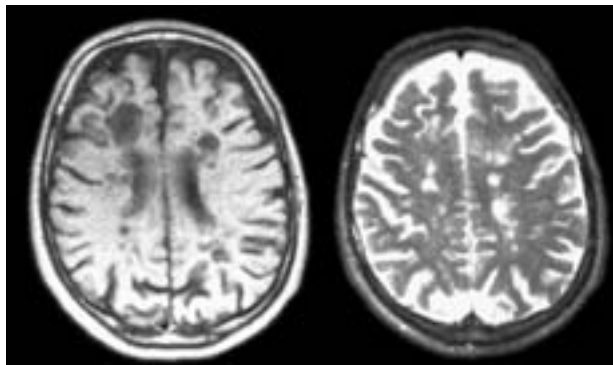
При МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием (рисунок) выявлены множественные очаги демиелинизации в белом веществе полушарий большого мозга, в мозолистом теле, стволе мозга, мозжечке, накапливающие контрастное вещество.

При МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга интрамедуллярно на уровне зубовидного отростка, на уровне позвонка С3, межпозвоночного диска Т5–Т6, на уровне позвонка Т7 определяются очаги без четких контуров слабо повышенного МР-сигнала в режиме Т2. После введения контрастного вещества получено слабое неоднородное накопление контрастного вещества очагом на уровне зубовидного отростка позвонка С2. На уровне межпозвоночного диска С5–С6 выявляется правосторонняя парамедиальная грыжа размером 0,5 см, компримирующая правый нервный корешок.

Проведена пульс-терапия солу-медролом внутривенно капельно в суммарной дозе 3 г. Кроме того, пациентка получала кавинтон, тиоктацид. В результате лечения уменьшилась атаксия при ходьбе, онемение в правой руке и правой половине головы.

Обсуждение

Таким образом, у больной, перенесшей 10 лет назад саркоидоз легких, верифицированный гистологическим исследованием биоптата интраторакальных лимфатических узлов, после проведенной глюкокортикостероидной терапии отмечалась ремиссия в течение нескольких лет. Однако спустя 3 года у пациентки появились вестибулярные и глазодвигательные нарушения в виде головокружения, шаткости при ходьбе и двоения. При МРТ головного мозга были выявлены множественные очаги в белом веществе полушарий большого мозга и стволе мозга, имеющие повышенный сигнал в режиме Т2. После очередного курса лечения преднизолоном все симптомы регрессировали. В последующем имели место еще два обострения в виде ретробульбарного неврита и преходящей слабости в левой стопе. Повторные МРТ головного мозга свидетельствовали о появлении новых Т2-гиперинтенсивных очагов и расценивались как очаги демиелинизации. За несколько месяцев до поступления в стационар вновь возникло нарушение походки, а также онемение в правой руке и в области волосистой части головы справа. Клинический симптомокомплекс складывался из изменений пирамидной, мозжечковой систем, ствола мозга, нарушений чувствительности. При этом на всем протяжении болезни не выявлялось расстройств функций тазовых органов, отсутствовали симптомы Лермитта (ощущение прохождения “электрического тока” по позвоночнику, иррадиирующего в руки и но-



МРТ головного мозга обследованной больной (пояснения в тексте).

ги при наклоне головы вперед) и Утхоффа (нарастание неврологических нарушений или появление новой симптоматики при повышении температуры), нарушения вибрационной чувствительности. Данные неврологического обследования свидетельствовали о многоочаговом церебральном процессе, наиболее вероятно – о рассеянном склерозе. Учитывая данные анамнеза, необходимо было исключить и возможность нейросаркоидоза.

Известно, что поражение ЦНС при нейросаркоидозе обусловлено развитием единичных или множественных гранул в головном и спинном мозге, саркоидным ангиитом, вызывающим транзиторные ишемические атаки, интрацеребральные кровоизлияния, инфаркты мозга. Эти изменения приводят к вариабельной очаговой неврологической симптоматике, эпилептикам. Часто наблюдается краниальная невропатия, связанная в большинстве случаев с асептическим лимфоцитарным лептоменингитом, который по клинической картине и течению напоминает туберкулезный и нередко приводит к развитию гидроцефалии. Невропатия лицевого нерва – наиболее частая форма нейросаркоидоза (50% случаев). Зрительный нерв вовлекается относительно редко, притом что воспалительные изменения глаз (увеит, хориоретинит, васкулит сетчатки) отмечаются часто. Нередко страдает зрачковая иннервация, что проявляется симптомом Аргайла Робертсона или пупиллотонией. Одна из особенностей саркоидоза головного мозга – частое вовлечение гипоталамо-гипофизарной области, проявляющееся нейроэндокринными расстройствами (гиперпролактинемия, сахарный диабет, ожирение), нарушением сна и терморегуляции, вегетативной дисфункцией. В 1% случаев наблюдается экспансивный рост гранул с типичной клинической картиной объемного процесса. Поражение спинного мозга чаще всего происходит на среднешейном и грудном уровне. Оно может быть связано с вовлечением мозговых оболочек или ограниченным и диффузным интрамедуллярным процессом. У части больных развивается хроническая сенсорная или сенсомоторная полиневропатия, а также миопатия или полимиозит.

