



СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ РЕДКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПОЛИОРГАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ

Отдел дифференциальной диагностики

Адамовская Е.Н.

Зайцева А.С.



- 53-летняя жительница Москвы госпитализирована в 4 терапевтическое отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» 26.02.2018 г.
- Диагноз при поступлении: АНЦА-ассоциированный системный васкулит с поражением легких и кожи.
- Жалобы на выраженную общую слабость, чувство дискомфорта в груди, высыпания на коже конечностей, повышение температуры до 37-37,2°C.
- Объективно: на коже голеней и бедер множественные папулезные высыпания, шелушащиеся, сливающиеся между собой, возвышаются над кожей, с четкими контурами.



При поступлении



ФГБНУ
«ЦНИИТ»

Анамнез

- Пациентка работала в зоомагазине с 2011 по 2015 гг.
- В августе 2015 г. появилась боль в околопупочной области. Принимала лактофильтрум, активированный уголь.
- Через неделю, после инсоляции, на задней поверхности голеней и внутренней поверхности предплечий появилась сливная папуло-пустулезная сыпь с шелушением.
- Диагноз: нейродермит; монетовидная экзема.
- Принимала кларитин, акридерм, полисорб, циндол.
Улучшение



Анамнез

- В сентябре 2015 г. возобновилась боль в эпигастрине, вновь появилась сыпь.
- ФГДС: недостаточность кардии, поверхностный антральный гастрит, единичный полип желудка, недостаточность привратника.
- В анализе крови повышение IgG к *Yersinia enterocolitica*.
- Принимала ципрофлоксацин в течение 10 дней.
- Сыпь регрессировала, после отмены антибиотиков - появилась вновь.
- В марте-апреле 2016 г. консультирована паразитологом. Исключена паразитарная природа кожных изменений.
- В крови выявлено **повышение уровня IgG к вирусу Эпштейна-Барра**.
- Принимала вермокс, тиосульфат натрия.
- Кожные высыпания регрессировали.

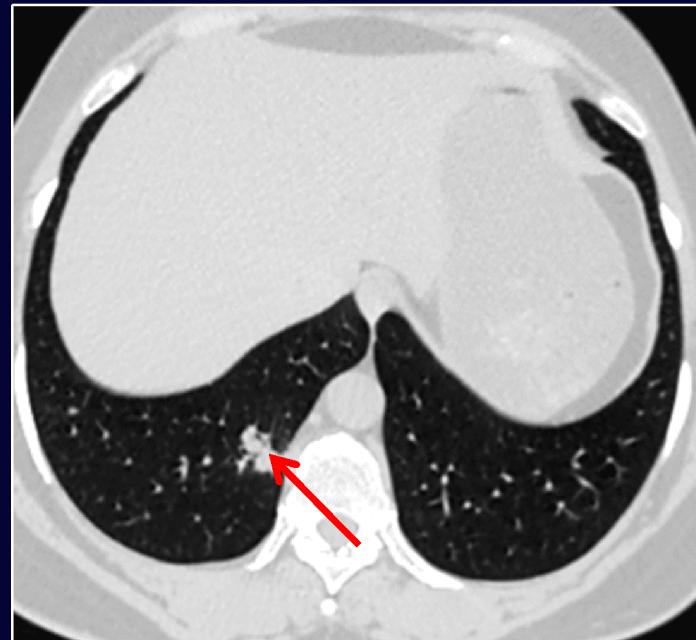
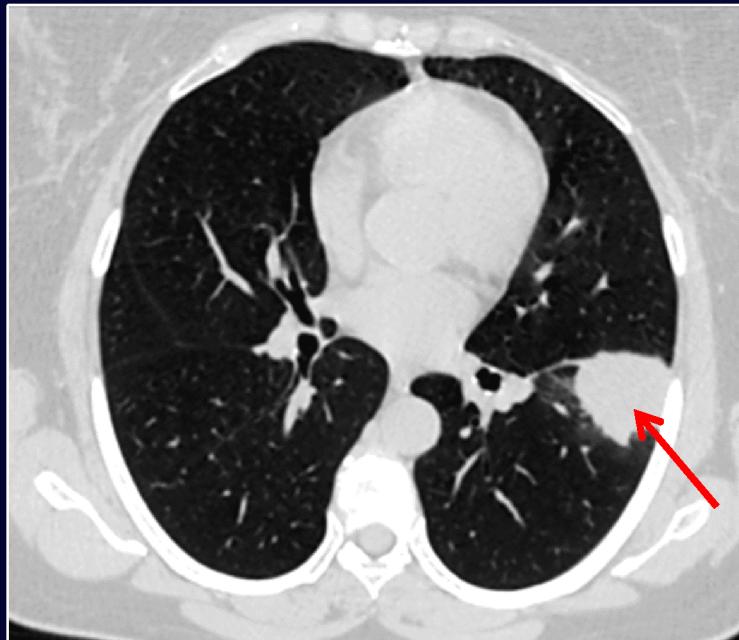


