А.В. Ягода¹, А.В. Рыбас^{*1}, Е.Н. Данилова², Ю.В. Громова²¹ — Кафедра госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия² — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, Россия

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ У БОЛЬНОЙ С АСТРОЦИТОМОЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

A.V. Yagoda¹, A.V. Rybas^{*1}, E.N. Danilova², Yu.V. Gromova²¹ — Department of Hospital Therapy of Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia² — Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia

Paraneoplastic Vasculitis in a Patient with Astrocytoma of the Brain

Резюме

Представлено клиническое наблюдение паранеопластического васкулита на фоне астроцитомы головного мозга. Паранеопластический васкулит — редкая разновидность паранеопластического синдрома, частота его выявления у онкологических больных составляет 0,01-5%, причем в 70% случаев манифестация васкулита наблюдается задолго до клинических проявлений первичной опухоли. Васкулитом, как правило, сопровождаются медленно прогрессирующие опухоли, такие как рак молочной и предстательной желез. Васкулит развивается на фоне рака желудка, легкого, аденокарциномы почек, эпителиомы, саркомы, холангиокарциномы, других солидных опухолей, множественной миеломы, неходжкинской лимфомы. Из нозологических форм паранеопластических васкулитов (васкулопатий) указываются узелковый полиартериит, геморрагический васкулит, гранулематоз Вегенера, неспецифический аортоартериит, синдром идиопатической легочной гипертензии, тромбоваскулиты, протекающие под масками болезни Винивартера-Бюргера, синдрома Мошковица, а также аллергический геморрагический васкулит, кожный васкулит, системный некротизирующий васкулит с повышением титра антител к антигенам цитоплазмы нейтрофилов (ANCA). В описанном наблюдении пациентка страдала паранеопластическим васкулитом, морфологически напоминающим узелковый полиартериит, с развитием вторичного амилоидоза сосудов, тканей, вторичной артериальной гипертензии. Прогрессирование сосудистого процесса привело к поражению артерий мозга и сердца, к развитию ишемического инсульта и гемодинамически значимому стенозу коронарных артерий, развитию острого (повторного) инфаркта миокарда, осложнённого острой сердечной недостаточностью, послужившими причиной смерти. Клиническая значимость наблюдения заключается в описании не представленного в научной литературе паранеопластического васкулита, развившегося на фоне астроцитомы головного мозга с формированием вторичного амилоидоза.

Ключевые слова: паранеопластический васкулит, паранеопластический синдром, астроцитома, острый инфаркт миокарда

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 15.11.2020 г.

Принята к публикации 10.12.2020 г.

Для цитирования: Ягода А.В., Рыбас А.В., Данилова Е.Н. и др. ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ У БОЛЬНОЙ С АСТРОЦИТОМОЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(1): 67-71. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-67-71

Abstract

Clinical case of paraneoplastic vasculitis associated a brain tumor was presented. Paraneoplastic vasculitis is a rare type of paraneoplastic syndrome. The frequency of detection of paraneoplastic vasculitis in cancer patients is 0.01-5%. In 70% of cases, the manifestation of vasculitis is observed long before the clinical manifestations of the tumor. Most studies report so-called leukocytoclastic vasculitis (allergic) or allergic angiitis. Vasculitis is

*Контакты: Анна Викторовна Рыбас, e-mail: rybasdoc@mail.ru

*Contacts: Anna V. Rybas, e-mail: rybasdoc@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5360-0913>

usually accompanied by slowly progressing tumors such as breast and prostate cancer. It also develops with of stomach cancer, lung cancer, kidney adenocarcinoma, epithelioma, sarcoma, cholangiocarcinoma, other solid tumors, multiple myeloma, non-Hodgkin's lymphoma. The nosological forms of paraneoplastic vasculitis include called polyarteritis nodosa, hemorrhagic vasculitis, Wegener's granulomatosis, non-specific aortoarteritis, idiopathic pulmonary hypertension syndrome, thrombovasculitis, allergic hemorrhagic vasculitis, cutaneous vasculitis, systemic necrotizing vasculitis with increased ANCA titer. The patient suffered from paraneoplastic vasculitis with the development of amyloidosis of vascular tissues and arterial hypertension. The progression of the vascular process led to damage of the arteries of the brain and heart, the development of ischemic stroke and hemodynamically significant stenosis of the coronary arteries, the development of acute myocardial infarction complicated by acute heart failure, which caused death. The clinical significance of the case lies in the fact that paraneoplastic vasculitis, which was developed due to a brain astrocytoma with the formation of amyloidosis was firstly described.

