

**Е.В. Ефремова*¹, А.В. Васильчев², А.М. Шутов¹,
А.С. Подусов¹, И.Ю. Трошина¹, А.А. Тимофеев¹**

¹ — кафедра терапии и профессиональных болезней медицинского факультета
Института медицины, экологии и физической культуры
ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия

² — ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска» Ульяновск, Россия

СЛУЧАЙ СИНДРОМА ГИЙЕНА-БАРРЕ У БОЛЬНОГО ЛЕГОЧНЫМ ГИСТИОЦИТОЗОМ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА

**E.V. Efremova*¹, A.V. Vasil'chev², A.M. Shutov¹,
A.S. Podusov¹, I.Yu. Troshina¹, A.A. Timofeev¹**

¹ — Department of General Medicine and Occupational Diseases, Medical Faculty, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education,
Federal State Budgetary Educational Institution «Ulyanovsk State University», Ulyanovsk, Russia

² — State Budgetary Healthcare Institution «Ulyanovsk Central City Clinical Hospital», Ulyanovsk, Russia

CASE OF GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME IN A PATIENT WITH PULMONARY LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS

Резюме

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса является редким заболеванием с широким клиническим спектром от изолированного поражения легких до тяжелого вовлечения в процесс других органов. Представленный клинический случай демонстрирует редкое сочетание гистиоцитоза легких из клеток Лангерганса и синдрома Гийена-Барре с обсуждением возможных общих механизмов развития, опосредованных экспрессией CD1A.

Ключевые слова: гистиоцитоз из клеток Лангерганса, синдром Гийена-Барре, клинический случай

Конфликт интересов

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

Благодарности

Коллектив авторов выражает благодарность руководителю лаборатории иммуногистохимической диагностики опухолей Республиканского клинического онкологического диспансера Министерства Здравоохранения Республики Татарстан, профессору Петрову Семёну Венедиктовичу за иммуногистохимическую верификацию гистиоцитоза

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 15.07.2019 г.

Принята к публикации 20.09.2019 г.

Для цитирования: Ефремова Е.В., Васильчев А.В., Шутов А.М. и др. СЛУЧАЙ СИНДРОМА ГИЙЕНА-БАРРЕ У БОЛЬНОГО ЛЕГОЧНЫМ ГИСТИОЦИТОЗОМ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(5): 399-402. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-5-399-402

Abstract

Langerhans cell histiocytosis is a rare disease characterized by various clinical patterns: from isolated lung lesions to severe involvement of other organs. This clinical case demonstrates a rare combination of pulmonary Langerhans cell histiocytosis and Guillain-Barré syndrome due to possible common mechanisms of the disease development mediated by the CD1A expression.

Key words: Langerhans' cell histiocytosis, Guillain-Barre syndrome, clinical case

*Контакты: Елена Владимировна Ефремова, e-mail: lena_1953@mail.ru

*Contacts: Elena V. Efremova, e-mail: lena_1953@mail.ru

Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

Acknowledgments

The team of authors thanks Prof. Semen Venediktovich Petrov, the head of the Immunochemistry Laboratory for Cancer Diagnosis of the Republican Clinical Oncologic Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, for the immunohistochemical verification of histiocytosis

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 15.07.2019

Accepted for publication on 20.09. 2019

For citation: Efremova E.V., Vasil'chev A.V., Shutov A.M. et al. CASE OF GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME IN A PATIENT WITH PULMONARY LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(5): 399-402. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-5-399-402

АГ — артериальная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, СГБ — синдром Гийена-Барре, ПЦР — полимеразная цепная реакция

Введение

Синдром Гийена-Барре (СГБ) (Guillain-Barré syndrome (GBS) код МКБ 10 — G 61.0) — аутоиммунная периферическая нейропатия, представляющая собой наиболее частую причину развития острого тетрапареза. В Российской Федерации заболеваемость соответствует общемировым данным и в среднем составляет 1,8 на 100 000 населения в год [1].

Большинство авторов сходятся во мнении, что речь идет о постинфекционной аутоиммунной периферической нейропатии. В результате молекулярной мимикрии липополисахаридных структур (ganglioside antigens) микроорганизмов и нервных клеток запускается гуморальный и клеточный иммунитет, последний, играет при СГБ ключевую роль [2]. На захвате и представлении Т клетками гликопротеинов специализируются CD1 молекулы. Между тем, экспрессия (CD1a+/CD207+) — ключевые гистопатологические находки, характерные для гистиоцитоза из клеток Лангерганса — заболевания, характеризующегося пролиферацией CD1a+dendritic cells с локальным или множественным поражением органов. Полиморфизм генов CD1 может влиять на предрасположенность к развитию синдрома Гийена-Барре, что достаточно широко обсуждается [3, 4]. Между тем, клинических случаев сочетания легочного гистиоцитоза и синдрома Гийена-Барре в базе данных PubMed по ключевым словам «Langerhans cell histiocytosis AND Guillain-Barré syndrome» мы не обнаружили.