Анамнез

- В марте 2016 г. появился кашель с выделением слизисто-гнойной мокроты, повысилась температура тела до субфебрильных цифр.
- 28.04.2016 г. на КТ ОГК выявлены окружное образование в нижней доле левого легкого и конгломерат крупных очагов в нижней доле справа



КТ ОГК 04.2016 г.



В нижней доле левого легкого образование тканевой плотности $3,8 \times 3,5$ см, прилежащее к утолщенной междолевой щели, окруженное зоной «матового стекла», не имеющее связи с бронхами. В нижней доле правого легкого конгломерат очагов размерами до 1 см каждый, тканевой плотности с нечеткими контурами, признаками сдавления субсегментарной ветви Б10.



В ГКОБ №62

- 12.05.2016 г. выполнена бронхоскопия – очаговые изменения слизистой оболочки верхней 1/3 трахеи, косвенные признаки периферического объемного образования нижней доли левого легкого.
- После бронхоскопии у пациентки повысилась температура до 37,4°C, появилось кровохарканье.
- Консультирована фтизиатром, туберкулез исключен.
- Диагноз: абсцесс левого легкого; киста правого легкого; хронический трахеобронхит.
- Принимала таваник.
- Сыпь регрессировала, сохранялась субфебрильная температура.
- На КТ ОГК 23.05.2016 г. сохранялись ранее выявленные изменения в легких.



В ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого (23.05.2016 г.)

- Бронхоскопия 24.05.2016 г.: в области первого кольца трахеи с переходом на подскладочное пространство полуциркулярный участок гиперемированной, приподнятой над окружающей слизистой с налетом фибрина. Слизистая нижне-зонального бронха гиперемирована, сосудистый рисунок не определяется. Из устьев сегментарных бронхов поступает мутный гноино-слизистый секрет.
- После бронхоскопии, на высоте кашля у пациентки развилось легочное кровотечение из нижней доли левого легкого, наступила асфиксия и остановка дыхания.
- В течение 2 суток пациентка находилась на ИВЛ, проводились санационные бронхоскопии.



- На КТ ОГК 23.05.2016 г. в левом легком сохранялось образование округлой формы, с нервными бугристыми контурами, в толще его определялась полость распада с небольшим количеством жидкого содержимого. В левой плевральной полости появился выпот, толщиной слоя до 12 мм с мелкими пузырьками газа. Справа в S10 периваскулярно сохранялось образование неправильной линейной формы.
- Проводилась терапия антибиотиками широкого спектра, иммуновенином (в/в иммуноглобулин).
- На КТ ОГК 8.06.2016 г. размеры абсцесса уменьшились , в просвете жидкость не определялась.
- Клинический анализ крови в пределах нормы.
- 3 августа 2016 г. торакотомия слева, атипичная резекция S8-9 левого легкого. В операционном материале картина подострого абсцесса легкого.



