Эктопическая тимома у больной с поздним дебютом миастении

Г.Н. ЖДАНОВ

Зубцовская центральная районная больница, Тверская область

Ectopic thymoma in a female patient with late-onset myasthenia

G.N. ZHDANOV

Central Regional Hospital, Zubtsovsk, Tver Region

Ключевые слова: *миастения, тимома, миастенический синдром Ламберта—Итона.*

Key words: *myastenia, thymoma, Lambert—Eaton syndrome.*

Миастения (myasthenia gravis, МА), или болезнь Эрба—Гольдфлама—Джоли, — тяжелое прогрессирующее аутоиммунное заболевание, характеризующееся нарушением нервно-мышечной передачи и клинически проявляющееся слабостью и патологической утомляемостью поперечнополосатых мышц.

Описанная более 100 лет назад под названием бульбарного паралича МА является относительно редким заболеванием: 0,5—5 случаев на 100 000 населения, дебют чаще всего приходится на 3—4-е десятилетие жизни [1, 7, 12, 14, 15, 21]. Согласно современным исследованиям [2—4, 8, 10, 13, 16, 17, 23], в основе патогенеза МА лежит явление аутоагрессии, направленной на холинорецепторы постсинаптической мембраны и пресинаптические структуры, приводящей к изменению функционального состояния ионных каналов. В свою очередь аутоиммунный процесс при МА обусловлен патологией вилочковой железы, ее гиперплазией с образованием лимфатических фолликулов и/или неоплазией, которая чаще проявляется в виде лимфоэпителиальной тимомы. Благоприятное влияние тимэктомии на состояние больных МА является существенным аргументом в пользу данной концепции [9, 11, 18, 24].

Тимомы относят к наиболее частым новообразованиям средостения, выявляя их у 10—60% больных МА. При этом опухоль вилочковой железы обнаруживают у 37,8% мужчин, заболевших в возрасте от 31 года до 40 лет, и 31,7% женщин этого же возраста, а в 41—50 лет — у 25,0% мужчин и 32,6% женщин [11, 18, 24].

Топографически тимомы могут встречаться в различных отделах средостения: в переднем — у 75,0% пациентов, в переднем верхнем — у 15,0%, в верхнем — у 6,0%, в шее, среднем и заднем средостении — у 5,0%. Согласно предложенной ВОЗ (1999 г.) последней гистологической классификации, основанной на гистологической и иммунофенотипической близости к клеткам кортикального или медуллярного слоев тимуса, все тимомы подразделяются на тип А — медуллярноклеточные, темноклеточные, веретеноклеточные, тип В — кортикальноклеточные, эпителиальные, плоскоклеточные, атипичные, высокодифференцированный рак тимуса и тип АВ — смешанные [9].

В 60% случаев, особенно на начальном этапе своего развития, тимомы клинически не проявляются и часто являются случайной рентгенологической находкой. В более поздний период опухоли тимуса могут проявляться в виде трех групп симптомов: общих, интраторакальных, паратимических. Общие симптомы представлены астеническим синдромом. Интраторакальные — выявляются при сдавлении или прорастании структур средостения опухолью и проявляются чувством стеснения, неприятными ощущениями и болью за грудиной, одышкой, кашлем, охриплостью голоса, перикардитом, плевритом, синдромом верхней полой вены. Респираторные нарушения особенно выражены у детей вследствие сдавливания относительно узкой податливой трахеи. Паратимические симптомы включают в себя ряд иммунологических и других расстройств, встречающихся при МА [11].

Несмотря на яркость и своеобразие клинических проявлений МА, позволяющих в большинстве случаев решать вопросы диагностики на основании результатов изучения анамнеза, осмотра и проведения медикаментозных тестов, правильный диагноз нередко устанавливается только после продолжительного наблюдения. Согласно данным литературы [5, 6, 21], у 32 из 44 больных правильный диагноз был поставлен только через 6—8 мес после появления первых признаков заболевания. Это объясняется малой выраженностью клинической картины МА в начальной стадии, недостаточной осведомленностью практических врачей, к которым впервые обращаются за помощью больные МА.

