

Лучевой некроз головного мозга у больного с псевдотуморозным течением рассеянного склероза

О.Е. Гурьянова, Н.И. Стойда, Р.Н. Коновалов, И.А. Завалишин

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Псевдотуморозное течение рассеянного склероза представляет собой большую редкость. В статье описан морфологически подтвержденный случай рассеянного склероза с псевдотуморозным течением, в результате лучевого лечения которого (в связи с подозрением на опухоль мозга) возник лучевой некроз ткани головного мозга. Представлены опыт ведения пациента с данной патологией, дифференциальный диагноз, эффективность длительного применения гормональной терапии.

Ключевые слова: рассеянный склероз, псевдотуморозное течение, лучевой некроз

Рассеянный склероз (РС) — наиболее распространенное демиелинизирующее заболевание, которое поражает в основном лиц трудоспособного возраста. Одной из главных характеристик РС является полиморфизм клинических проявлений, обусловленный особенностями течения и локализации демиелинизирующего процесса. Сочетание острой демиелинизации и патологических изменений аксонов лежит в основе прогрессирования неврологического дефицита и инвалидизации больных РС. При этом наряду с типичными для РС симптомокомплексами, наблюдаются и редкие клинические варианты его развития [2].

Среди последних особое место занимают случаи с псевдотуморозным типом течения заболевания [1]. В этой ситуации в связи с быстрым прогрессированием неврологической симптоматики, а также выявлением с помощью методов нейровизуализации объемного образования головного или спинного мозга, больные с предполагаемым диагнозом опухоли мозга направляются в нейрохирургические стационары, где им проводится диагностическая стереотаксическая биопсия этого образования: при микроскопическом исследовании обнаруживаются изменения ткани мозга, характерные для текущего демиелинизирующего процесса [3].

Некоторые авторы указывают на трудности дифференциальной морфологической диагностики очагового демиелинизирующего процесса и опухолей мозга на материале исследованных биоптатов. В отдельных наблюдениях патоморфологический диагноз может быть затруднен вследствие определенного сходства гистологической картины злокачественной опухоли с некротическим распадом и острого демиелинизирующего процесса. В этой ситуации иногда предпочтение отдается диагнозу опухоли мозга и, соответственно, проводится операция и (или) лучевая терапия, в результате которой могут возникнуть различные осложнения, в том числе и лучевой некроз.

Приводим собственное наблюдение такого случая.

Больной З., 1975 г. р., поступил в Научный центр неврологии РАМН 26 марта 2009 г. с жалобами на слабость в левых конечностях, трудности при ходьбе.

Анамнез заболевания. Считает себя больным с декабря 2006 г., когда на фоне ОРВИ появились нарушение речи, сглаженность носогубной складки слева, слабость в левых конечностях. Лечился стационарно, получил курс сосудисто-метаболической терапии с хорошим восстановлением. На КТ головного мозга (от 5 января 2007 г.) выявлены очаги в обоих полушариях большого мозга и один относительно крупный очаг в глубинных отделах правой лобной доли. МРТ головного мозга с контрастным усилением (проведена 23 января 2007 г.) (рис. 1) подтвердила наличие патологического внутримозгового образования в правой лобно-теменной области, накапливающего контрастное вещество; также было выявлено многоочаговое поражение белого вещества обоих полушарий и ствола мозга.

30 января 2007 г. проведена диагностическая стереотаксическая биопсия объемного внутримозгового образования. Гистологический диагноз: диффузно растущая фибриллярная астроцитома с полиморфизмом ядер. Через неделю после этой операции появилось онемение пальцев левой кисти, слабость в левой руке, которые регрессировали после курса гормонотерапии (дексазон внутримышечно).

В марте 2007 г. проведена дистанционная лучевая терапия (в общей дозе 56 Гр).

