doi: 10.17116/terarkh2015871199-102

© Коллектив авторов, 2015

Клиническое наблюдение успешного лечения криптококкового менингоэнцефалита, осложненного церебральным сольтеряющим синдромом, у пациента с хроническим лимфолейкозом

В.Г. ПОТАПЕНКО[1, 2], И.Б. КОНОВАЛЕНКО[1], Е.В. ОКСЕМА[1], Л.Н. ФИЛИППОВА[1], Э.Н. ДУЛАЕВА[1], Н.А. ДЕРЕВЯННЫХ[1], А.И. КРАСНОРУЖСКИЙ[1] А.В. КЛИМОВИЧ[1], Н.Н. КЛИМКО[3], Н.В. МЕДВЕДЕВА[1]

[1]Городская клиническая больница №31, Санкт-Петербург, Россия; [2]ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; [3]НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Successful treatment for cryptococcal meningoencephalitis complicated by cerebral salt-wasting syndrome in a patient with chronic lymphocytic leukemia: A clinical case

V.G. POTAPENKO[1, 2], I.B. KONOVALENKO[1], E.V. OKSEMA[1], L.N. FILIPPOVA[1], E.N. DULAEVA[1], N.A. DEREVYANNYKH[1], A.I. KRASNORUZHSKY[1], A.V. KLIMOVICH[1], N.N. KLIMKO[3], N.V. MEDVEDEVA[1]

[1]City Clinical Hospital Thirty-One, Saint Petersburg, Russia; [2]Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; [3]P.N. Kashkin Research Institute of Medical Mycology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg, Russian

Аннотация

Cryptococcus neoformans — частый возбудитель грибкового менингоэнцефалита у пациентов с иммунодефицитом. Церебральный сольтеряющий синдром — одна из редких причин тяжелой гипонатриемии у пациентов с заболеваниями центральной нервной системы. В статье описано первое клиническое наблюдение больного, у которого дебют хронического лимфоцитарного лейкоза осложнился криптококковым менингоэнцефалитом с психическими расстройствами и тяжелыми нарушениями водно-электролитного баланса. Проведение антимикотической терапии амфотерицином В и флуконазолом позволило купировать инфекционный процесс и метаболические нарушения.

Ключевые слова: криптококк, менингоэнцефалит, церебральный сольтеряющий синдром, амфотерицин В, хронический лимфоцитарный лейкоз.

Cryptococcus neoformans is a common agent of fungal meningoencephalitis in immunocompromised patients. Cerebral salt-wasting syndrome is one of the rare causes of severe hyponatremia in patients with CNS diseases. The paper describes the first clinical case of a patient, whose onset of chronic lymphocytic leukemia was complicated by cryptococcal meningoencephalitis presenting with mental disorders and severe electrolytic imbalance. Antifungal treatment with amphotericin B and fluconazole could alleviate an infectious process and metabolic disturbances.

Keywords: Cryptococcus, meningoencephalitis, cerebral salt-wasting syndrome, amphotericin B, chronic lymphocytic leukemia.

КМЭ — криптококковый менингоэнцефалит
ЛУ — лимфатические узлы
СНСАДГ — синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
СРБ — С-реактивный белок
ЦНС — центральная нервная система
ЦСЖ — цереброспинальная жидкость
ЦСТС — церебральный сольтеряющий синдром

Криптококковый менингоэнцефалит (КМЭ) — болезнь, вызываемая капсулированными дрожжами *Cryptococcus neoformans*. Естественным его резервуаром служат птицы, с пометом которых возбудитель попадает во внешнюю среду. Инфицирование происходит при вдыхании клеток патогена. КМЭ развивается у лиц с нарушениями клеточного иммунитета (ВИЧ-инфекция, гемобластозы, трансплантация органов и тканей) [1, 2]. Одним из основных клинических симптомов является ликворная гипертензия, которая может проявляться различными симптомами: тошнотой, судорогами, нарушениями зрения, слуха и т.д. [3]. Общая летальность пациентов с КМЭ зависит от степени угнетения иммунитета и может достигать 70%, а без лечения — 100% [4]. Базовые препараты для лечения пациентов с КМЭ — амфотерицин В, 5-флуцитозин, флуконазол [1, 3].