Key words: *paraneoplastic vasculitis, astrocytoma, acute myocardial infarction*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 15.11.2020

Accepted for publication on 10.12.2020

For citation: Yagoda A.V., Rybas A.V., Danilova E.N. et al. Paraneoplastic Vasculitis in a Patient with Astrocytoma of the Brain. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(1): 67-71. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-67-71

ПВ — паранеопластический васкулит, МР — магнитно-резонансная, ЭКГ — электрокардиограмма

Введение

Проблема паранеопластических васкулитов (ПВ) и васкулопатий является одной из наиболее сложных в клинике внутренних болезней. Паранеопластическое поражение сосудов по типу васкулита — достаточно редкое явление. Частота выявления ПВ у онкологических больных составляет, по разным данным, 0,01-5%, причем в 70% случаев манифестация васкулита наблюдается задолго до клинических проявлений первичной опухоли, что должно учитываться при составлении плана обследования больного с «нетипичным» течением сосудистого процесса.

В большинстве исследований сообщается о так называемом лейкоцитокластическом васкулите (гиперсенситивный, аллергический васкулит или аллергический ангиит), часто наблюдаемом при вторичных формах поражения, в том числе опухолях — волосатоклеточном лейкозе, неходжкинской лимфоме, лимфогранулематозе, миеломе [1, 2].

Васкулитом, как правило, сопровождаются медленно прогрессирующие опухоли, такие как рак молочной и предстательной желез. ПВ также может развиваться на фоне рака желудка, легкого, аденокарциномы почек, эпителиомы, саркомы, а также холангиокарциномы, других солидных опухолей, множественной миеломы, неходжкинской лимфомы [2, 3] с преобладанием опухолей крови (гемобластозов) в этиологии ПВ [1].

Из нозологических форм паранеопластических васкулитов, васкулопатий называются узелковый полиартериит, геморрагический васкулит, гранулематоз Вегенера, неспецифический аортоартериит, синдром идиопатической легочной гипертензии, тромбоваскулиты, протекающие под масками болезни Винивартера-Бюргера, синдрома Мошковиц, аллергический геморрагический васкулит, кожный васкулит, системный некротизирующий васкулит и др. Среди клинических

разновидностей ПВ преобладают кожные формы в виде пурпуры, макулопапулезной, уртикарной, петехиальной сыпи, язв со сменой элементов у одного больного как одного из критериев данной формы васкулита. Тип кожных высыпаний при этом не связан с видом опухоли или её локализацией [2-4].

В настоящее время единой теории патогенеза ПВ нет. Большинство исследователей обсуждает аутоиммунный механизм развития при участии цитокинов и молекул адгезии с отложением иммунных комплексов в стенке сосудов различного калибра и последующим развитием воспаления и некроза. Определение у больных ПВ в высоком титре аутоиммунных антител (антинейтрофильных цитоплазматических, антинуклеарных, антифосфолипидных) является доказательством аутоиммунной природы ПВ [1].

Сторонники неиммунных теорий патогенеза ПВ объясняют воспаление в стенке сосуда воздействием на эндотелиальный слой медиаторов и субстанций, вырабатываемых самой опухолью [1].

Опухоль-ассоциированные васкулиты могут протекать в осложнённых формах, оказывая негативное влияние как на течение самой опухоли, так и на прогноз в целом.

Клиническое наблюдение

Пациентка П., 44 года, поступила в кардиологическое отделение краевой клинической больницы. Переведена экстренно для интервенционного лечения из стационара, где находилась на обследовании и лечении по поводу ишемической болезни сердца (ИБС), в связи с развитием острого коронарного синдрома (сильной загрудинной боли и подъёма сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) в отведениях V_2 - V_5), клиники начинающегося отёка лёгких.

Из анамнеза выяснено, что первые симптомы ишемической болезни сердца (боль за грудиной) возникли за шесть лет до поступления в стационар, была диагностирована стабильная стенокардия напряжения II функционального класса (ФК). Около полугода назад перенесла острое нарушение мозгового кровообращения (ишемический инсульт). Более 6 лет отмечает повышение артериального давления (АД) с периодическими подъемами до 200/110 мм рт.ст. Регистрировались пароксизмы фибрилляции-трепетания предсердий, в связи с чем больная постоянно принимает соталол (80 мг). Семейный анамнез отягощён (инфаркт миокарда у отца).