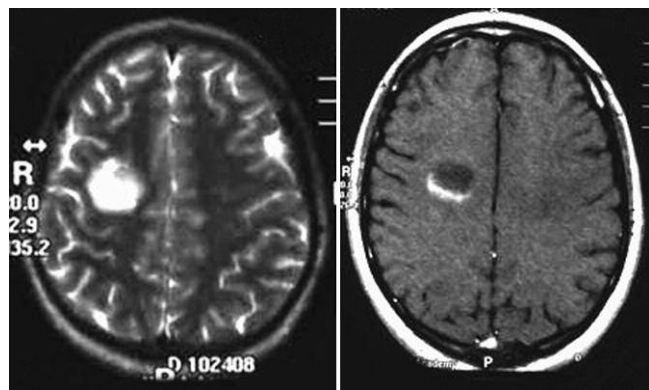


рис. 1: МРТ головного мозга больного З. от 23 января 2007 г. Патологическое внутримозговое образование в правой лобно-височной области, накапливающее контрастное вещество

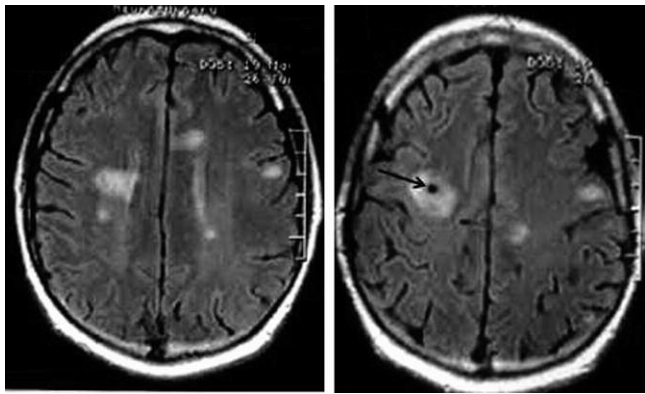


рис. 2: МРТ головного мозга больного З. от 26 июля 2007 г. Множественные очаги демиелинизации в белом веществе больших полушарий, мозжечке и продолговатом мозге, не накапливающие контрастное вещество. В правой лобно-теменной области выявляется объемное образование, виден след от стереотаксической биопсии (стрелка)

В начале июня 2007 г. на фоне субфебрильной температуры появились нечеткость зрения и выраженная шаткость при ходьбе. При МРТ головного мозга от 26 июля 2007 г. (рис. 2) выявлены множественные очаги демиелинизации в белом веществе полушарий большого мозга, мозжечке и продолговатом мозге, не накапливающие контрастное вещество; в правой лобно-теменной области выявлено объемное образование неоднородно повышенного с участками пониженного МР-сигнала в T2-режиме и гипоинтенсивного в T1-режиме, размерами 25 × 24 × 16 мм. Заключение: МРТ-признаки объемного образования в правой лобно-теменной области (астроцитомы?), демиелинизирующее заболевание головного мозга.

Амбулаторно получал дексазон внутримышечно, без эффекта. В июле находился на стационарном лечении, проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в общей дозе 7 г. Состояние улучшилось: уменьшилась шаткость при ходьбе.

В сентябре 2007 г. — консультация в Научном центре неврологии РАМН по поводу данных стереотаксической биопсии объемного внутримозгового образования от 30 января 2007 г. При микроскопическом исследовании биоптата обнаружены изменения ткани мозга, характерные для очагового демиелинизирующего процесса: периваскулярные (преимущественно перивенозные) лимфоцитарные инфильтраты, скопление моноцитов, лимфоцитов и макрофагов в стенках ряда микрососудов, отек стенок микрососудов с активацией ядер эндотелиоцитов, липофаги, пролиферация и гипертрофия астроцитов с формированием тучных клеток, уменьшение числа олигодендроцитов, пролиферация микроглиоцитов, резко выраженный отек ткани мозга с формированием спонгиозной структуры и значительным расширением периваскулярных пространств в виде криблур. Лечился стационарно в 6-м неврологическом отделении НЦН РАМН с диагнозом: рассеянный склероз, псевдотуморозное течение. Получил курс сосудисто-метаболической терапии, начата терапия препаратом бетаферон.