Церебральный сольтеряющий синдром (ЦСТС) — одно из редких осложнений органических поражений центральной нервной системы (ЦНС). Вследствие избыточного выведения натрия с мочой снижается осмолярность плазмы, что приводит к гипоосмолярной коме. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона, несахарным диабетом. Лечение причины ЦСТС приводит к нормализации осмолярности и электролитного баланса крови в течение 4—6 нед; назначение глюкокортикостероидов является патогенетическим средством и способствует сохранению натрия в крови [5].

Клиническое наблюдение. Мужчина 69 лет в октябре 2012 г. обратился к врачу с жалобами астенического характера. При обследовании выявлены генерализованная лимфаденопатия с максимальным диаметром узла 6 см и абсолютный лимфоцитоз ($17{,}8 \cdot 10^9$/л) в крови. На основании результатов проточной цитофлюориметрии периферической крови, гистологического и иммуногистохимического исследования лимфатического узла (ЛУ) в

соответствии с критериями ВОЗ [6] установлен диагноз хронического В-клеточного лимфоцитарного лейкоза II по Rai, B по Binet, мутации гена *p53* методом FISH не выявлено.

Появившиеся вскоре нарушения координации движений, снижение слуха, рассеянность, тактильные, слуховые, зрительные галлюцинации, слюнотечение, похудание, эпизодические вечерние подъемы температуры тела до 38 °С расценены как симптомы интоксикации хронического лимфолейкоза. Пациента госпитализировали в гематологический стационар, где провели первый курс химиотерапии лейкераном и ритуксимабом. Исследования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) не выполняли. Несмотря на нормализацию количества лейкоцитов и редукцию лимфаденопатии более чем на 50%, сохранялись лихорадка и галлюциноз, наросла слабость, появилась гипонатриемия — 114 ммоль/л. Эмпирически назначен ежедневный прием преднизолона в дозе 10 мг/сут, вследствие чего слабость несколько уменьшалась. При магнитно-резонансной томографии головного мозга очаги опухолевого роста, инфекционного поражения, кровоизлияния не обнаружены, выявлены умеренные изменения головного мозга дистрофического и постишемического характера. По поводу предполагаемой декомпенсации цереброваскулярной болезни (атеросклеротического генеза) проводили лечение галоперидолом с небольшим положительным эффектом в виде уменьшения галлюцинаций. В начале декабря 2012 г. с явлениями прогрессирующей мышечной слабости, лихорадкой до 39 °С, нарастающей продуктивной симптоматикой пациент госпитализирован в онкогематологическое отделение ГКБ №31. При поступлении отмечались увеличение подмышечных ЛУ до 1,2 см, содержание лимфоцитов в крови $3{,}7 \cdot 10^9$/л, нейтрофилов $0{,}58 \cdot 10^9$/л, тромбоцитов $231 \cdot 10^9$/л, гемоглобина 90 г/л. Кроме того, выявлены следующие отклонения (в скобках приведена норма):

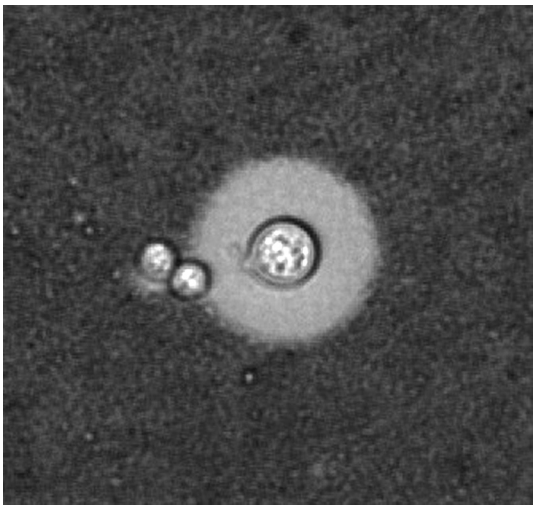
— в крови снижение содержания натрия 127 (130—156) ммоль/л, мочевой кислоты 0,1 (0,21—0,42) ммоль/л, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) 125 (0—5) мг/л, снижение содержания клеток CD4+ до 0,25 (0,6—1,7) в 1 мкл;