Таким образом, диагноз нейросаркоидоза должен основываться как на системных проявлениях (увеличение ин-

траторакальных лимфатических узлов при рентгенографическом исследовании, поражение глаз, кожи, костей, слюнных желез, неспецифические воспалительные изменения в крови), так и на симптомах многоочагового изменения головного мозга. Кроме того, следует учитывать и другие проявления: у 50–70% больных в цереброспинальной жидкости определяется лимфоцитарный плеоцитоз, умеренное повышение уровня белка. При МРТ обычно выявляются диффузные изменения в перивентрикулярных областях, утолщение зрительных нервов и зрительного перекреста, очаговые или диффузные изменения спинного мозга, сопровождающиеся его утолщением или атрофией, а также утолщением корешков конского хвоста. При исследовании вызванных потенциалов обнаруживают признаки как аксональной дегенерации, так и демиелинизации. Важным, хотя и неспецифическим диагностическим критерием является уменьшение симптоматики после лечения глюкокортикостероидами.

Клиническая картина заболевания у нашей пациентки позволяет с убедительной достоверностью предполагать РС. В пользу этого диагноза свидетельствуют следующие факты: дебют болезни в возрасте 44 лет на фоне продолжительной и стойкой ремиссии саркоидоза легких; переходящий характер клинических симптомов, которые регрессировали как на фоне глюкокортикостероидной терапии, так и без нее; отсутствие признаков системного заболевания; типичные проявления рассеянного склероза при МРТ. Согласно МРТ-критериям для подтверждения диагноза РС необходимо присутствие не менее трех из четырех следующих признаков: 1) выявление не менее одного очага с накоплением контраста или девяти T2-гиперинтенсивных очагов; 2) выявление не менее одного инфратенториального очага; 3) выявление не менее одного очага вблизи коры головного мозга; 4) выявление трех перивентрикулярных очагов. При этом один спинальный очаг может заменять один церебральный. Типичные области локализации бляшек РС – нижняя часть мозолистого тела, участки, прилегающие к верхнелатеральному углу боковых желудочков, контралатеральному треугольнику, полуовальные центры. Несколько реже очаги демиелинизации локализуются в мозжечке, стволе мозга и спинном мозге. Типичные признаки МРТ-очагов при РС в спинном мозге следующие: 1) располагаются на протяжении одного или двух сегментов; 2) диаметр очага не менее 3 мм, при этом очаг не занимает весь поперечник спинного мозга (обычно в области задних и боковых столбов); 3) в меньшей степени очаги контрастируются гадолинием; 4) отсутствуют признаки отека спинного мозга. По мере прогрессирования заболевания МРТ выявляет атрофию головного и спинного мозга, что, вероятно, отражает потерю аксонов. Все вышеописанные МРТ-критерии имели место в данном случае.

Таким образом, особенности течения заболевания и неврологической симптоматики, а также МРТ-признаки демиелинизирующего процесса у нашей пациентки позволили нам сформулировать диагноз: рассеянный склероз, ремиттирующее течение.

Вопросы этиологии и патогенеза как РС, так и саркоидоза окончательно не выяснены. В настоящее время РС считают мультифакторным заболеванием, развивающимся при воздействии вируса (вирусов?) и факторов внешней среды, при наличии генетической предрасположенности. Ведущими патогенетическими механизмами развития РС являются аутоиммунные и другие иммунопатологические процессы. В качестве предполагаемых причин развития саркоидоза рассматривают многие инфекционные и неинфекционные агенты. Эти гипотезы не противоречат гипотезам о том, что болезнь возникает вследствие усиленного клеточного иммунного ответа (приобретенного, наследственного или их сочетания) на ограниченный класс антигенов или на собственные антигены.

В настоящее время в мире сформировался единый подход к лечению обострений при ремиттирующем течении РС. Основными препаратами, применяющимися для лечения и предупреждения обострений, являются глюкокортикостероиды. Наиболее оптимально проведение пульс-терапии с внутривенным введением метилпреднизолона: 3–7 г на курс. Установление диагноза нейросаркоидоза также служит основанием для начала глюкокортикостероидной терапии. Схемы назначения преднизолона зависят от выраженности симптоматики и тяжести изменений в ЦНС.

Следует отметить, что при отсутствии анамнестических данных о перенесенном саркоидозе легких диагноз РС вряд ли вызвал бы затруднения. Однако наличие этих сведений существенно усложнило проведение дифференциальной диагностики. Проведенный анализ клинической картины заболевания и осуществление дополнительных методов обследования позволили остановиться в представленном случае на диагнозе “рассеянный склероз” с относительно доброкачественным течением.

Список литературы

1. Кистенев Б.А. и др. // Туберкулез и экология. М., 1996. С. 26.
2. Уварова О.А. и др. // Саркоидоз / Под ред. А.Г. Хоменко, О. Швайгера. М., 1982. С. 42.
3. Ho L.P. et al. // Lancet. 2005. V. 365. P. 1062.
4. Ho S.U. et al. // Neurology. 1979. V. 29. P. 1161.
5. Jefferson M. // Brain. 1957. V. 80. Pt. IV. P. 540.
6. Mumenthaler M. Neurologie. Stuttgart; N.Y., 1986.
7. Nowak D.A., Widenka D.C. // J. Neuroimaging. 2001. V. 11. P. 66.
8. Ormerod I.E. et al. // Brain. 1987. V. 110. Pt. 6. P. 1570.
9. Pickuth D., Heywang-Kobrunner S.H. // Curr. Opin. Neurol. 2000. V. 13. P. 323.
10. Schlegel U. // Fortschr. Neurol. Psychiatr. 1987. V. 55. P. 1.
11. Slade W.R. // J. Nat. Med. Assoc. 1979. V. 71. P. 1205.
12. Wiederholt W.C., Siekert R.G. // Neurology. 1965. V. 15. P. 1147.