В конце апреля 2008 г. — состояние вновь ухудшилось: больной стал загруженным, появились слабость в ногах, шаткость при ходьбе, нарушение зрения, беспокоила боль височно-затылочной локализации с тошнотой на фоне подъема цифр артериального давления до 140/90 мм рт. ст. Лечился стационарно, получал дексаметазон внутримы-

шечно. При МРТ головного мозга от 14 мая 2008 г. выявлены очаги демиелинизации без признаков активности и зоны постлучевого некроза с накоплением контрастного вещества. На фоне терапии состояние несколько улучшилось.

С июля 2008 г. возникли и стали нарастать слабость и онемение в левых конечностях. В октябре 2008 г. на момент госпитализации больной был загружен, не мог самостоятельно передвигаться. Прием бетаферона прекращен. Лечился стационарно, при МРТ головного мозга от 6 октября 2008 г. выявлялась отрицательная динамика в виде прогрессирования лучевого некроза в височно-теменной области правого полушария большого мозга с признаками объемного воздействия в виде сглаженности субарахноидального пространства правого полушария большого мозга, компрессии правого бокового желудочка, переднего рога и тела левого бокового желудочка, третьего желудочка, смещения срединных структур справа налево на 1,0 см от средней линии, с накоплением контрастного вещества преимущественно по периферии. Помимо этого, в полушариях большого мозга, мозжечка, продолговатом мозге выявлены множественные очаги демиелинизации. Проведено лечение: пульс-терапия солу-медролом внутривенно в общей дозе 7 г. На этом фоне состояние больного улучшилось: стал менее оглушенным, выросла сила в левых конечностях, стал передвигаться с двусторонней поддержкой.

При МРТ головного мозга 16 октября 2008 г. отмечалась положительная динамика в виде уменьшения зоны отека в правом полушарии большого мозга, уменьшения степени компрессии правого бокового и третьего желудочков мозга, уменьшения смещения влево срединных структур, улучшения визуализации субарахноидального пространства правого полушария большого мозга. Сохранялось накопление контрастного вещества ранее выявленным образованием по его периферии. Больной дополнительно получил лечение: солу-медрол 1 г в/в (№ 1), зофран 16 мг в/в (№ 1), митоксантрон 20 мг в/в (№ 1), пирацетам, фосфоглив.

В начале ноября 2008 г. после перенесенного ОРВИ с субфебрильной температурой состояние больного вновь ухудшилось: выросла слабость в левых конечностях, стал

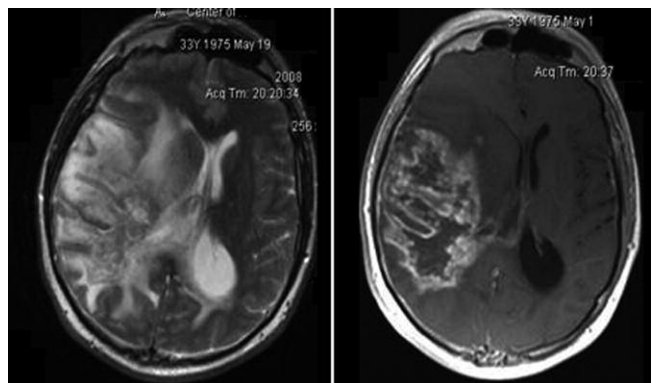


рис. 3: МРТ головного мозга больного З. от 11 декабря 2008 г. Зона лучевого некроза, с перифокальным отеком в правом полушарии большого мозга, с компрессией правого бокового и третьего желудочков мозга, субарахноидального пространства правого полушария большого мозга, со смещением влево срединных структур мозга до 1,7 см и накоплением контрастного вещества