— в моче повышение содержания натрия 318 (27—187) ммоль/л;

— в ЦСЖ повышение давления до 25 (10—20) см вод.ст. в положении лежа, основной белок миелина (менее 1) 3,1 нг/мл, лимфоцитарный плеоцитоз 15 (0—5) $\cdot 10^6$/л, положительный результат теста Pastorex Crypto-Plus на криптококковый антиген, при микологическом исследовании выявлены дрожжеподобные грибы с толстой полисахаридной капсулой, идентифицированные как *Cryptococcus neoformans* **(см. рисунок).**

Установлен диагноз: криптококковый менингоэнцефалит, вторичный церебральный сольтеряющий синдром. При повторном серологическом исследовании подтверждено отсутствие антител к вирусу иммунодефицита человека. Методом полимеразной цепной реакции исключена герпетическая инфекция ЦНС.

Начата терапия амфотерицином В в дозе 0,7 мг/кг/сут (с коррекцией дозы по клиренсу креатинина), усиленная через 2 нед флуконазолом в дозе 600 мг/сут в связи с персистенцией возбудителя. С целью нормализации давления спинномозговой жидкости проводили регулярные декомпрессионные ликвороэкс-



Капсулированная клетка *C. neoformans* в ЦСЖ.
Прямая микроскопия с добавлением туши. Ув. 400.

сфузии. Несмотря на мероприятия по профилактике токсичности амфотерицина В (избыточная пероральная гидратация, пролонгирование времени введения до 12 ч [7]), отмечены токсические и инфекционные осложнения: нефропатия, агранулоцитоз, снижение уровня гемоглобина до 73 г/л. Тяжелая нейтропения осложнилась двумя эпизодами бактериального сепсиса. Комбинированное антимикотическое лечение проводили в течение 5 нед до получения отрицательного результата культурального исследования ЦСЖ (серологический тест на криптококковый антиген в ЦСЖ оставался положительным в течение 4 мес). В дальнейшем в соответствии с рекомендациями [1] амфотерицин отменен и в течение 20 нед продолжалась монотерапия флуконазолом. После отмены амфотерицина В анемия, нейтропения, гипокалиемия, азотемия разрешились полностью.

Лабораторные и клинические проявления болезни разрешались поэтапно. Температура тела нормализовалась на 4-й день лечения амфотерицином В, однако потом показатели временно ухудшились: увеличился цитоз ЦСЖ за счет лимфоцитов, развились делирий и нарушение функции тазовых органов (императивные позывы к мочеиспусканию без признаков уроинфекции). Через 15 дней от начала противогрибкового лечения отмечена положительная лабораторная динамика в виде снижения уровня белка и цитоза ЦСЖ. Через 6 нед разрешился делириозный синдром.

К моменту поступления пациента в ГКБ №31 эмпирическое лечение преднизолоном продолжалось в течение 4 нед. При попытке отмены преднизолона рецидивировали полиурия и гипонатриемия. С учетом небольших эффективных доз (10 мг/сут), временного отсутствия флудрокортизона в аптечной сети принято решение воздержаться от смены на флудрокортизон и продолжать лечение преднизолоном, потребность в приеме которого сохранялась на протяжении всего периода лечения амфотерицином В. Отмена стала возможной только к окончанию антимикотической терапии.

Через 7 нед от начала противогрибковой терапии достигнуты санация ЦСЖ, нормализация уровня натрия в моче, сниже-

Сведения об авторах:

Ирина Борисовна Коноваленко — врач-микробиолог ГКБ №31

Елена Валентиновна Оксема — врач-микробиолог ГКБ №31

Лилия Николаевна Филлипова — врач клинической лабораторной диагностики ГКБ №31

Эльмира Назаровна Дулаева — врач-гематолог ГКБ №31

Надежда Александровна Деревянных — врач-эндокринолог ГКБ №31

Александр Иванович Красноружский — врач-невролог ГКБ №31

Анна Владимировна Климович — зав. отд-нием химиотерапии для онкологических и гематологических больных ГКБ №31

Климко Николай Николаевич — зав. каф. клинической микологии, аллергологии и иммунологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Медведева Надежда Вадимовна — зам. гл. врача по медицинской части ГКБ №31