Анамнез

- › После операции длительно сохранялись малопродуктивный кашель, субфебрильное повышение температуры, слабость, периодически появлялись высыпания на коже.
- › Принимала авелокс, азитромицин с кратковременным эффектом
- › В январе 2017 г. на КТ ОГК выявлены полостное образование в правом легком, расцененное как киста и выпот в правой плевральной полости
- › В клиническом анализе крови СОЭ 41 мм/ч, остальные показатели в норме.



- В январе 2017 г. ВТС резекция нижней доли правого легкого.
- Гистология: фрагменты ткани легкого с наличием гранулем с обширными участками некроза и инфильтратами из лимфоцитов мелкого и более крупного размеров, плазматических клеток и макрофагов, отмечается наличие очагового фиброза. Обнаружены фрагменты лимфатических узлов с сохраненным строением, без опухолевого роста.



Консультация препаратов операционного материала в ФГБУ «НМИЦ гематологии»

- Гистологическая картина подозрительна в отношении лимфоматоидного грануллематоза.
- Проведено ИГХ исследование биоптата легкого: иммунофенотип соответствует хроническому абсцедирующему воспалению.



Консультация гистологических препаратов в ИКБ №2.

- › Фрагменты легкого с участками фибриноидного некроза. Фрагмент полости распада с некротическими массами и созревающей грануляционной тканью. Сосуды с признаками васкулита и некроза. Стенки сосудов утолщены за счет отека, выраженной инфильтрации лимфоцитами и плазмоцитами, а также плазматическими клетками, единичными эозинофилами, нейтрофилами, гистиоцитоподобными клетками.
- › При окраске по Цилю-Нильсену КУБ не найдены.
- › ШИК-реакция и окраска по Грекотту структур гриба не выявила.
- › Морфологическая картина более соответствует системному васкулиту с поражением легкого.



Анамнез

- У пациентки продолжали появляться новые высыпания на коже. Был заподозрен системный васкулит с поражением легких и кожи.
- С 26.06 по 4.07.2017 г. пациентка обследована в НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой.
- В крови: С-РБ 3,1 мг/л, IgG 13,6 мг/л, IgA 2,1 г/л, IgM 0,8 г/л ANCA screen 0,8, pANCA/AT к МРО 1,4, cANCA/AT к PR3 10,2-14,5 (норма до 10,0 Ед/мл).
- Выполнена биопсия кожи, выявлено гранулематозное воспаление.
- Диагноз: некротизирующий саркоидный грануломатоз?

