

РЕДКОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ
НЕЙРОТУБЕРКУЛЕЗА НА ФОНЕ СПИДА

Дроздов А.А.¹, Черемисин В.М.^{1,2}, Камышанская И.Г.^{1,2}, Яковлев А.А.^{1,4},
Мусатов В.Б.^{1,4}, Федуняк И.П.^{3,4}, Артемьева М.Н.⁴

Цель исследования. Демонстрация и описание редкой формы течения нейротуберкулеза.

Материалы и методы. Приведены данные литературы, а также наблюдение из собственной клинической практики. В работе использовался сверхвысокопольный магнитно-резонансный томограф 1,5 Тл, а также данные лабораторных, микробиологических, рентгеновских исследований и результаты посмертной аутопсии.

Результаты. Описаны возможности МРТ в дифференциальной диагностики поражений ЦНС у пациента с туберкулезом и СПИДом. Диагноз верифицировали при посмертном гистологическом исследовании.

Выводы. Туберкулез является инфекционным заболеванием с большой вариабельностью течения. Данные магнитно-резонансной томографии позволяют внести ясность в характер, а в ряде случаев и этиологию поражений ЦНС, оценивать динамику состояния и корректировать назначенную терапию.

Ключевые слова: нейротуберкулез, туберкулема, СПИД, МРТ, нейрорадиология.

Контактный автор: Дроздов А.А., e-mail: a_a_drozdov@mail.ru

Для цитирования: Дроздов А.А., Черемисин В. М. , Камышанская И.Г., Яковлев А.А., Мусатов В.Б., Федуняк И.П., Артемьева М.Н. Случай из практики: редкое проявление нейротуберкулеза на фоне СПИДа. REJR 2018; 8(2):226-233. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-2-226-233.

Статья получена: 21.03.2018 Статья принята: 06.05.2018

RARE FORM OF NEUROTUBERCULOSIS IN A PATIENT WITH AIDS

Drozdov A.A.¹, Cheremisin V.M.^{1,2}, Kamishanskaya I.G.^{1,2}, Yakovlev A.A.^{1,4},
Musatov V. B.^{1,4}, Fedunyak I. P.^{3,4}, Artem'eva M.N.⁴

Purpose. To present and describe the rare case of neurotuberculosis.

Materials and methods. Literature review and a case report from personal clinical experience are presented. The workup included magnetic resonance imaging by 1.5 T scanner, laboratory data, microbiological, X-ray and postmortem autopsy studies.

Results. The magnetic resonance imaging capabilities in the differential diagnosis for this clinical case of the patient with tuberculosis and AIDS are presented. The final diagnosis was verified by postmortem histological study.

Conclusion. Tuberculosis is an infectious disease with a wide variety of presentations. Magnetic resonance imaging allows to clarify the type of brain lesions and sometimes to identify the exact etiology of the process, to assess the dynamics of the process and to modify the treatment.

Keywords: neurotuberculosis, tuberculoma, AIDS, MRI, neuroradiology.

Corresponding author: Drozdov A.A. email: a_a_drozdov@mail.ru

For citation: Drozdov A.A. , Cheremisin V.M., Kamishanskaya I.G., Yakovlev A.A., Mu-

1 - Санкт-Петербургский
государственный
университет
2 - Городская
Мариинская больница,
Российская Федерация
3 - Северо-Западный
государственный
медицинский
университет имени И. И.
Мечникова,
4 - Городская
клиническая
инфекционная больница
№ 30 имени С. П.
Боткина,
Санкт-Петербург, Россия

1 - St. Petersburg State
University.
2 - St. Petersburg
Mariinsky Hospital.
3 - I. I. Mechnikov
North-Western State
Medical University.
4 - S. P. Botkin Clinical
Infectious Disease Hospi-
tal.
St. Petersburg, Russia.

Received: 21.03.2018 Accepted: 06.05.2018

Вероятность заболевания туберкулезом является многофакторным событием, на который влияет целый ряд разнообразных особенностей жизни индивидуума, таких как эндемичность района проживания в отношении туберкулеза, наличие контактов с выделителями микобактерий, ряд генетических особенностей, особенности питания, поведения, наличие сопутствующих заболеваний и пр. При этом особым фактором риска заболевания туберкулезом является ВИЧ-инфекция. Вероятность развития туберкулезной инфекции повышается сразу после сероконверсии и удваивается в сравнении с ВИЧ-отрицательными пациентами уже через год после инфицирования ВИЧ [1]. По мере прогрессирования ВИЧ и угнетения иммунной системы индивидуума растет и уязвимость организма в отношении микобактерий туберкулеза. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), вероятность развития активного туберкулеза у человека с ВИЧ в среднем выше в 26–31 раз в сравнении с ВИЧ-отрицательными [2].