Контактная информация:

Всеволод Геннадьевич Потапенко — врач-гематолог ГКБ №31; 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; тел.: +7(812)230-1933; e-mail: vsevolod@mail.ru

Динамика лабораторных показателей пациента за период лечения

Параметр		Неделя							
сыворотка крови	норма	1-я	2-я	3-я	4-я	7-я	8-я	30-я	39-я
Натрий, ммоль/л	130—156	127	Нормализация						
Калий, ммоль/л	3,4—5,3	Норма							
Мочевина, ммоль/л	1,7—8,3	5,9	9,4	Нормализация					
Мочевая кислота, ммоль/л	0,21—0,42	0,1	0,25	Нормализация					
Альбумин, г/л	35—50	34,4	—	27,9	—	—	34,8	Нормализация	
СРБ, мг/л	0—5	125	7,9	46,1	—	—	7,6	Нормализация	
Моча									
Относительная плотность, мг/л	1,008—1,026	Норма							
Натрий, ммоль/л	27—287	318	—	—	Нормализация				
ЦСЖ									
Цитоз, $\cdot 10^6$/л	0—5	15	75,6	93	49	—	14,6	5	2
Белок, г/л	0,22—0,33	0,77	1,69	1,79	0,89	—	1	0,45	0,67
Криптококковый антиген		+	+	+	+	+	+	+	отр.
Давление, см вод. ст.	15—20	25	25	20	Нормализация				
Терапия									
Преднизолон			10 мг		Постепенная отмена				
Амфотерицин В			0,7 мг/кг/сут						
Флуконазол						600 мг			400 мг

Примечание. — не выполнялось, + — положительный, отр. — отрицательный.

ние уровня СРБ, восстановление функции тазовых органов. В течение еще 4 нед сохранялся выраженный астенический синдром. При контрольном обследовании признаков рецидива КМЭ и прогрессирования основного заболевания не отмечалось.

Через 8 мес после полной отмены преднизолона отмечено повторное увеличение ЛУ. При повторном гистологическом и иммуногистохимическом исследовании ЛУ подтверждена В-клеточная лимфоцитарная природа опухоли и констатирована утрата антигена CD20 на опухолевых клетках. При исследовании ЦСЖ впервые получен отрицательный результат теста на криптококковый антиген и нормальные уровень белка и клеточный состав ЦСЖ.

В связи с прогрессированием хронического лимфолейкоза, развитием агранулоцитоза начата терапия по программе FC в модификации «lite» (без ритуксимаба в связи с потерей опухолевыми клетками CD20). Вторичная профилактика реактивации криптококкоза проводилась флуконазолом 400 мг/сут. Несмотря на лечение (2 курса «FC-lite», 1 курс монотерапии бендамустином) противоопухолевый эффект отсутствовал. В ноябре 2013 г., через 13 мес после установления диагноза хронического лимфолейкоза, пациент умер от прогрессирования основного заболевания. Динамика лабораторных показателей пациента представлена в **таблице**.

Обсуждение

Оппортунистические микозы чаще возникают у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями в развернутой стадии и/или на фоне и после проведения специфической терапии [8]. При поиске в системе PubMed описания случаев КМЭ в дебюте хронического лимфолейкоза не найдено. Основанием считать, что криптококкоз развился в дебюте болезни, послужило то, что симптомы менингоэнцефалита появились до и усугубились после первого курса химиотерапии.

Описанный клинический пример демонстрирует, что симптомы интоксикации могут быть обусловлены как гемобластозом, так и нераспознанной инфекцией, поэтому принятие решения о необходимости противоопухолевой терапии лишь на основании В-симптомов возможно только при исключении других, иногда весьма редких, причин похудания, ночной потливости и лихорадки. Следует также помнить, что при выявлении даже минимальной неврологической симптоматики необходимо исключение инфекционной причины поражения ЦНС.

Согласно общепринятым стандартам амфотерицин В — самый эффективный препарат в лечении КМЭ. Необходимая длительность лечения амфотерицином В сопряжена с высоким риском развития тяжелых осложнений, особенно нефро- и миелотоксичности. Несмотря на это, адекватное лечение, иногда длительное, является одним из главных факторов успеха.