Описание случая

Больной Г., 56 лет, при профилактическом осмотре выявлена патология легких, для уточнения которой 03.04.15 проведена компьютерная томография органов грудной клетки с учетом результатов которой выставлен диагноз «Диссеминированный процесс в легких неуточненной этиологии». С 14.04. по 02.05.2015 года находился в Ульяновском Областном клиническом противотуберкулезном диспансе-

ре, где 17.04.2015 проведено видеоассистированное торакальное оперативное вмешательство — VATS биопсия правого легкого. При первичном исследовании биоптата легочной ткани были получены данные, указывающие на гистиоцитоз: «Ткань легкого с картиной гранулематозного воспаления с явлениями васкулита, бронхиолита с очагами эозинофильной инфильтрации, с формированием очагов интерстициальной десквамативной пневмонии, с формированием очагов пневмофиброза с отложением угольного пигмента в них». Признаков опухолевого роста и специфического воспаления не обнаружено. Для верификации диагноза гистологический материал был направлен в Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства Здравоохранения Республики Татарстан. Было получено следующее заключение: CD1A, S100-позитивная реакция в клеточных скоплениях. CD68-слабо позитивная реакция. Индекс пролиферативной активности клеток Лангерганса (ki67) -8%, Заключение: гистиоцитоз из клеток Лангерганса. На основании полученных данных был диагностирован гистиоцитоз из клеток Лангерганса с изолированным поражением легких. Больной длительное время имеет артериальную гипертензию (АГ), антигипертензивные препараты принимает нерегулярно. Семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощен. Наличие вредных привычек, в том числе курение, отрицает. Получены отрицательные результаты ПЦР (полимеразная цепная реакция) на ДНК вируса Эпштейна-Барр.

С 26.04.15 г. стал отмечать нарушения чувствительности в пальцах рук, появление слабости в ногах. В связи с нарастанием слабости и ухудшением чувствительности в конечностях 29.04.15 г. была выполнена компьютерная томография головного мозга, выявлена умеренная гидроцефалия. Состояние ухудшалось: появилось онемение губ, дизартрия. Второго мая 2015 г. больной был переведен в неврологическое отделение ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска». При осмотре в неврологическом отделении сознание сохранено, положение вынужденное лежа на спине. Температура тела 36,9 °С. Индекс массы тела —

28,7 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 19 в минуту. Тоны сердца приглушены, частота сердечных сокращений — 104 в минуту, артериальное давление — 140 и 100 мм рт.ст. на обеих руках. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, нижний край печени на 2-2,5 см ниже края реберной дуги. Периферических отеков нет.

Неврологический статус: Адекватен. Менингеальных симптомов нет. Сходящееся косоглазие ОУ. Диплопия, купируется при монокулярном зрении. Двусторонняя слабость мимической мускулатуры до 2,0 баллов. Положительный лагофтальм слева. Положительный симптом «ресниц» справа. Глоточные рефлексы снижены. Глотание затруднено. Дизартрия. Дисфония. Дисфагия. Снижение силы в верхних конечностях до 2,0 баллов, в стопах до 0,5 баллов, в бедрах — плегия, диффузная мышечная гипотония. Проводниковая гипестезия с уровня Th2-Th3 вниз, более выраженная в дистальных отделах по типу «перчаток» и «носок». Сухожильная арефлексия. Подошвенные рефлексы не вызываются. Патологических подошвенных рефлексов нет.

Общий анализ крови (04.05.15г.): гемоглобин — 170 г/л, эритроциты — $5,1 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $19,0 \times 10^9$ /л, СОЭ 5 мм/ч. Биохимический анализ крови (02.05.15): креатинин — 72,4 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза — 86 МЕ/л, общий белок — 71 г/л, альбумин — 41,21 г/л, общий билирубин — 8,2 мкмоль/л, глюкоза — 8,51 ммоль/л, холестерин — 4,52 ммоль/л, калий — 3,79 ммоль/л. Протромбиновый индекс — 88%, активированное частичное тромбопластиновое время — 30 сек, международное нормализованное отношение — 1,1. Гликемический профиль (09.05.15г.): глюкоза — 6,7-9,7-9,2-6,3 ммоль/л. Цереброспинальная жидкость не исследовалась.

Электрокардиография (02.05.15г.): Синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 104 в мин. PQ — 160 мс. QRS — 90 мс. QTc — 414 мс.