Кроме того, положительный ВИЧ-статус повышает вероятность внелегочного течения туберкулеза и, в том числе, поражения нервной системы. Так в одном из исследований проведенном на территории США доля ВИЧ-положительных пациентов с внелегочным течением туберкулеза достигала 36%, в то время как доля ВИЧ-отрицательных составила 11,9% [3]. Наиболее распространенные поражения головного мозга у пациентов со СПИДом были представлены еще в 1995 году и стали результатом шестилетнего периода сбора материала. Представленные формы включали следующие радиологические признаки: накопление контрастного вещества цистернами/менингеальными оболочками (при туберкулезном менингите), гидроцефалию, паренхиматозные изменения, накапливающие контрастное вещество (туберкулемы, абсцессы), участки ишемии [4]. В дальнейшем библиотека случаев была дополнена другими публикациями. Например, в статье коллег из Индии кроме указанных форм были представлены МР-проявления туберкулезного васкулита, атипичные туберкулемы, примеры поражений спинного мозга [5]. В другой работе были представлены редкие случаи туберкулезной деструкции стенок черепа с распространением патологического процесса в эпидуральное пространство [6]. Однако, несмотря на большое разнообразие опубликованных в литературе форм нейроту-

беркулеза, ниже мы приводим редкое клиническое наблюдение, которое не встречалось у других авторов.

Клиническое наблюдение.

Пациент К., мужчина 31 года, поступил в клинику-инфекционную больницу №30 им С.П. Боткина в мае 2016 года. Был доставлен службой скорой помощи с предварительным диагнозом «ОРВИ» и жалобами на слабость, головную боль, озноб, подъемы температуры до 39°C. Сопутствующим заболеванием являлся хронический вирусный гепатит С (неактивная фаза). Согласно сопроводительной выписке из другого лечебного учреждения, шесть месяцев назад пациент был госпитализирован и получал лечение по поводу ОНМК в бассейне левой средней мозговой артерии, которое было подтверждено по данным МРТ. Была описана зона ОНМК по ишемическому типу, в области левого лентиккулярного ядра, размерами 10x17 мм.

В ходе текущей госпитализации было выполнено рентгенологическое исследование органов грудной клетки, заключение: диффузные инфильтративные изменения в легких с двух сторон (пневмоцистная пневмония?). На этом фоне нельзя исключить очаговые изменения. Малый двусторонний гидроторакс. При проведении анализа мокроты на В.К. были выявлены кислотоустойчивые микобактерии, в результате чего пациенту был поставлен диагноз туберкулез, была назначена противотуберкулезная терапия. Диагностическая люмбальная пункция выявила лимфоцитарный цитоз 28 кл/мкл, повышение уровня белка до ~0,9 г/л, снижение уровня глюкозы до 1,22 ммоль/л, снижение уровня ионов хлора до 112,4 ммоль/л. При окрасе ликвора патогенные микроорганизмы выявлены не были. Также пациенту проведено тестирование на ВИЧ-инфекцию, которое подтвердило предполагаемый положительный статус пациента с уровнем CD4+ клеток 172 кл/мкл и вирусной нагрузкой > 100 000 копий/мл.

Пациент был направлен на МРТ головного мозга. Контрастное вещество не вводилось, так как пациент прервал исследование из-за ухудшения самочувствия (рис. 1, 2). По данным МРТ в полушариях головного мозга с двух сторон в бассейнах средних мозговых и левой передней мозговой артерий выявлены глиозные участки измененного сигнала, клиновидной формы, обращенные основанием в сторону кортикальных отделов, с признаками ламинарного некроза. На этом фоне в левой теменно-височной обла-