сонлив, загружен. МРТ головного мозга 11 декабря 2008 г. (рис. 3): по сравнению с МРТ-исследованием от 16 октября 2008 г. отмечается выраженная отрицательная динамика в виде увеличения зоны лучевого некроза, в том числе и перифокального отека в правом полушарии большого мозга, увеличения степени компрессии правого бокового и третьего желудочков мозга, субарахноидального пространства правого полушария большого мозга, увеличения до 1,7 см смещения влево срединных структур мозга, увеличения размеров зоны накопления контрастного препарата. Накопления контрастного препарата очагами демиелинизации не отмечено. Проведено лечение: пульс-терапия солу-медролом в общей дозе 4 г. в/в. На этом фоне состояние больного улучшилось: стал более активным, уменьшились головные боли, выросла сила в левой ноге, стал передвигаться с поддержкой по отделению. По данным МРТ головного мозга и проведенной МР-спектроскопии, профессором И.Н. Прониным (НИИ нейрохирургии имени акад. Н.Н. Бурденко РАМН) было дано заключение: «Состояние после лучевой терапии. Выявляемые изменения следует расценивать как прогрессирующий лучевой некроз».

С начала января 2009 г. больной получал метипред по 50 мг через день, с положительной динамикой: состояние стабилизировалось, выросла сила в левой ноге, улучшилось мочеиспускание. На МРТ головного мозга от 10 февраля 2009 г. отмечается положительная динамика: уменьшение зоны перифокального отека при сохранении зоны контрастного усиления, отсутствует смещение срединной линии.

Неврологический статус. Контактен, но в разговоре участвует мало. Менингеальных знаков нет. Глазные щели и зрачки равные. Недоведение глазных яблок до наружных спаек; расходящееся косоглазие за счет правого глаза. Снижена болевая чувствительность на лице слева. Отмечается сглаженность левой носогубной складки. Слабость круговой мышцы глаза слева. Выраженный горизонтальный и вертикальный нистагм с ротаторным компонентом. Девиация языка влево. Дизартрия. Фокация и глотание не нарушены. Левосторонний гемипарез: в руке — парез, в ноге сила снижена до 3 баллов, с повышением тонуса по спастическому типу. Снижена болевая чувствительность по гемитипу слева. Снижено суставно-мышечное чувство в левой руке до плечевого сустава, в левой ноге — до уровня коленного сустава. Ходит с опорой в пределах отделения. Мочеиспускание не нарушено.

Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови: патологии не выявлено.

Серологические и вирусологические исследования: реакция Вассермана и ВИЧ, анализ крови на маркеры гепатитов — отрицательные. Исследование крови (ПЦР) на вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус герпеса 6-го и 7-го типов — отрицательный, ПЦР-диагностика на носительство вируса Эпштейн–Барр в крови — положительная.

МРТ головного мозга с контрастным усилением от 7 апреля 2009 г. (рис. 4) выявлена положительная динамика в виде уменьшения зоны отека в правом полушарии большого мозга, уменьшения степени компрессии правого бокового и третьего желудочков мозга, но сохраняется накопление контрастного вещества по периферии объемного образования.

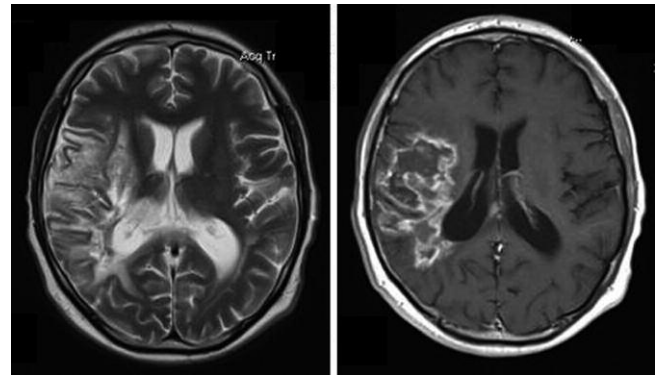


рис. 4: МРТ головного мозга больного 3. от 7 апреля 2009 г. Положительная динамика в виде уменьшения зоны отека в правой полушарии большого мозга, уменьшения степени компрессии правого и третьего желудочков мозга; сохраняется накопление контрастного вещества по периферии ранее выявленного образования