Примером дебюта генерализованной МА на фоне длительного бессимптомного течения атипично располо-

© Г.Н. Жданов, 2012

e-mail: zhdanov@zcrb.ru

Zh Nevrol Psikhiatr im SS Korsakova 2012;112:7:70

женной (внутрилегочной) тимомы может служить собственное наблюдение.

Пациентка *К.*, 69 лет, пенсионерка. С 1997 г. наблюдалась онкологом по поводу периферической опухоли правого легкого, от хирургического лечения отказывалась. При очередном осмотре в областном онкологическом диспансере г. Твери в связи с отрицательной динамикой рентгенологической картины — ростом опухоли, появлением жалоб на одышку, общую слабость пациентка дала согласие на хирургическое лечение. При госпитализации 13.01.10 состояние больной удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, периферические лимфатические узлы не увеличены, повышенного питания. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений — 17 в покое. Артериальное давление 150/90 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 72 в минуту. Лабораторные исследования: в общем анализе крови, мочи, биохимическом анализе крови — без особенностей. При рентгенографии органов грудной клетки в правом легочном поле в средней зоне выявлено округлое образование с четкими контурами, выполняющее всю долю. Из-за длительного существования периферического образования средней доли правого легкого было сделано заключение о его доброкачественном генезе. Однако из-за появления симптомов острой респираторной вирусной инфекции и гипертонического криза (АД 240/120 мм рт.ст.) было решено воздержаться от оперативного вмешательства с последующей явкой в областной онкологический диспансер через 1,5 мес.

В связи с ухудшением состояния, появлением жалоб на слабость в мышцах лица, шеи и конечностях, затрудненное дыхание, трудность при глотании твердой и жидкой пищи 09.06.10 больная была госпитализирована в неврологическое отделение. В неврологическом статусе отмечались птоз век, двусторонний офтальмопарез, слабость круговых мышц глаз, жевательной мускулатуры, бульбарный синдром, слабость мышц шеи, голова свисала вперед и не держалась без помощи рук, выявлялся тетрапарез преимущественно в проксимальных отделах конечностей, сила снижена до 2—3 баллов. Мышечный тонус низкий D=S, сухожильные рефлексы снижены D=S, патологические рефлексы не определялись. Ходьба была возможна только с посторонней помощью. Общие анализы крови и мочи нормальные. Биохимический анализ крови отклонений от нормы не выявил. Электрокардиограмма: синусовый ритм, отклонение электрической оси влево, блокада левой передней ветви пучка Гиса, гипертрофия левого желудочка. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (06.07.10): в белом веществе лобных и теменных долей определяются множественные очаги гиперинтенсивного МРТ-сигнала на Т2 ВИ и FLAIR, неправильной формы с нечеткими контурами, размером 0,5—0,7 см, без перифокального отека, объемного эффекта. Боковые и III желудочки не расширены. IV желудочек не изменен. Базальные цистерны не деформированы. Хиазмальная область без особенностей, ткань гипофиза имеет обычный сигнал. Определяется нерезкое расширение субарахноидального пространства конвекситальной поверхности и кортикальных борозд, периваскулярных пространств за счет церебральной атрофии. Срединные структуры не смещены. Миндалины мозжечка расположены обычно. На серии ангиограмм, выполненных в режиме TOF в аксиальной проекции с последующей обработкой по MIP-алгоритму и трехмерной реконструкцией, визуализированы внутренние сонные, основная, интракраниальные сегменты позвоночных артерий и их разветвления. Вариант развития виллизиева круга в виде отсутствия кровотока по задним соединительным артериям (виллизиев круг разомкнут). Просветы остальных сосудов равномерные, МРТ-признаков гемодинамически значимого стеноза и наличия аневризмы не найдено. Заключение: очаговые изменения субкортикальных отделов лобных, теменных долей, предположительно сосудистого генеза. Проявления церебральной атрофии. Убедительных данных за острое нарушение мозгового кровообращения и внутричерепной объемный процесс на момент исследования не найдено.