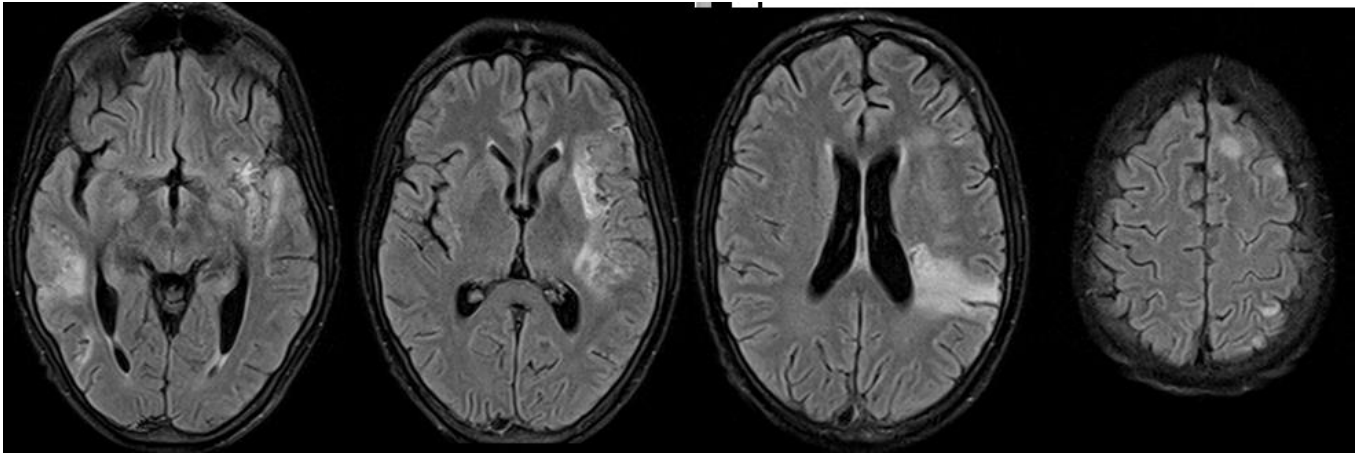


Рис. 1 (Fig. 1)

Рис. 1. МРТ головного мозга, аксиальные реконструкции, T2 FLAIR ВИ на различных уровнях.

В полушария головного мозга с двух сторон в бассейнах средних мозговых и левой передней мозговой артерий выявлены участки повышенного сигнала типичные для постинсультных изменений.

Fig. 1. Brain MRI, axial T2 FLAIR weighted images at different levels

Bilaterally in brain hemispheres at the territories of blood supply by both middle cerebral arteries and left anterior cerebral artery areas of a hyperintense signal are present that are typical for postischemic changes.

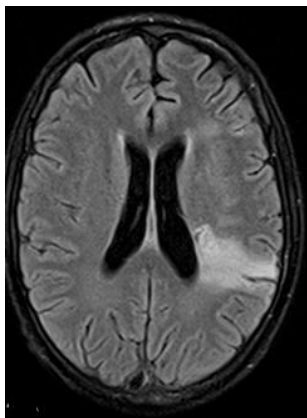


Рис. 2 а (Fig. 2 а)

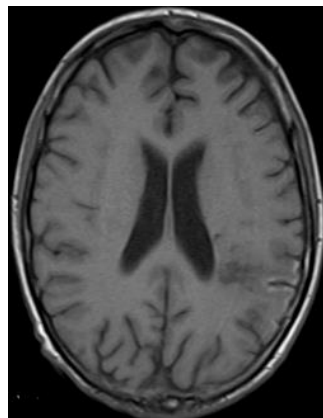


Рис. 2 б (Fig. 2 б)

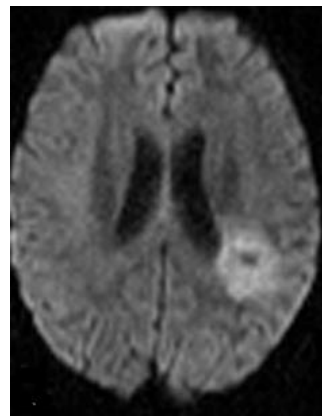


Рис. 2 в (Fig. 2 с)

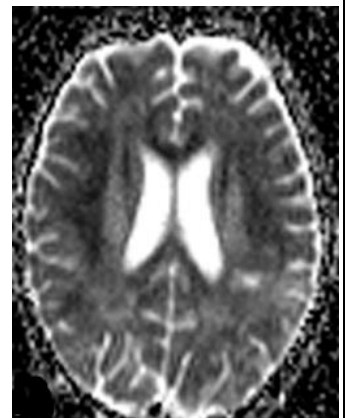


Рис. 2 г (Fig. 2 д)

Рис. 2. МРТ головного мозга, аксиальные реконструкции T2 FLAIR (а), T1 (б), DWI b 1000 (в) ВИ, ИКД (г).

В левой теменно-височной области на фоне постинсультных изменений в виде участков глиоза гиперинтенсивного на T2 FLAIR (А), зон кистозной трансформации, которые гипоинтенсивны на T1 ВИ (В), с признаками кортикального некроза на T1ВИ (В) определяется область подострой ишемии в виде повышенного сигнала на DWI b 1000, без снижения сигнала по данным ИКД (за счет эффекта псевдонормализации).