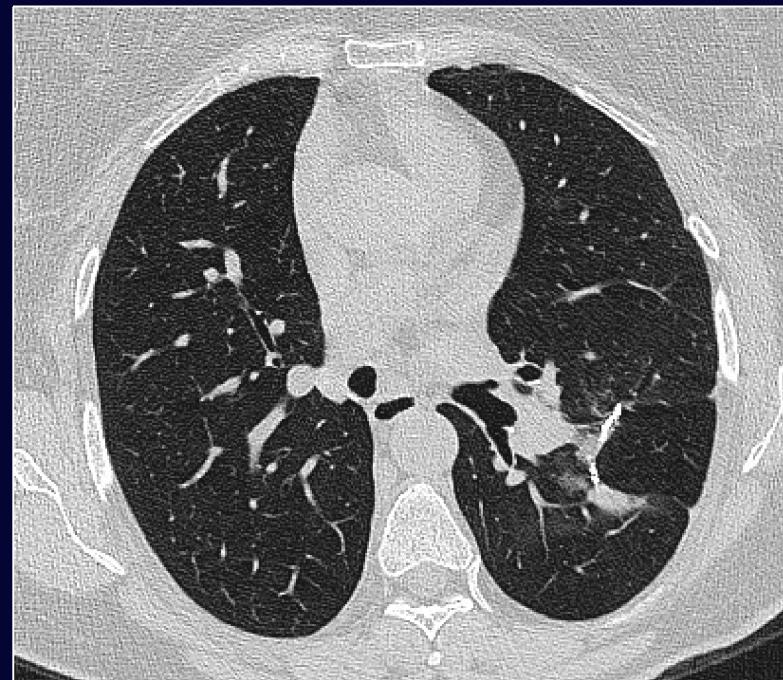
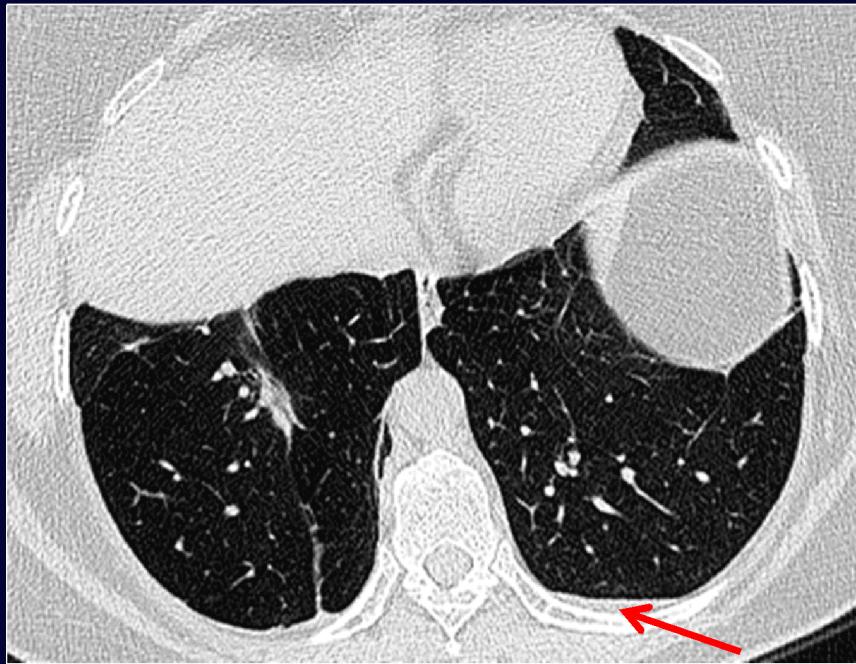


Консультация гистологических препаратов в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина 11.08.2017

- на основании гистологической и ИГХ картины изменений в препаратах легкого сделано заключение:
морфо-иммуногистохимическая картина не противоречит субстрату лимфоматоидного грануломатоза.



КТ ОГК 22.08.2017 г.