Учитывая развитие генерализованной мышечной слабости, была заподозрена МА и пациентке выполнена компьютерная томография (КТ) грудной полости (09.07.10). В нижних отделах правого легкого визуализируется округлое солидное образование диаметром около 75 мм, с четкими крупноволнистыми контурами, расположенное на неизмененном легочном фоне. В медиальных отделах образования видны кальцификаты. В паренхиме легких очаговых и инфильтративных изменений не обнаружено. В средостении дополнительных образований не обнаружено, лимфоузлы не увеличены. Заключение: признаков тимомы нет. Имеется образование в правом легком, судя по размерам длительно существующее (вероятно, доброкачественное), однако из-за невозможности оценить динамику процесса однозначно высказаться о его характере нельзя.

Существующая клиническая картина и наличие образования в правом легком неизвестного характера индуцировали проведение в этот период дифференциальной диагностики между МА и миастеническим синдромом Ламберта—Итона.

В течение 2 нед после возникновения первых симптомов заболевания у пациентки усугубились имеющиеся расстройства, появилась слабость в дистальных отделах конечностей, мимических и жевательных мышц, усилились нарушения речи, глотания, дыхания. Развился тяжелый миастенический криз с нарушением дыхания, потребовавший перевода больной в реанимационное отделение и проведения интенсивной терапии, включая антихолинэстеразные препараты, глюкокортикостероиды, плазмаферез. Отмечена положительная динамика в состоянии больной, улучшилась речь, наросла сила скелетных мышц, в мышцах лица, увеличился объем движений глазных яблок, уменьшился птоз. Больная была консультирована торакальным хирургом. Анализируя анамнез заболевания, результаты инструментальных исследований, наличие образования в правом легком и генерализованной МА было сделано предположение об атипично расположенной тимоме. После компенсации миастенических проявлений больной рекомендовано оперативное лечение.

07.10.10 пациентка была госпитализирована в Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова для хирургического лечения. При поступлении предъявляла жалобы на выраженную мышечную слабость в конечностях, больше в нижних, одышку при физической нагрузке, утомляемость. При осмотре общее состояние больной средней тяжести. Кожные покровы обычной окраски, лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, с жестким оттенком, проводится во все отде-

лы, хрипов нет. ЧДД — 16 в минуту. Область сердца не изменена, аускультативно тоны приглушены, ритмичные. ЧСС 78 в минуту. АД 130/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Отеков нет. Общий анализ крови, мочи, коагулограмма, биохимический анализ крови — без патологии. В неврологическом статусе слабость краниобульбарной мускулатуры, слабость в мышцах конечностей, больше в нижних, положительный синдром патологической мышечной утомляемости. КТ органов грудной клетки в правом кардиодиафрагмальном углу определяется опухоль неопределенной формы размерами 92×78×85 мм. Структура однородна со средним денситометрическим показателем 37 ед. Н. Опухоль имеет экспансивный тип роста.

После получения информированного согласия больной 07.10.10 проведена правосторонняя торакотомия, атипичная резекция средней доли легкого. При ревизии плевральная полость свободна от спаек. В правом кардиодиафрагмальном углу определяется опухоль в капсуле, исходящая из средней доли правого легкого, с бугристой поверхностью, каменистой плотности размерами 94×80×45 мм. Опухоль подрастает к медиастинальной плевре. Лимфатические узлы средостения и корня легкого не увеличены. Гистологическое исследование: неэпителиальная (стромальная) веретеноклеточная опухоль с мультицентрическим характером роста и неуточненным потенциалом злокачественности. Морфологически с учетом локализации и клинической картины не исключена метапластическая тимома с врастанием в легочную паренхиму. Макроскопическое описание: округлое образование размерами 10×8×7 см с прилежащим плоскостным фрагментом легкого 3×4 см (плоскость резекции 71—74) в четкой капсуле. На разрезах представлено студенистой тканью с множественными сливающимися узлами диаметром от 0,5 до 4×2,5 см, серо-розового цвета «мясистого» вида. Микроскопическое описание: в готовых препаратах и препарате, изготовленном с блока, кусочки опухолевой ткани из вытянутых и полигональных клеток, формирующих гемангиоперицитомоподобные структуры. Фибробластоподобные клетки формируют тяжи. Структура опухолевой ткани более свойственна тимоме А типа. Для уточнения диагноза на срезах с парафинового блока проведено иммуногистохимическое исследование с использованием антител к CD1a, CD3, CD5, CD20, CD57, BCL2, виментину, панцитокератину (AE1/AE3), EMA, K67. Опухолевые клетки экспрессируют виментин, панцитокератин, EMA, BCL2, CD20 (очаговая реакция). С остальными маркерами реакции в опухолевых клетках негативные. Единичные CD3+ Е-лимфоциты располагаются дискретно. Заключение: морфоиммуногистохимическая характеристика опухолевой ткани соответствует тимоме А типа.