Временное ухудшение самочувствия больного в начале антимикотической терапии, по-видимому, явилось результатом лизиса микромицетов с вторичным воспалительным повреждением тканей головного мозга. Подобная картина транзиторного ухудшения неврологической симптоматики на фоне положительной динамики лабораторных показателей описана у больных с КМЭ и ВИЧ-инфекцией после начала антиретровирусной терапии [9].

В оценке эффективности лечения КМЭ самыми важными показателями являются подтвержденная культуральным методом санация ЦСЖ и положительная клиническая динамика. Лабораторные изменения — персистенция антигена *Cryptococcus* spp., умеренное повышение содержания белка и цитоза в спинномозговой жидкости — могут сохраняться спустя месяцы после достижения стерильности ЦСЖ.

Гипонатриемия — редкое осложнение инфекции ЦНС, в том числе КМЭ. Чаще снижение уровня натрия в крови бывает следствием синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ), реже — ЦСТС. Клинико-лабораторные проявления СНСАДГ и ЦСТС похожи (вялость, адинамия, гипоосмолярность плазмы, гипонатриемия), однако в отличие от СНСАДГ при ЦСТС резко снижена реабсорбция натрия в нефроне, поэтому развивается полиурия, гипернатриурия, гипоурикемия, что и наблюдалось у описанного пациента.

Минералокортикоидная активность глюкокортикоидов способствует сохранению натрия в организме и повышению осмолярности плазмы. Чаще используется флудрокортизон как препарат с выраженной минералокортикоидной активностью, но есть единичные работы, в которых с целью нормализации электролитного баланса использован преднизолон [5, 10, 11]. Потребность в приеме глюкокортикоидов была длительной, так как нормализация водно-электролитного баланса происходит в течение 3—4 нед адекватной терапии причины ЦСТС [12, 13].

Таким образом, несмотря на стертую клиническую симптоматику КМЭ, инфекционная настороженность позволила поставить правильный диагноз. Взаимодействие специалистов не-

скольких специальностей (гематологов, миколога, эндокринологов, инфекционистов) обеспечило успешное лечение тяжелого инфекционного менингоэнцефалита и вторичных метаболических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Климко Н.Н. *Микозы: диагностика и лечение*. 2-е изд. перераб и доп. М.: Ви Джи Групп; 2008.
2. Liu TB, Perlin DS, Xue C. Molecular mechanisms of cryptococcal meningitis. *Virulence*. 2012;3(2):173-181.
3. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50(3):291-322.
4. Ramos-e-Silva M, Lima CM, Schechtman RC, Trope BM, Carneiro S. Systemic mycoses in immunodepressed patients (AIDS). *Clin Dermatol*. 2012;30(6):616-627.
5. Laniado-Laborín R, Cabrales-Vargas MN. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Rev Iberoam Micol*. 2009;26(4):223-227.
6. Albanese A, Hindmarsh P, Stanhope R. Management of hyponatraemia in patients with acute cerebral insults. *Arch Dis Child*. 2001;85(3):246-251.
7. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue*. IARC: Lyon; 2008.
8. Ходунова Е.Е., Фролова И.Н., Паровичникова Е.Н. Криптококкоз в гематологической практике. *Терапевтический архив*. 2013;11:41-46.
9. Momi J, Tang C, Abcar AC, Kujubu DA, Sim JJ. Hyponatremia in a patient with cryptococcal meningitis: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) or cerebral salt wasting (CSW)? *J Hosp Med*. 2010;5(3):193-195.
10. Harrigan MR. Cerebral salt wast ing syndrome: a review. *Neurosurgery*. 1996;38(1):152-160.
11. Izumi Y, Sakaguchi K, Udaka F, Tsujimura T, Kameyama M. A patient with meningeal carcinomatosis accompanied by a small pituitary metastatic lesion from gastric cancer who developed cerebral salt wasting syndrome. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 1999;36(9):657-662.
12. Khostelidi SN, Sorokina MM, BorzovaYV. Cryptococcosis of lungs in patients without HIV-infection. Case report and review of literature. *Problems in medical mycology*. 2013;15(2):18-24.
13. Haddow LJ, Colebunders R, Meintjes G. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(11):791-802.

Поступила 02.12.2014