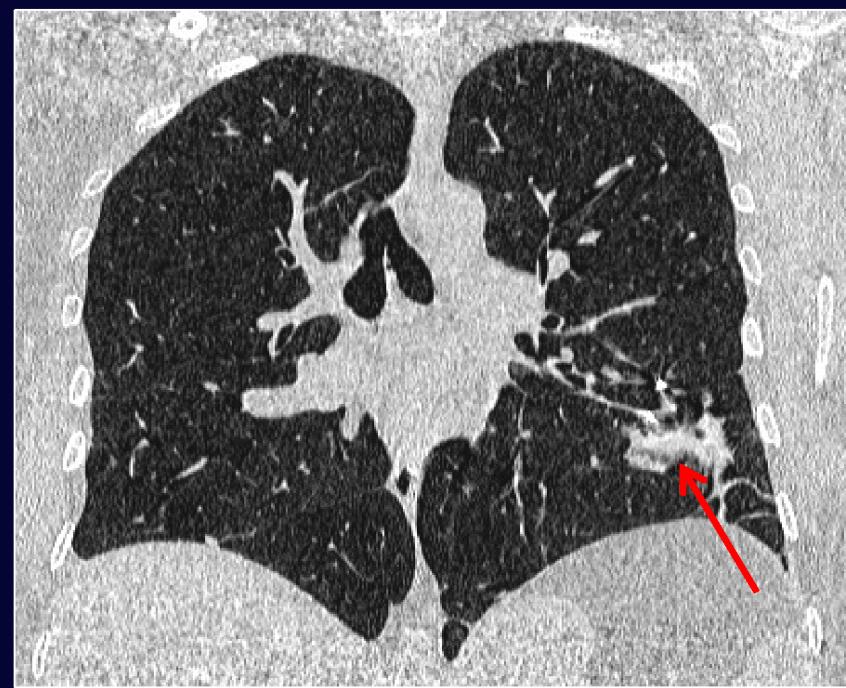
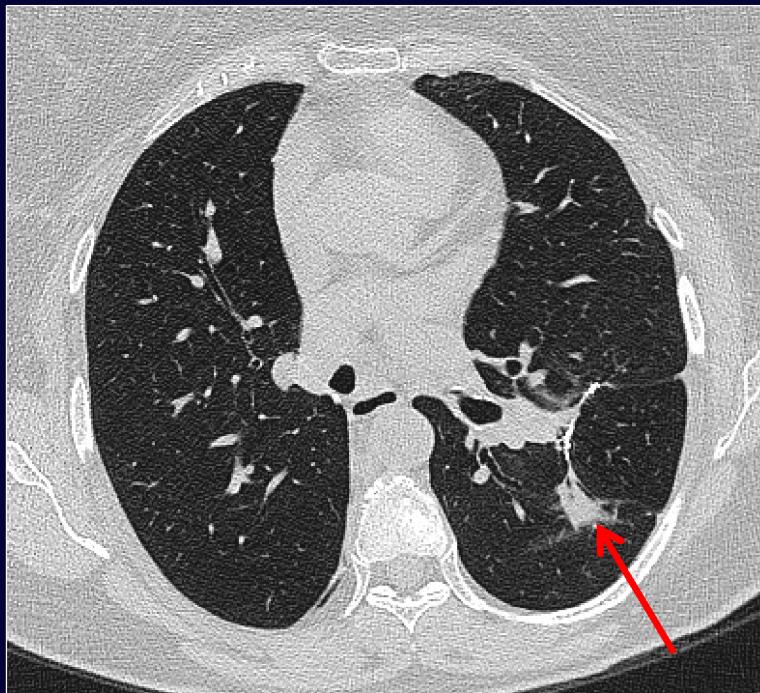


В обоих легких послеоперационные изменения: металлические скрепки на месте резекций, плевродиафрагмальные сращения и облитерация плевральных полостей, осумкованное скопление жидкости вдоль задней поверхности левого легкого. КТ картина изменений на КТ ОГК до операций не противоречит диагнозу лимфоматоидного грануломатоза (И.Е.Тюрин).



ФГБНУ
«ЦНИИМТ»

ПЭТ-КТ ОГК 14.10.2017 г



В октябре 2017 г. на КТ ОГК появились новые узловые образования в левом легком с признаками деструкции в центре. Накопление 18-ДФГ в лёгких отсутствовало.



- Таким образом, после обследования в 8 клиниках с участием ведущих экспертов России, 2 операций на легких, 2 биопсий кожи, 2 бронхоскопий с жизнеугрожающими осложнениями диагноз по-прежнему вызывал сомнения: проявления заболевания не были типичны ни для одной нозологической формы системного васкулита
- 26.02.2018 г. пациентка была госпитализирована в 4 терапевтическое отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» с предварительным диагнозом АНЦА-ассоциированного системного васкулита.



При поступлении в ЦНИИТ (февраль 2018 г.)

- Жалобы на выраженную общую слабость, чувство дискомфорта в груди, высыпания на коже конечностей, повышение температуры до 37-37,2°C.
- Объективно: на коже голеней и бедер множественные папулезные высыпания, шелушащиеся, сливающиеся между собой, возвышаются над кожей, с четкими контурами.
- В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД 20 в мин. Тоны сердца приглушенны, ритмичные. ЧСС 72 в мин. АД 120/80 мм рт. ст.