Повторная МР-спектроскопия головного мозга выявила в правом полушарии головного мозга снижение уровня холина, повышение уровня лактата и липидов, что характерно для лучевого некроза. Больному проведена сосудисто-метаболическая терапия, продолжает принимать метипред по 50 мг через день. На фоне проведенного лечения больной стал активнее, выросла сила в левой ноге. Пациент выписан из стационара.

Обсуждение

В данном наблюдении рассеянность неврологической симптоматики, ремитирующее течение, быстрое восстановление нарушенных функций как после первого, так и после повторных обострений болезни, многоочаговое поражение белого вещества головного мозга по данным МРТ, а также результаты биопсии мозга явились основанием для диагностики ремитирующего рассеянного склероза с псевдотуморозным течением. При этом не постоянный по характеру объемного воздействия очаг в правой лобно-височной области, очевидно, является зоной позднего лучевого некроза ткани мозга, о чем свидетельствуют данные МР-спектроскопии. Псевдотуморозное течение РС сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. Однако если на первых этапах болезни это было обусловлено очагом острой демиелинизации, то после лучевой терапии, по-видимому, такое течение было связано с прогрессирующим лучевым некрозом ткани мозга.

Следует отметить, что несмотря на проведение МРТ, у 4% больных, оперированных по поводу опухолей головного и спинного мозга, выявляются другие заболевания, и в частности, РС [9, 12, 13]. Это свидетельствует о значительных дифференциально-диагностических затруднениях, которые в отдельных наблюдениях не может разрешить и изучение биопсии. Так, по данным литературы, имеются случаи постановки диагноза астроцитом при стереотаксической биопсии у больных с позднее диагностированным РС [5, 10, 14]. Возможно, это связано с техническими сложностями в процессе проведения этой манипуляции, а также с небольшим объемом биоптата и неадекватной, в связи с этим, оценкой результатов его гистологического исследования. В этих ситуациях, как и в нашем наблюдении, больным ставится ложный диагноз опухоли мозга, при котором лучевая терапия является одним из ведущих методов лечения и может давать различные осложнения.

Изменения со стороны нервной системы при проведении лучевой терапии делятся на две группы: ранние и поздние. Ранние осложнения, такие как головная боль, бессонница, усугубление предшествующего неврологического дефицита, возникают во время лучевой терапии, или сразу после нее, или спустя два-пять месяцев после завершения лечения за счет формирования признаков отсроченной токсичности, включающей познавательную и исполнительную дисфункцию. Развившиеся в течение этого периода нарушения часто проходят самостоятельно [6, 7].

Поздняя лучевая нейротоксичность появляется через месяцы и годы после лучевой терапии и включает прогрессирующую необратимую деменцию, изменения личности и лейкоэнцефалопатию. Также к поздним осложнениям относят лучевой некроз мозга, который, как правило, развивается в пределах зоны облучения, обычно через 6–18 месяцев после окончания лучевой терапии и сопровождается устойчивым неврологическим дефицитом [8]. Клинические проявления лучевого некроза головного мозга обычно имитируют продолженный рост опухоли и дифференциальная диагностика в таких случаях чрезвычайно важна, поскольку необоснованное назначение повторной цитотоксической терапии только усугубляет тяжесть нарушений.

Патогенез поздних лучевых повреждений мозга связывают с процессами деструкции миелина, повреждением сосудов, приводящим к нарушению кровоснабжения ткани мозга и повышению проницаемости сосудистой стенки. При морфологическом исследовании мозга обнаруживается некроз белого вещества полушарий большого мозга, разрушение аксонов. При этом серое вещество, как правило, не имеет микроскопически определяемых повреждений, а изменения белого вещества локализируются преимущественно по ходу корково-медуллярных артерий.