Fig. 2. Brain MRI, axial T2 FLAIR (a), T1 (b), DWI b 1000 (c) weighted images, ADC (d).

In the left temporal and parietal lobes there are postischemic areas: gliotic changes that are hyperintense on T2 FLAIR (A), cystic changes that are hypointense on T1WI (B), with signs of cortical necrosis at T1WI (B). Superimposed on postischemic changes there is an area of subacute ischemia with increased signal at DWI b 1000 without decreased signal at ADC (due to the effect of pseudonormalisation)

сти была выявлена зона с повышенным сигналом на DWI (b 1000) без снижения сигнала на ИКД картах – признаки ОНМК в подострой стадии. Полученные данные значительно отличались от описания МРТ из другого учреждения при госпитализации 6 месяцев назад, когда была впервые выявлена зона ОНМК. С учетом того, что ишемические изменения локализовались в различных артериальных бассейнах, было сформулировано предположение об эмболическом характере процесса. Спустя день после МРТ были получены результаты посева ликвора на жидкие среды, при этом выделена культура микобактерий туберкулеза. С учетом данных люмбарной пункции был поставлен диагноз туберкулезный менингит. Эхокардиография не выявила признаков эндокардита, а неоднократные посева крови не выявили патогенной микрофлоры. В итоге ишемические изменения головного мозга были ассоциированы с предполагаемым туберкулезным васкулитом.

Пациент получал четырехкомпонентную противотуберкулезную терапию, подобранную с учетом чувствительности микобактерий к лекарственным препаратам. В ходе госпитализации отмечены нарушения режима: пациент покидал лечебное учреждение на несколько дней и возвращался при сопровождении родственников; в дни отсутствия пациент не принимал назначенную терапию. Спустя 2,5 месяца после начала противотуберкулезной терапии динамика лечения по рентгенологической картине органов грудной клетки и клиническому состоя-

нию была оценена как положительная и медицинская комиссия приняла решения о начале антиретровирусной терапии (АРВТ). Спустя еще месяц после приема антриретровирусной и противотуберкулезной терапии клиническое состояние пациента улучшилось и он самовольно покинул лечебное учреждение.

Спустя 2 недели отсутствия в лечебном учреждении и нарушения приема назначенной терапии пациент был доставлен в НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе с диагнозом «отек мозга» на фоне приема алкоголя. После того как неотложное состояние было купировано, пациент был переведен обратно в КИБ №30 им С.П. Боткина. Спустя 2 дня после перевода у пациента случился судорожный припадок в связи с чем он был направлен на МРТ головного мозга. Временной промежуток между двумя МР-исследованиями составил 3 месяца. В сравнении с предыдущим МР-исследованием определялись новые участки глиоза постischemического характера (рис. 3). После внутривенного введения контрастного вещества было выявлено его накопление периваскулярно средним мозговым артериям (больше слева), по данным времяпротетной ангиографии (ТОФ) определялось выраженное снижение интенсивности тока крови по левой средней мозговой артерии в сравнении с противоположной стороной, также были выявлены множественные участки сужений и расширений просвета сосуда (рис. 4). Полученные данные согласовывались с клиническим диагнозом туберкулезного васкулита. Помимо это-