До настоящей госпитализации при амбулаторном и стационарном обследовании больной были получены следующие результаты.

Общий анализ крови: эритроциты — $3,95 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 118 г/л, гематокрит — 35,9%, лейкоциты — $6,1 \times 10^9/л$ (сегментоядерные нейтрофилы — 58%, палочкоядерные нейтрофилы — 3%, лимфоциты — 28%, моноциты — 9%, эозинофилы — 2%), тромбоциты $183 \times 10^9/л$, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 22 мм/ч. В общем анализе мочи: белок 193 — мг/дл, лейкоциты — 15-20 в поле зрения. Липидограмма: общий холестерин — 5,21 ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) — 1,71 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) — 3,35 ммоль/л, триглицериды (ТГ) — 1,20 ммоль/л, коэффициент атерогенности (КА) — 2,0. В биохимическом анализе крови: электролиты в пределах нормы, аспартатаминотрансфераза — 13 Ед/л, аланинаминотрансфераза — 11 Ед/л, лактатдегидрогеназа — 255 Ед/л, С-реактивный белок — 4,8 мг/л, креатинин 113 мкмоль/л, мочевины — 8,9 ммоль/л. Общий белок, билирубин, глюкоза крови — не изменены. Тропонин Т — 0,08 нг/мл, миоглобин — 54,72 нг/мл, креатинфосфокиназа МВ — 2,7 нг/мл. Поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) и суммарные антитела к вирусу гепатита С (анти-HCV) не обнаружены. Коагулограмма без отклонений от нормы. Обращает внимание высокий уровень мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) — свыше 9000 пг/мл.

Магнитно-резонансная (МР) томография. Признаки ишемического инсульта в зоне кровоснабжения правой средней мозговой артерии. При исследовании в динамике — МР-признаки ликворной постинсультной кисты в правой лобной доле.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. Структурных изменений, гемодинамически значимых нарушений кровотока по сонным артериям на экстракраниальном уровне не выявлено. Деформация хода третьего сегмента обеих позвоночных артерий с мультифокальным компенсированным стенозом до 40%. Гипоплазия правой позвоночной артерии. Асимметрия кровотока по позвоночным артериям 30-40% за счёт относительного снижения справа.

Консультация нейроофтальмолога: ангиопатия сетчатки обоих глаз.

ЭКГ: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 90 в 1 минуту, горизонтальное положение

электрической оси сердца. Рубцовые изменения передне-перегородочно-верхушечной области левого желудочка — ЛЖ (QS V_1 - V_3 , qV_4), признаки гипертрофии миокарда левого желудочка с гемодинамической перегрузкой.

Суточное мониторирование ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС от 69 до 123 (средняя 81, днем — 92, ночью — 74) в минуту, одиночные желудочковые экстрасистолы — ЖЭ (495), парная ЖЭ (6), желудочковая экстрасистолы 5 градации (Lown), короткие неустойчивые пароксизмы (2) желудочковой тахикардии (длительность до 10 секунд), синдром удлинённого интервала QT, переходящая АВ-блокада 1 степени. При увеличении ЧСС эпизодически наблюдалась косонисходящая депрессия сегмента ST и инверсия зубца Т в отведениях II, III, aVF, V_5 - V_6 , сопровождающаяся субъективными ощущениями (боль в сердце, недомогание, сердцебиение) общей продолжительностью 10 минут 24 секунды.

Эхокардиография с цветным картированием: левый желудочек — конечный диастолический размер (КДР) 4,8 см; конечный систолический размер (КСР) 3,3 см; задняя стенка ЛЖ в диастолу (ЗСМЛЖд) 1,1 см; межжелудочковая перегородка в диастолу (МЖПд) 1,3 см, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) — 138 г/м², концентрическая гипертрофия, фракция выброса 60% (Тейхольц). Систолическое давление в легочной артерии 35 мм рт. ст. (норма до 30 мм рт. ст.). Нарушений подвижности миокарда убедительно не выявлено. Сепарации листков перикарда нет. Дилатация полостей обоих предсердий, краевое утолщение и фиброз створок митрального и аортального клапанов, митральная и трикуспидальная регургитация 1-2 степени, дисфункция клапана легочной артерии. Дополнительная хорда в полости левого желудочка.

Эзофагогастродуоденоскопия: поверхностный гастрит.

Рентгенография органов грудной полости: граница сердца расширена влево.