Эхокардиография (04.05.15г.): концентрическая гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) (индекс массы миокарда ЛЖ 126 г/м²). Систолическая функция ЛЖ сохранена, фракция выброса 53%. Диастолическая дисфункция ЛЖ по типу нарушенной релаксации.

Рентгенография органов грудной клетки: (04.05.15г.): Цепь металлических скоб на уровне третьего межреберья правого легкого. Легочный рисунок усилен в нижне-базальных отделах справа. Синусы свободны. Средостение не смещено.

Ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря (20.05.15г.): коралловидный конкремент левой почки, конкремент мочевого пузыря 18 мм.

На основании жалоб, анамнеза, данных осмотра, характерного неврологического статуса, данных лабораторного и инструментального исследования, исключающего очаговую патологию головного моз-

га, выставлен клинический диагноз «Острая демиелинизирующая полирадикулоневропатия (синдром Гийена-Барре). Бульбарный синдром. Периферический тетрапарез. Синдром глазодвигательных нарушений.

Артериальная гипертензия 2 стадии, достигнутая степень АГ 1, риск 4. Гипертрофия левого желудочка. Мочекаменная болезнь. Коралловидный камень левой почки. Камень мочевого пузыря. Гипергликемия.

В неврологическом отделении было проведено лечение, включающее плазмаферез, внутривенное введение иммуноглобулина, с учетом наличия гистиоцитоза системные глюкокортикостероиды (пульс-терапия метипредом 1000мг) и 40 мг метипреда внутрь, препарат тиоктовой кислоты (берлитион), антихолинэстеразные препараты (прозерин, ипидакрин), витамины группы В, антигипертензивные препараты (эналаприл, бисопролол).

Состояние больного стабилизировалось уже через 4 дня после перевода в неврологическое отделение: стала нарастать сила в руках, увеличился объем движений, восстановилось глотание, увеличилась сила в руках до 4,0 баллов, в бедрах — до 3,0 баллов, в стопах — до 4,0 баллов. 20.05.15 г. больной выписан с улучшением и учитывая наличие высокого реабилитационного потенциала, направлен в отделение реабилитации.

Рекомендован прием глюкокортикостероидов с постепенным снижением дозы до 8 мг метипреда в сутки, препаратов тиоктовой кислоты, витаминов группы В, антихолинэстеразных препаратов.

Через 3 года при телефонном контакте с больным установлено, что он чувствует себя удовлетворительно, сохраняется нарушение чувствительности пальцев нижних конечностей, жалоб со стороны дыхательной системы нет. Социально адаптирован, работает, ежедневно занимается физической активностью (бег). Наблюдается неврологом, ежегодно проходит санаторно-курортное лечение. Рекомендованные антигипертензивные препараты, к сожалению, принимает нерегулярно.

Обсуждение

В последние годы активно дискутируются вопросы этиологии и патогенеза гистиоцитоза, помимо инфекционной, обсуждается онкологическая природа заболевания [5]. Благоприятное течение заболевания при 4-летнем наблюдения за пациентом, на наш взгляд, свидетельствует против онкологической этиологии. С другой стороны, очевидной инфекции во время нахождения больного в противотуберкулезном диспансере обнаружено не было.

Нам представляется, что у представленного больного активация CD4A, характерная для гистиоцитоза из клеток Лангерганса, независимо от этиологической причины, запустила иммунный механизм раз-

вития аутоиммунной периферической нейропатии (синдрома Гийена-Барре). Антитела к ганглиозидам (antiganglioside antibodies) играют ключевую роль в развитии гистиоцитоза, и они же обнаруживаются в сыворотке больных с аутоиммунной нейропатией — ганглиозидные комплексы играют важную роль в патогенезе синдрома Гийена-Барре [2].

Поражение центральной нервной системы при гистиоцитозе встречается крайне редко и представляет собой воспалительный процесс, напоминающей паранеопластический энцефалит [6]. Как правило, гистиоцитоз легких, бывает изолированным, и не сопровождается мультиорганным поражением [5], таких больных по прогнозу не относят к группе высокого риска [4, 7]. Однако представленный случай свидетельствует, что даже при моноорганном гистиоцитозе из клеток Лангерганса возможны тяжелые жизнеугрожающие осложнения, такие как синдром Гийена-Барре.

Заключение

Данный клинический случай представляет интерес с позиций возможных общих механизмов развития как гистиоцитоза из клеток Лангерганса, так и синдрома Гийена-Барре. Кроме того, представленный случай свидетельствует, что пациенты с изолированным гистиоцитозом легких из клеток Лангерганса требуют особого внимания ввиду возможного

развития мультиорганного поражения и развития жизнеугрожающих осложнений, в том числе синдрома Гийена-Барре.