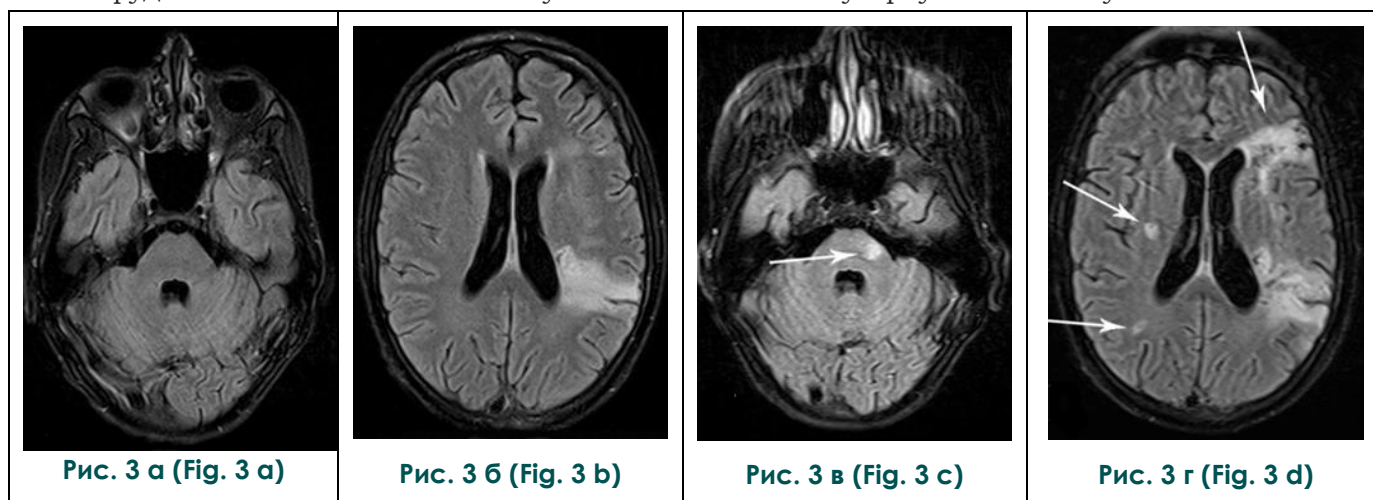


Рис. 3. МРТ исследования с разницей во времени в три месяца. Все изображения T2 FLAIR, аксиальные реконструкции.

а, б - получены при МР-исследовании вскоре после первичного поступления в КИБ №30. Изображения в, г - получены при контрольном МР-исследовании, выполненном приблизительно на 3 месяца позже. Стрелками отмечены постischemические изменения, которые отсутствовали при предыдущем исследовании.

Fig. 3. MRI studies comparison with second study performed 3 months after the first one.

All images are axial T2 FLAIR at different levels. a, b - achieved soon after the admission to infectious disease hospital №30. Images c,d - achieved during the follow up MRI. Arrows indicate postischemic lesions that have not been present at the previous study.

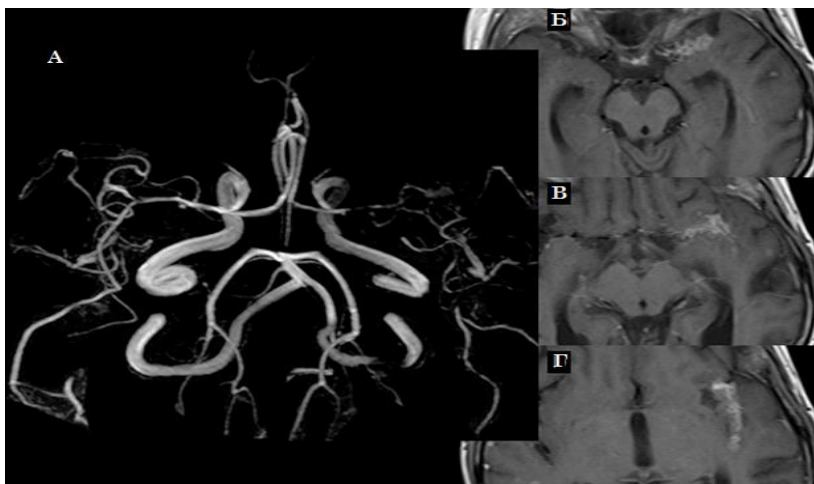


Рис. 4 (Fig. 4)

Рис. 4. МРТ головного мозга. а – 3D реконструкция данных времяпролетной ангиографии. б, в, г – постконтрастные T1 ВИ, аксиальные реконструкции на разных уровнях.

На 3D реконструкции данных времяпролетной ангиографии обращает на себя асимметрия сигнала от тока крови по средним мозговым артериям с 2х сторон. На постконтрастных T1ВИ определяется накопление контрастного вещества периваскулярно левой средней мозговой артерии.

Fig. 4. Brain MRI. ф – time of flight (TOF) angiography 3D reconstruction. b, c, d - axial postcontrast T1 weighted images at different levels.

At TOF 3D reconstruction there is an asymmetry of signal from middle arteries blood flow. At postcontrast axial T1 weighted images contrast enhancement is present perivascular to the left middle cerebral artery.