При поступлении в региональный сосудистый центр общее состояние больной тяжелое, кожные покровы бледные, акроцианоз, положение — ортопноэ. При аускультации легких дыхание ослабленное везикулярное в нижних отделах, множество влажных хрипов, частота дыхательных движений — 22 в минуту. Ритм сердца синусовый с ЧСС 100 в минуту, сердечные тоны глухие. АД — 90/60 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Отеков нет.

ЭКГ при поступлении — синусовый ритм с ЧСС 80 в минуту, очаговые изменения передне-перегородочно-верхушечно-боковой области левого желудочка в виде подъема сегмента ST.

Пациентке экстренно была выполнена коронарная ангиография, по данным которой: тип кровоснабжения правый, расположение коронарных артерий обычное. Выявлена окклюзия в средней трети передней межжелудочковой артерии. Проведена баллонная ангиопластика передней межжелудочковой артерии в средней трети баллонным катетером 2,5х25 мм,

кровоток TIMI 2 (контрастирование сосуда с замедленным наполнением дистального русла) на всём протяжении артерии; остаточных стенозов, диссекций, экстравазатов нет.

После ангиопластики состояние пациентки внезапно ухудшилось, появились признаки дыхательной и сердечной недостаточности, развился кардиогенный шок. Была подключена вазопрессорная и инотропная поддержка, больная переведена на искусственную вентиляцию легких. По данным ЭКГ — электромеханическая диссоциация сердца. Проведенные реанимационные мероприятия эффекта не дали. Пациентка умерла через 2 часа от момента поступления в стационар.

При патологоанатомическом исследовании: миокард плотный пёстрого вида с участками желтоватого и тёмно-красного цвета — в передней и частично задне-боковой стенках на всю толщу сердечной мышцы. В устье левой коронарной артерии атеросклеротическая бляшка площадью 0,4 см, плоская. Артерии с плотноватыми, белесоватыми стенками. Полость левого желудочка увеличена. Гистологически: паренхиматозная дистрофия миокарда, очаги кардиосклероза, участки некроза сердечной мышцы трансмурального характера в макроскопически описанных областях. Сосуды сердца на всём протяжении со значительно утолщенными склерозированными стенками, с дезорганизацией всех слоёв и отложениями аморфных эозинофильных глыбчатых масс, формированием аневризм в виде узелков со значительным сужением просветов, местами до полного, с лимфоцитарной инфильтрацией — признаками периартериита. При окраске конго красным и в поляризованном свете в стенках сосудов, в строме, в эпикарде определяются отложения амилоида (рис. 1).

Рисунок 1. Сердце. Амилоид в стенках сосудов. Полная облитерация просветов. Окраска конго красным, $\times 100$

Figure 1. Heart. Amyloid in a vessel wall. Complete obliteration of the lumen. Congo red stain, $\times 100$

При исследовании лёгких, почек, надпочечников, селезёнки, матки, её придатков, поджелудочной железы, печени прослеживаются аналогичные изменения стенок артериальных сосудов (рис. 2).

На базальной поверхности мозга между мостом и ножками мозга расположено поверхностное плотное округлое образование диаметром 1 см серовато-белого цвета в мягкой мозговой оболочке, под ним проходит базилярная артерия. При гистологическом исследовании образование представлено узловой формой диффузной астроцитомы (рис. 3).

Рисунок 2. Печень. Продуктивный периартериит. Окраска гематоксилином, $\times 100$

Figure 2. Liver. Productive periarteritis. Hematoxylin stain, $\times 100$

Рисунок 3. Диффузная астроцитомы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Figure 3. Diffuse astrocytoma. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$

В теле матки обнаружены опухолевые узлы из волокнистой белой ткани диаметром 3 и 4,5 см — интерстициально-субсерозная лейомиома.

Патологоанатомический диагноз:

Основной. Паранеопластический васкулит (узелковый полиартериит) с преимущественным поражением сердца, склеротическая фаза на фоне диффузной астроцитомы моста головного мозга.

Осложнения. Острый трансмуральный инфаркт миокарда передне-боковой стенки левого желудочка. Острая сердечная недостаточность: отек легких. Отек головного мозга. Симптоматическая артериальная гипертензия (гипертрофия миокарда левого желудочка 1,6 см). Вторичный амилоидоз с преимущественным поражением сосудов сердца, легких, почек, печени, селезенки. Хроническая сердечная недостаточность: застойное венозное полнокровие и фиброз внутренних органов, правосторонний гидроторакс (100 мл). Вторичная легочная гипертензия. Хроническое легочное сердце: гипертрофия миокарда правого желудочка 0,6 см.