Обследование в ФГБНУ «ЦНИИТ»

- В крови - лимфоциты 43%, базофилы 2%
- Коагулограмма - тенденция к гиперкоагуляции
- IgG к МБТ 849 мкг/мл (повышенный уровень)
- В мокроте методами ЛЮМ и ПЦР КУМ и ДНК МБТ не обнаружены
- ЭКГ- в пределах вариантов нормы
- ФВД – нарушений вентиляционной способности легких не выявлено
- УЗИ органов брюшной полости - картина умеренной гепатомегалии, диффузных изменений печени и поджелудочной железы, хронического калькулезного холецистита.
- ANCA к PR3 14,7 Ед/мл (норма), ANCA к МРО 0,1 Ед/мл



➤ Заключение патологов ФГБНУ «ЦНИИТ», ФГБУ «НИИ Пульмонологии» ФМБА РФ и ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» было единодушным: гистологические изменения в легких свидетельствуют в пользу системного васкулита, что наряду с повторным выявлением в крови повышенного уровня ANCA к PR3 дало основание подтвердить диагноз АНЦА-ассоциированного системного васкулита с поражением легких и кожи



ЛЕЧЕНИЕ

2.03.2018 г. пациентке начата терапия:

преднизолон по 25 мг в день,

омепразол по 20 мг 2 раза в день,

аспаркам по 1 таб. 3 раза в день,

15.03.2018 г. к терапии был добавлен миофенолата мофетил по 2.0 в день

В условиях проводимой терапии сохранялись слабость, шелущающиеся высыпания на коже.



Повторная консультация гистологических препаратов кожи и легкого в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ

- Морфологическая картина в биоптате кожи характерна для лимфоматоидного грануломатоза.
- Повторное ИГХ исследование: резко преобладает Т-клеточная (CD3+) популяция. В-клетки (CD2+) малочисленны, присутствуют отдельные активированные лимфоидные клетки, плазмоциты CD30+, рассеяны разного размера немногочисленные EBER+ клетки.
- Морфологическая картина и иммунофенотип характеризуют субстрат EBV+В-клеточного лимфопролиферативного заболевания – лимфоматоидного грануломатоза, с вовлечением легких и кожи.