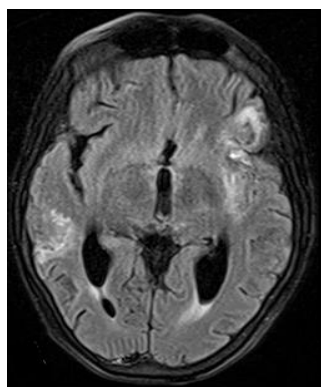


Рис. 5 а (Fig. 5 а)

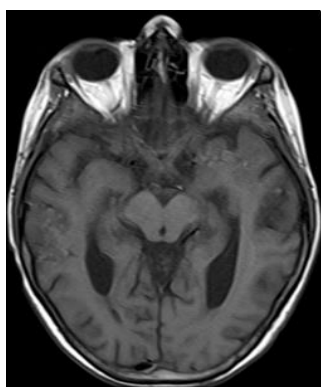


Рис. 5 б (Fig. 5 б)

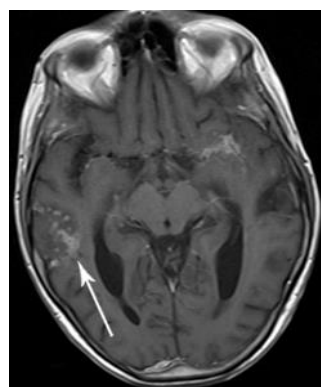


Рис. 5 в (Fig. 5 с)

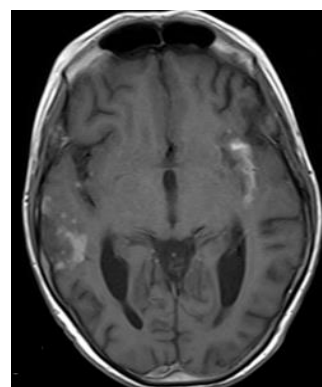


Рис. 5 г (Fig. 5 д)

Рис. 5. МРТ головного мозга, аксиальные реконструкции.

а – T2 FLAIR, б – T1 ВИ, в – постконтрастные T1-ВИ полученные сразу после введения контрастного вещества (КВ), г – отсроченные постконтрастные T1-ВИ, полученные через 35 минут после введения КВ. В правой височной доле на фоне участков повышенного МР-сигнала на T2 FLAIR (а), после введения контрастного вещества (в) дифференцируются множественные, дополнительные структуры диаметром до 5 мм, с кольцевидным типом накопления (отмечены стрелкой). На отсроченных на 35 минут постконтрастных изображениях (д) эти патологические структуры контрастируются равномерно.

Fig. 5. Brain MRI, axial images.

а – T2 FLAIR, б – T1 WI, с – postcontrast T1 WI acquired immediately after contrast injection, d – postcontrast T1 WI acquired 35 min after contrast injection. In the right temporal lobe at the area of increased signal at T2 FLAIR images after contrast injection additional multiple pathological structures are clearly differentiated (c, arrow). These structures are up to 5mm in diameter and demonstrate ring shaped enhancement on images acquired immediately after contrast injection (c) and enhance homogeneously on postcontrast images acquired 35 min after contrast injection. .

го, определялось накопление контрастного вещества кортикальным слоем височных областей с двух сторон, в отделах соответствующим ранее описанным ишемическим изменениям. При этом в правой височной доле на поверхности коркового вещества определялись множественные, кучно расположенные патологические структуры, диаметром до 5 мм, которые накапливали контрастное вещество в периферических отделах на изображениях, полученных сразу после введения контрастного вещества. На отсроченных постконтрастных изображениях, полученных через 35 минут после введения контрастного вещества, данные структуры были контрастированы равномерно и были расценены как туберкулемы (рис. 5).

Спустя 1 месяц после МР-исследования наступила смерть пациента из-за гиповолемического шока вследствие кишечного кровотечения на фоне эрозивно-язвенного колита туберкулезной или цитомегаловирусной этиологии, печеночной недостаточности вследствие токсического и хронического инфекционного гепатитов, ДВС-синдрома, токсической анемии. Патологоанатомическое исследование подтвердило клинический диагноз туберкулезного васкулита, некротического энцефалита различной степени давности, выявило наличие множественных туберкулем правой височной доли, левой теменно-височной области. Согласно патологоанатоми-

ческому заключению, туберкулемы локализовались на мягких мозговых оболочках с контактным распространением на кортикальный слой. Сопоставление МР-картины с находками при патологоанатомическом вскрытии представлены на рисунке 6, данные гистологического исследования участков изменений в правой височной доле представлены на рисунке 7.

Заключение.