Распространенность и глубина морфологических изменений мозга после облучения зависят как от возраста больного, так и от условий лучевой терапии — размеров зоны облучения, величины фракций и суммарной дозы облучения. Чем больше размеры зоны облучения, а также разовая и суммарная его дозы, тем чаще наблюдаются симптомы лучевых повреждений мозга. Особенно высока вероятность повреждений при облучении опухоли дозой 60 Гр и выше в условиях использования разовых фракций 1,8–2 Гр.

Дифференциальная диагностика постлучевого некроза с рецидивом опухоли на основании клинических признаков невозможна. КТ и МРТ также не могут достоверно отличить эти состояния. Косвенные признаки лучевого некроза при выполнении МРТ головного мозга — это наличие патологической зоны с периферическим накоплением контрастного вещества, с отеком и зоной распада мозговой ткани в центре очага, также эта зона топически должна совпадать с местом облучения головного мозга. Одной из

дополнительных методик диагностики постлучевых осложнений является МР-спектроскопия, которая представляет собой график из пиков, соответствующих отдельным метаболитам, и позволяет получать информацию о молекулярной структуре, скоростях химических реакций, процессах диффузии в тканях. У больных РС при МР-спектроскопии установлено снижение уровня нейронального и аксонального маркера N-ацетиласпартата, при этом степень гибели аксонов коррелирует с выраженностью неврологического дефицита [6]. В свою очередь, постлучевой некроз характеризуется снижением холина, повышением лактата и липидов, что имеет место и в нашем наблюдении. Вместе с тем повышение лактата и липидов менее специфично для лучевого некроза, поскольку может иметь место и при опухолевом некрозе, что, в сочетании с повышением холина и отношения холин/N-ацетил аспартат, говорит в пользу рецидива опухоли [11]. Наиболее информативна в дифференциальной диагностике продолженного роста опухоли и лучевых повреждений позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), которая позволяет определить зоны повышенного метаболизма, соответствующие активной опухоли, и зоны отсутствия метаболизма, отражающие участки некротических изменений.

Таким образом, в нашем наблюдении выбор диагноза между лучевым некрозом и опухолью мозга у больного РС с псевдотуморозным течением болезни, с учетом данных исследования биоптата новообразования и результатов МР-спектроскопии, должен быть сделан в пользу первого. Эти исследования были необходимы в связи с тем, что до последнего времени возможность опухоли головного мозга в данном наблюдении окончательно не снималась.

Лечение лучевых повреждений мозга представляет трудную и часто неразрешимую задачу. Его успех в существенной мере зависит от локализации и распространенности зоны некроза. В случае ограниченного некроза хороший результат удастся получить при хирургическом удалении пораженного участка мозга. В качестве консервативного лечения рекомендуется применение кортикостероидных препаратов и антикоагулянтов на фоне симптоматической терапии. В некоторых случаях положительный эффект позволяет получить применение гипербарической оксигенации [7, 15].

В заключение следует отметить: при псевдотуморозном течении РС нозологическая диагностика характера объемного образования остается трудной. В случае возникновения ситуации, подобной вышеописанной, когда пациенту с псевдотуморозным течением РС в силу разных причин проводилась лучевая терапия объемного образования, в последующем существует реальная опасность лучевого некроза мозговой ткани. При подобном развитии событий необходимо использовать все методы идентификации характера этого новообразования (МРТ, МР-спектроскопия, ПЭТ) вплоть до повторной биопсии мозга.

Список литературы

1. Бембеева Р.Ц., Серков С.В., Пронин И.Н., Коршунов А.Г. Случай острого воспалительного демиелинизирующего процесса с псевдотуморозным течением. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2007; 1: 63–67.

2. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Силуянова В.А. и др. Варианты течения и прогноз при рассеянном склерозе. В кн.: Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. (ред.). Рассеянный склероз и дру-

гие демиелинизирующие заболевания. М.: Миклош, 2004: 158–180.

3. Завалишин И.А., Гулевская Т.С., Моргунов В.А. и др. Псевдотуморозное течение рассеянного склероза (клинико-морфологическое исследование). Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова, прилож. «Рассеянный склероз» 2007; 4: 79–83.

4. Михалина З.П., Ткачев С.И., Трофимова О.П. и др. Лучевая терапия в комбинированном и комплексном лечении метастазов в головной мозг: основные этапы, перспективы. В сб.: X Российский Онкологический Конгресс. ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2008.

5. Annesley-Williams D., Farrell M. A., Staunton H., Brett F.M. Acute demyelination, neuropathological diagnosis, and clinical evolution. J. Neuropathol Exp. Neurol. 2000; 59: 477–489.

6. Brandes A.A., Tosoni A., Spagnoli F. et al. Disease progression or pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy treatment: Pitfalls in neurooncology. Neuro-oncology 2008; 15: 361–367.

7. Ciaudo-Lacroix C., Lapresle J. Pseudo-tumoral form of delayed radionecrosis of the brain. Ann. Med. Interne 1985; 136: 137–141.

8. Fujii T., Misumi S., Shibasaki T. et al. Treatment of delayed brain injury after pituitary irradiation. No Shinkei Geka 1988; 16: 241–247.

9. Kumar A.J., Leeds N.E., Fuller G.N. et al. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. Radiology Nov. 2000; 217: 377–384.

10. Lucchinetti C.F., Gavrilova R.H., Metz I. et al. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. Brain 2008; 131: 1759–1775.

11. Poser S., Luer W., Bruhn J. et al. Acute demyelinating disease. Classification and non-invasive diagnosis. Acta Neurol. Scand. 1992; 86: 579–585.

12. Seewann A., Enzinger C., Barkhof F. et al. MRI characteristics of atypical idiopathic inflammatory demyelinating lesions of the brain. J. Neurol. 2008; 255: 1–10.

13. Sugita Y., Terasaki M., Shigemori M. et al. Acute focal demyelinating disease simulating brain tumors: histopathologic diagnosis for an accurate diagnosis. Neuropathology 2001; 21: 25–31.

14. Zagzag D., Miller D.C., Kleinman G.M. et al. Demyelinating disease versus tumor in surgical neuropathology: clues to a correct pathological diagnosis. Am. J. Surg. Pathol. 1993; 17: 537–545.

15. Zrando L.A., Domingues R.C. MR spectroscopy of the brain. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004.

Cerebral radio-necrosis in a patient with pseudo-tumoral multiple sclerosis

O.E. Guryanova, N.I. Stoyda, R.N. Konovalov, I.A. Zavalishin

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Key words: multiple sclerosis, tumor-like course, cerebral radionecrosis

A pseudo-tumoral course of multiple sclerosis is very rare. In the paper, a morphologically confirmed case of multiple sclerosis with a pseudo-tumoral course is described. A radiation treatment (because of a misdiagnosis of cerebral tumor) resulted in

radio-necrosis of the cerebral tissue. Presented are the experience of treatment of this patient, differential diagnosis and efficacy of the long-term hormone therapy.

Контактный адрес: Гурьянова Оксана Евгеньевна — врач научно-консультативного отделения Научного центра неврологии РАМН. Москва 125367, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел.: +7 (495) 490-22-07; e-mail: okguryanova@yandex.ru

Н.И. Стойда — канд. мед. наук, науч. сотр. 6-го неврологического отделения НЦН РАМН;

Р.Н. Коновалов — канд. мед. наук, старш. науч. сотр. отделения лучевой диагностики НЦН РАМН;

И.А. Завалишин — докт. мед. наук, проф., зав. 6-м неврологическим отделением НЦН РАМН (Москва)