Больная выписана в удовлетворительном состоянии. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением. При катамнестическом наблюдении состояние больной остается стабильным в течение всего периода после выписки. Сохраняется умеренная слабость в мышцах верхних и нижних конечностей, жевательных мышцах. Постоянно принимает калимин в дозе 480 мг/сут.

В приведенном наблюдении заболевание дебютировало у пациентки в возрасте 69 лет на фоне бессимптомно протекающей внутрилегочной тимомы. Появление первых симптомов МА и предшествующая рентгенологическая, а затем и нейровизуализационная картина неизвестного образования в правом легком дали основание на раннем этапе провести дифференциальный диагноз МА с миастеническим синдромом Ламберта—Итона.

В соответствии с современными представлениями миастенический синдром Ламберта—Итона, как и МА, относится к аутоиммунным заболеваниям, патогенез которых связан с присутствием аутоантител к потенциалзависимым кальциевым каналам пресинаптической мембраны нервно-мышечного соединения [19, 20, 22, 25]. В 70% случаев миастенический синдром Ламберта—Итона развивается на фоне центрального бронхогенного рака легких (мелкоклеточная карцинома), реже — опухолей другой локализации (в том числе тимомы), которые, как полагают, и запускают аутоиммунный процесс. Необходимо отметить, что указанный синдром может задолго предшествовать выявлению опухоли [19].

Клинически миастенический синдром Ламберта—Итона проявляется мышечной слабостью и утомляемостью проксимальных мышц конечностей при относительной сохранности глазодвигательной и бульбарной мускулатуры. Нижние конечности поражаются в большей степени, чем верхние. Мышечная слабость может быть незначительной, а при повторных движениях сила увеличивается в противоположность тому, что наблюдается при МА. Типичные симптомы при миастеническом синдроме Ламберта—Итона: гипо- или арефлексия, а также нарушения со стороны вегетативной нервной системы (сухость во рту, снижение либидо, уменьшение потливости, ортостатическая гипотензия, изменение зрачковых рефлексов); частой жалобой являются парестезии [22].

Дальнейшее прогрессирование заболевания с вовлечением различных групп мышц, развитие миастенического криза, а также эффективность антихолинэстеразных препаратов позволили исключить миастенический синдром Ламберта—Итона и заподозрить у пациентки МА с атипично расположенной тимомой. Проведенное хирургическое вмешательство, гистологическое и патоморфологическое исследование подтвердили диагноз генерализованной МА и наличие внутрилегочной тимомы.

В литературе нами не обнаружено упоминаний о подобном случае. Представленное клиническое наблюдение свидетельствует о важности и необходимости всестороннего диагностического подхода и совместного наблюдения таких пациентов врачами разных специальностей с целью диагностики МА и миастенических синдромов и выбора адекватной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гехт Б.М., Ильина Н.А.* Нервно-мышечные болезни. М: Медицина 1982; 352.
2. *Гехт Б.М., Ланцова В.Б., Сепп Е.К.* Клиническое значение количественного определения антител в сыворотке крови по взаимодействию с фрагментом мышечного ацетилхолинового рецептора у больных миастенией. Журн неврол и психиат 2003; 2: 103: 34—37.
3. *Гехт Б.М., Ланцова В.Б., Сепп Е.К.* Роль антител к ацетилхолиновому рецептору в патогенезе миастении. Неврологический журнал 2003; 8: Приложение №1: 35—37.
4. *Евсеев В.А.* Иммунологические механизмы развития миастении. Иммунология 1980; 3: 25—38.