Туберкулез является инфекционным заболеванием с большой вариабельностью течения. Сочетание СПИДа и туберкулеза значительно ухудшает клинический прогноз лечения пациентов, увеличивает вероятность нестандартного течения туберкулезной инфекции. Данный клинический случай интересен со многих точек зрения, однако фокусируя внимание преимущественно на возможностях методов лучевой диагностики следует обратить внимание на сочетание сразу нескольких редких форм нейротуберкулеза, таких как: туберкулезный васкулит, который сопровождался множественными ишемическими изменениями головного мозга различной давности и локализованных в различных бассейнах кровоснабжения мозга, множественные менингеальные туберкулемы, а также туберкулезного менингита. И хотя туберкулезный менингит не является редкой формой нейротуберкулеза, интересны его МР-проявления, а точнее отсутствие характерного

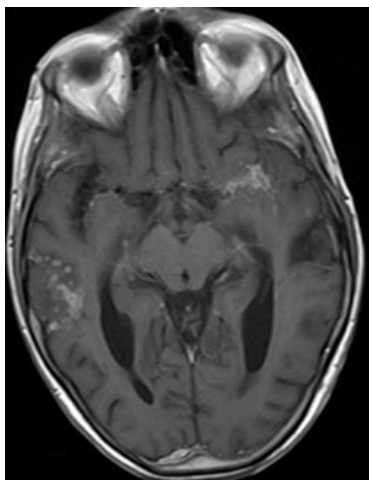


Рис. 6 а (Fig. 6 а)



Рис. 6 б (Fig. 6 б)

Рис. 6. Сопоставление МР-картины с результатами посмертной аутопсии.

а – постконтрастное T1-ВИ в аксиальной проекции, б – фотография выполненная при посмертной аутопсии. В кортикальном отделе правой височной доли множественные мелкие патологические структуры с кольцевидным типом накопления контрастного вещества. При посмертной аутопсии (а) на поверхности кортикального слоя локализуются множественные патологические структуры, которые при микроскопическом исследовании были описаны как туберкулемы.

Fig. 6. Comparison of MR-images with postmortem autopsy data.

а – axial postcontrast T1-WI, б – photography made during the postmortem autopsy. Multiple small ring-enhanced pathological structures are present at the cortical area of the right temporal lobe. Pathological structures spreading to the cortical layer are seen on the photography (b). Based on microscopic histopathologic examinations structures were characterized as tuberculomas.

интенсивного накопления контрастного вещества в области цистерн и менингеальных оболочек в области структур ствола мозга [7]. Более вероятно, отсутствие данного классического паттерна накопления контрастного вещества связано с высокой степенью иммуносупрессии пациента (снижение уровня CD4+ до 35 кл/мкл).

МРТ с контрастным усилением позволяет выявлять специфические поражения головного

мозга у пациентов на фоне СПИДа, которые определяют тактику дальнейшего лечения и поэтому должна широко использоваться при лечении пациентов со СПИДом.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

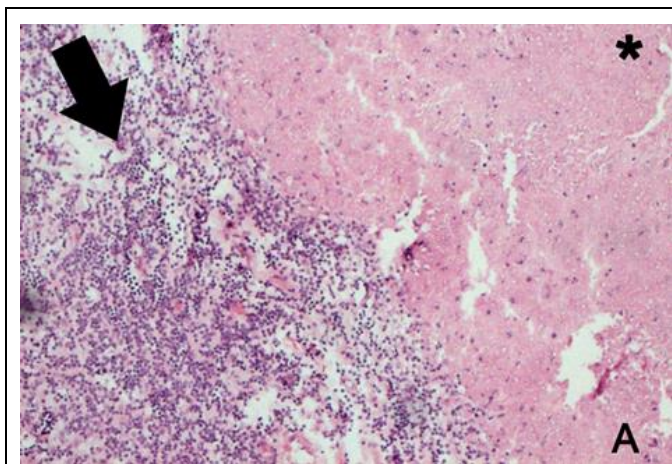


Рис. 7 а (Fig. 7 а)

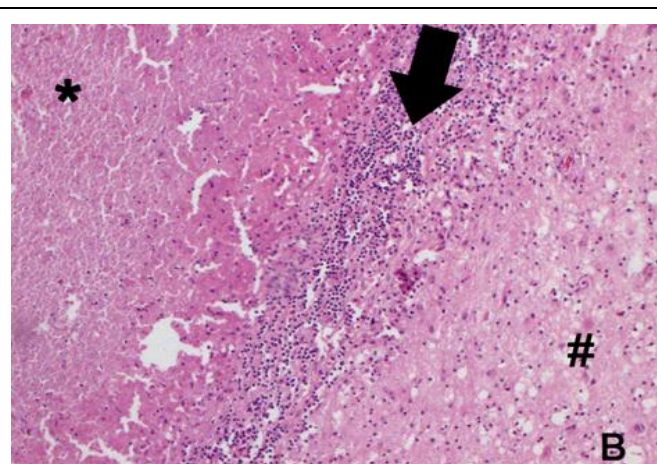


Рис. 7 б (Fig. 7 б)

Рис. 7. Гистологический препарат полученный при посмертной аутопсии.