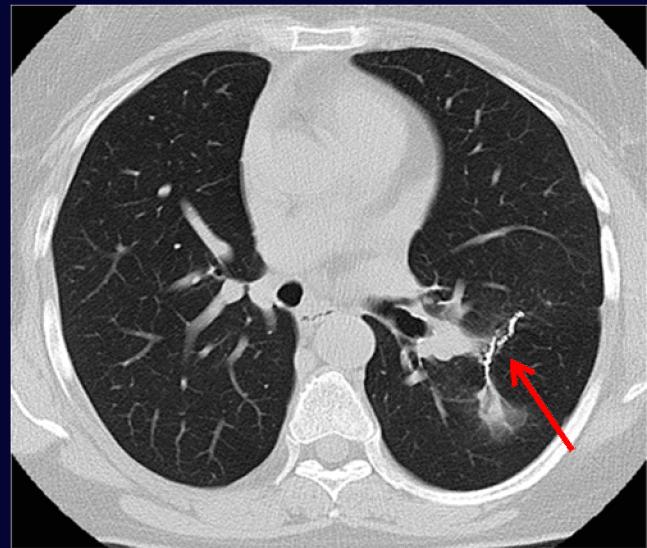


Диагноз был пересмотрен: лимфоматоидный гранулематоз с поражением легких и кожи

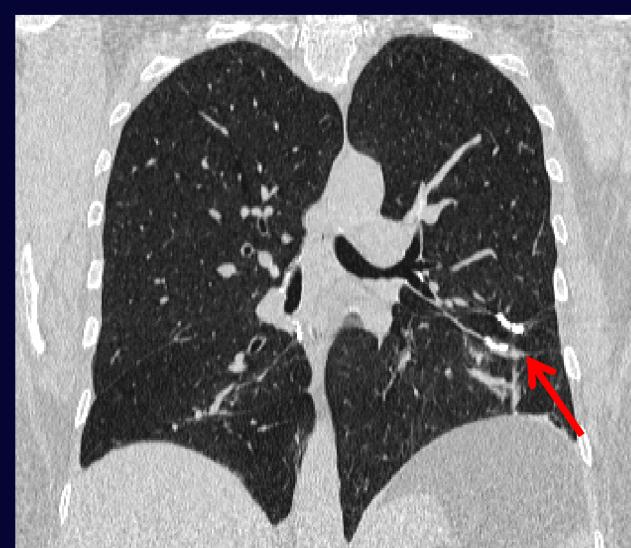
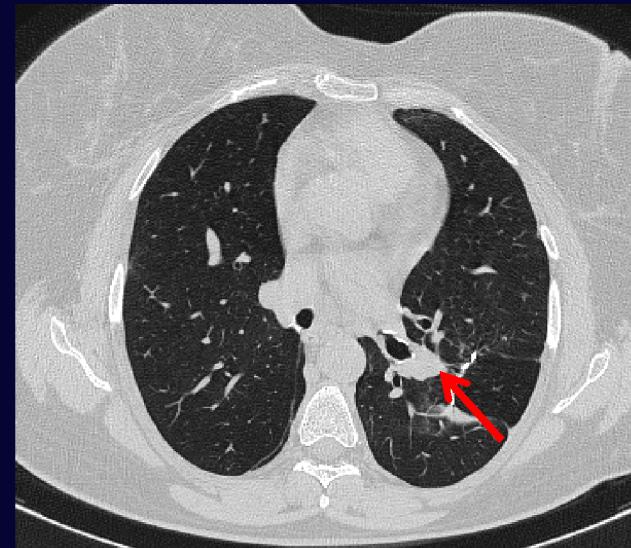
- Терапия преднизолоном была снижена, затем полностью отменена
- Микофенолата мофетил отменен
- После выписки пациентка продолжила обследование в «НМИЦ гематологии» МЗ РФ и “ГНЦ Институт иммунологии” ФМБА России. Выявлено существенное снижение интерферонового статуса.
- Проводится лечение Валтрексом и препаратами интерферона.
- В течение последних 3 месяцев высыпания на коже значительно уменьшились.
- Очередная КТ ОГК назначена на март 2019 г.



28.04.2018 г



27.02.2019 г.



ФГБНУ
«ЦНИИГА»

Лимфоматоидный гранулематоз (ЛГ)

- ЛГ редкое заболевание, относящееся к группе лимфопролиферативных ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барра (ВЭБ).
- ЛГ был впервые описан A.A.Liebow и C.B. Carrington в 1969 г. как лимфоматоидный вариант гранулематоза Вегенера с ограниченными проявлениями
- В 2016 г. ЛГ выделен в классификации лимфопролиферативных заболеваний ВОЗ как самостоятельная нозология
- ЛГ развивается при длительной персистенции ВЭБ в В-лимфоцитах у лиц с предсуществующими нарушениями иммунитета



Лимфоматоидный гранулематоз

- Данные по эпидемиологии отсутствуют, ЛГ встречается у взрослых в возрасте 40-60 лет (у мужчин вдвое чаще, чем у женщин), может наблюдаться и у детей
- ЛГ- очень редкий тип экстранодальной лимфомы с характерной гистологической картиной ангиоцентрических ангиодеструктивных изменений, скоплениями EBV+ В-клеток и большим количеством реактивных Т-лимфоцитов
- ЛГ проявляется узловыми образованиями с участками деструкции в базальных отделах лёгких, поражением кожи и ЦНС, прочие локализации (печень, почки) встречаются редко



Лимфоматоидный гранулематоз

- В зависимости от соотношения крупных атипичных EBV+ В-клеток и Т-клеток ЛГ подразделяют на 3 степени:
 - I – менее 5 EBV+ В-клеток,
 - II – 5-20 EBV+ В-клеток,
 - III – более 20 EBV+ В-клеток в поле зрения.
- Пациентам с I-II ст. ЛГ назначают, препараты а-интеферона, пациентам с ЛГ III ст. показана полихимиотерапия этопозидом, преднизолоном, циклофосфамидом, доксорубицином и ритуксимабом, как при диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме.
- Отсутствие прогрессирования в течение 5 лет наблюдали у 56% пациентов с ЛГ, I-II ст., у 66% пациентов с ЛГ III ст. достигают полной ремиссии после лечения.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ



ФГБНУ
«ЦНИИТ»