5. *Жданов Г.Н.* К вопросу о дифференциальной диагностике миастении и миастенического синдрома. Общие и частные вопросы медицины. Тверь 2010; 36—40.
6. *Жданов Г.Н.* Необычное сочетание миастении с эссенциальной тромбоцитемией. Материалы II Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с VI Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XVIII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». Тюмень 2011; 136—137.
7. *Жулев Н.М., Кери А., Полякова Л.А. и др.* Диагностика и лечение миастении. Материалы IX Всероссийского съезда неврологов. Ярославль 2006; 104.
8. *Кветной И.М., Ярилин А.А., Полякова В.О., Князькин И.В.* Нейроиммуноэндокринология тимуса. СПБ: Изд-во ДЕАН 2005; 160.
9. *Кемелева З.* Вилочковая железа. М: Медицина 1984; 256.
10. *Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.И., Сепиашвили Р.И.* Нейроиммунопатология. Руководство. М 2003; 438.
11. *Кузин М.И., Шкроб О.С., Голубков В.А., Ипполитов И.Х., Шагал Д.И.* Опухоли вилочковой железы с миастеническим синдромом. Вестн хир 1983; 4: 11—15.
12. *Кузин М.И., Гехт Б.М.* Миастения. М: Медицина 1996; 224.
13. *Ланцова В.Б., Сепп Е.К.* Иммунобиохимические особенности IgG антител при миастении. Журн эксперим биол и мед 2002; 6: 678—680.
14. *Лобзин В.С.* Миастения. Л: Медицина1960; 155.
15. *Лобзин В.С., Сайкова Л.А., Полякова Л.А.* Диагностика и лечение миастении. Л: Медицина 1984; 19.
16. *Неретин В.Я., Котов С.В., Гехт Б.М. и др.* Антитела к рецепторам ацетилхолина при миастении. Журн неврол и психиат 2002; 102: 3: 51.
17. *Санадзе А.Г.* Электрофизиологические особенности нарушений нервно-мышечной передачи у больных с различными клиническими формами патологии синаптического аппарата мышцы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2001; 48.
18. *Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Ланцова В.Б., Сепп Е.К., Давыдова Т.В., Щербакова Н.И.* Клинические, электрофизиологические и иммунологические особенности миастении пожилого возраста и миастении в сочетании с тимомой. Патогенез 2003; 1: 2: 62—66.
19. *Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Карганов М.Ю., Щербакова Н.И.* Миастенический синдром Ламберта—Итона. Журн неврол и психиат 2006; 106: 3: 10—14.
20. *Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Щербакова Н.И., Карганов М.Ю.* Антитела к потенциалзависимым кальциевым каналам типа P/Q в сыворотке крови больных с миастеническим синдромом Ламберта—Итона. Патогенез 2006; 4: 1: 65.
21. *Сепп Е.К., Ланцова В.Б.* Миастения. Клиника, диагностика, лечение и патофизиологические механизмы. М: ООО «Теллер» 2002; 65.
22. *Сиднев Д.В., Карганов М.Ю., Щербакова Н.И., Алчинова И.Б., Санадзе А.Г.* Антитела к ацетилхолиновому рецептору у больных с различными клиническими формами миастении и миастеническим синдромом Ламберта—Итона. Журн неврол и психиат 2006; 106: 1: 53—55.
23. *Сидорова О.П., Неретин В.Я., Котов С.В., Гехт Б.М., Агафонов Б.В., Лохмюллер Г., Абих А., Сепп Е.К., Щербакова Н.И., Калиненковой С.Г.* Антитела к рецепторам ацетилхолина у больных миастенией. Тезисы докладов 8-го Всероссийского съезда неврологов. Казань 2001; 343—344.
24. *Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С., Галил-Оглы Г.А., Зайратьянц О.В.* Болезни вилочковой железы. М: Триада-Х 1998; 232.
25. *Lang B., Newsom-Davis J.* Immunopathology of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Springer Seminars in Immunopathology 1995; 17: 3—15.