Сопутствующее заболевание — интерстициально-субсерозная лейомиома тела матки.

Обсуждение

Таким образом, у пациентки была обнаружена (случайная находка) астроцитома — глиальная опухоль злокачественного характера, которая ранее в числе новообразований, вызывающих системное поражение сосудов, не указывалась.

Существование васкулита и опухоли, неспецифичность клинико-лабораторных данных, манифестация васкулита до клинических проявлений опухоли мозга, генерализованный характер поражения допускают паранеопластический характер сосудистого процесса.

Пациентка страдала паранеопластическим васкулитом с развитием вторичного амилоидоза сосудов тканей, вторичной артериальной гипертензии. Прогрессирование сосудистого процесса привело к поражению артерий мозга и сердца, к развитию ишемического инсульта и гемодинамически значимому стенозу коронарных артерий, развитию острого (повторного) инфаркта миокарда, осложнённого острой сердечной недостаточностью, послужившими причиной смерти. Несмотря на гистологическую картину, весьма напоминающую таковую при узелковом полиартериите (наличие аневризм, узелков), мы не считаем возможным использование этого термина в данном случае не только по неполному соответствию морфологических признаков, но и в связи с отсутствием клинических критериев этой формы системного васкулита.

Присутствие амилоида в тканях больной и в пораженных сосудах не противоречит концепции паранеопластического васкулита. Более того, системный амилоидоз (синдром Любарша-Пика), хоть довольно редко, но встречается как паранеопластический процесс: среди всех причин, вызывающих системный амилоидоз, на долю солидных опухолей приходится около 7% [5].

Клиническая значимость наблюдения заключается в том, что впервые описанный ПВ, развившийся на фоне астроцитомы головного мозга с формированием вторичного амилоидоза, расширяет спектр причинных новообразований такой формы васкулита и демонстрирует новые возможности его диагностики при сочетанных с амилоидозом вариантах.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны быть ответственными за все аспекты работы.

А.В. Ягода: (ORCID: 0000-0002-5727-1640): разработка концепции, анализ и интерпретация данных, проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации

А.В. Рыбас: (ORCID: 0000-0001-5360-0913): анализ и интерпретация данных, разработка дизайна, оформление обзора, обоснование и написание рукописи

Е.Н. Данилова: сбор клинического материала, анализ, интерпретация данных

Ю.В. Громова: сбор и анализ гистологического материала, интерпретация данных

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

A.V. Yagoda: (ORCID: 0000-0002-5727-1640): development of the concept, analysis and interpretation of data, validation of content, final approval of the article for publication

A.V. Rybas: (ORCID: 0000-0001-5360-0913): analysis and interpretation of data, research concept and design, design review, study and writing of the article

E.N. Danilova: data collection and processing, analysis, data interpretation

Yu.V. Gromova: collection and analysis of histological material, data interpretation

Список литературы/ References:

1. Тимофеев И., Демидов Л. Паранеопластический васкулит у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком. *Врач.* 2010; 6: 64-67.
Timofeev I., Demidov L. Paraneoplastic vasculitis in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Vrach.* 2010; 6: 64-67 [In Russian].
2. Zarza L.P., Morondo C.D., Rodríguez E.C. Paraneoplastic cutaneous vasculitis associated with lung cancer. *Arch. Bronconeumol.* 2015;51(7):365-366. doi: 10.1016/j.arbr.2015.04.021
3. Solans-Laque R., Bosch-Gil J.A., Perez-Bocanegra et al. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases. *J. Rheumatol.* 2008; 35(2):294-304. <https://www.researchgate.net/publication/5762478>.
4. Loricera J., Calvo-Rio V., Ortiz-Sanjuan et al. The spectrum of paraneoplastic cutaneous vasculitis in a defined population. *Medicine (Baltimore).* 2013; 92(6): 331-343. doi: 10.1097/MD.0000000000000009.
5. Алексеева О.П., Михайлова З.Д. Паранеопластические синдромы в клинике внутренних болезней: учебное пособие. Нижний Новгород; НижГМА. 2008; 112 с.
Alekseeva O.P., Mihailova Z.D. Paraneoplastic syndromes in the clinic of internal diseases. *Nizhny Novgorod. NigHMA.* 2008; 112 p. [In Russian].