Список литературы/References:

1. Всероссийское общество неврологов. Синдром Гийена-Барре у взрослых. Клинические рекомендации. 2016; 23 с. Russian Society of Neurology. Guillain-Barré syndrome in adults. Clinical guidelines. 2016; 23 p. [in Russian].
2. Kaida K, Ariga T., Yu R.K. Antiganglioside antibodies and their pathophysiological effects on Guillain-Barré syndrome and related disorders — A review. Glycobiology. 2009; 19(7): 676–692. doi: 10.1093/glycob/cwp027.
3. Liu H., Xing Y., Guo Y. et al. Polymorphisms in exon 2 of CD1 genes are associated with susceptibility to Guillain-Barré syndrome. J Neurol Sci. 2016; 369: 39–42. doi: 10.1016/j.jns.2016.07.029.
4. Cencioni M.T., Notturmo F., Caporale C.M. T cell response in acute motor axonal neuropathy. Int J Immunopathol Pharmacol. 2009; 22(4): 1043–50. doi:10.1177/039463200902200420
5. Zinn D.J., Chakraborty R., Allen C.E. Langerhans Cell Histiocytosis: Emerging Insights and Clinical Implications. Oncology (Williston Park). 2016; 30(2): 122–32, 139.
6. Grois N., Prayer D., Prosch H. et al. Neuropathology of CNS disease in Langerhans cell histiocytosis. Brain. 2005; 128(4): 829–38. doi:10.1093/brain/awh403
7. Guo F., Zhang Y.B. Clinical features and prognosis of patients with Guillain-Barré and acute transverse myelitis overlap syndrome. Clin Neurol Neurosurg. 2019; 181: 127–132. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.04.014.

Этиология и патогенез синдрома Гийена-Барре (СГБ; код МКБ 10 — G 61.0)

Ведущая роль в патогенезе развития СГБ отводится аутоиммунным механизмам, при этом особенностью данного заболевания является самоограничивающее, монофазное течение с крайне редкими рецидивами (до 3–5%). СГБ развивается, как правило, спустя 1–3 недели после перенесенного инфекционного заболевания (ОРВИ, грипп, гайморит, бронхит, пневмония, ангина, корь, паротит, диарея и др.). В качестве основных триггеров аутоиммунного процесса при СГБ рассматриваются вирус Эпштейн-Барр, *Mycoplasma pneumoniae*, *Campylobacter jejuni* и цитомегаловирус. Предполагается, что антигенная схожесть оболочки инфекционного агента с отдельными структурными элементами периферических нервов (оболочка, аксон) обуславливает выработку специфических аутоантител и формирование циркулирующих иммунных комплексов, атакующих по типу «молекулярной мимикрии» периферические нервы. Реже СГБ возникает после вакцинации (против гриппа, гепатита, бешенства и др.), оперативных вмешательств (грыжесечение, аппендэктомия, искусственное прерывание беременности и др.), стрессовых ситуаций, переохлаждения или на фоне полного здоровья. Клинические проявления. Заболевание характеризуется быстрым (до 4 недель) нарастанием мышечной слабости с первоначальным вовлечением нижних конечностей и распространением «по восходящему типу» дистальных групп мышц к проксимальным. Пациенты предъявляют жалобы на нарастающую слабость в ногах, затруднения при ходьбе. По прогрессирования заболевания, в патологический процесс вовлекаются руки, часто — мимическая мускулатура. В ряде случаев симптоматика дебютирует с поражения черепных нервов, или проксимальных групп мышц, может преимущественно затрагивать верхние конечности. В каждом четвертом-пятом случае в патологический процесс вовлекается мускулатура туловища, сопровождаясь слабостью дыхательных мышц (межрёберных, диафрагмы), вследствие чего каждый третий больной с грубым тетрапарезом требует проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). При СГБ нередко наблюдается бульбарный синдром, в первую очередь проявляющийся затруднениями при глотании, аспирацией жидкости. Мышечная слабость сопровождается чувствительными нарушениями — болевой гипостезией по полиневритическому типу и потерей глубокой чувствительности, а также сухожильной арефлексией. Достаточно частым симптомом СГБ является боль. Существуют формы заболевания, при которых наблюдается изолированно функций для СГБ не характерны и могут наблюдаться у прикованных к постели больных, в основном в виде задержки мочеиспускания. Часто присутствуют признаки вегетативной дисфункции в виде изменения артериального давления (гипертензия, гипотензия), тахикардии, нарушений сердечного ритма, гиперсаливации, гипергидроза, паралитического илеуса, являющегося крайней непроходимости.

Синдром Гийена-Барре. Клинические рекомендации. Под общей редакцией Пирадова М.А., Супоневой Н.А., Гришиной Д.А. М.: Горячая линия — Телеком, 2018, 32 с.