Дигностический материал взят в области правой височной доли. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 200X. А – туберкулезная гранулема менингеальной оболочки. * - очаг казеозного некроза, стрелкой отмечена лимфоцитарная инфильтрация оболочки. В – туберкулема с контактным распространением на мозговое вещество. * - туберкулезный очаг казеозного некроза, стрелка – перифокальная лимфо-эпителиоидная инфильтрация, # - ткань коркового вещества мозга.

Fig. 7. Histological sample acquired during postmortem biopsy from right temporal lobe.

Hematoxylin and eosin stain, magnification 200X. A – meningeal tuberculoma. * - focus of caseous necrosis, arrow indicates lymphocyte infiltration of the meninges. B – tuberculoma with contact spread to brain tissue. * - tuberculous focus of caseous necrosis, arrow indicates lympho-epithelioid infiltration, # - cortical brain tissue.

Список литературы:

1. Sonnenberg P., Glynn J.R., Fielding K., Murray J., Godfrey-Faussett P., Shearer S. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *The Journal of Infectious Diseases*. 2005; 191 (2): 150-8. DOI: 10.1086/426827
2. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ). 10 фактов о туберкулезе (2010). URL: <http://www.who.int/features/factfiles/tuberculosis/ru/> (дата обращения: 10 марта 2018).
3. Yang Z., Kong Y., Wilson F., Foxman B., Fowler A.H., Marrs C.F., Cave M.D., Bates J.H. Identification of risk factors for extrapulmonary tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2004; 38 (2): 199-205. DOI: 10.1086/380644
4. Whiteman M., Espinoza L., Post M.J., Bell M.D., Falcone S. Central nervous system tuberculosis in HIV-infected patients: clinical and radiographic findings. *American Journal of Neuro-radiology*. 1995; 16 (6): 1319-27.
5. Trivedi R., Saksena S., Gupta R.K. Magnetic resonance imaging in central nervous system tuberculosis. *Indian Journal of Radiology and Imaging*. 2009; 19 (4): 256-65. DOI: 10.4103/0971-3026.57205
6. Raut A.A., Nagar A.M., Muzumdar D., Chawla A.J., Narlawar R.S., Fattepurkar S., Bhatgadde V.L. Imaging Features of Calvarial Tuberculosis: A Study of 42 Cases. *American Journal of Neuroradiology*. 2004; 25 (3): 409-14.
7. Garg R.K., Malhotra H.S., Jain A. Neuroimaging in tuberculous meningitis. *Neurology India*. 2017; 161: 29-34. DOI: 10.1016/j.clineuro.2017.08.006.

References:

1. Sonnenberg P., Glynn J.R., Fielding K., Murray J., Godfrey-Faussett P., Shearer S. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *The Journal of Infectious Diseases*. 2005; 191 (2): 150-8. DOI: 10.1086/426827
2. World Health Organization (WHO). Ten facts about the tuberculosis (2010). Available at: <http://www.who.int/features/factfiles/tuberculosis/ru/> (accessed: 10 March 2018) (in Russian).
3. Yang Z., Kong Y., Wilson F., Foxman B., Fowler A.H., Marrs C.F., Cave M.D., Bates J.H. Identification of risk factors for extrapulmonary tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2004; 38 (2): 199-205. DOI: 10.1086/380644
4. Whiteman M., Espinoza L., Post M.J., Bell M.D., Falcone S. Central nervous system tuberculosis in HIV-infected patients: clinical and radiographic findings. *American Journal of Neuro-radiology*. 1995; 16 (6): 1319-27.
5. Trivedi R., Saksena S., Gupta R.K. Magnetic resonance imaging in central nervous system tuberculosis. *Indian Journal of Radiology and Imaging*. 2009; 19 (4): 256-65. DOI: 10.4103/0971-3026.57205
6. Raut A.A., Nagar A.M., Muzumdar D., Chawla A.J., Narlawar R.S., Fattepurkar S., Bhatgadde V.L. Imaging Features of Calvarial Tuberculosis: A Study of 42 Cases. *American Journal of Neuroradiology*. 2004; 25 (3): 409-14.
7. Garg R.K., Malhotra H.S., Jain A. Neuroimaging in tuberculous meningitis. *Neurology India*. 2017; 161: 29-34. DOI: 10.1016/j.clineuro.2017.08.006.