© ПОНОМАРЕВ В.В., РАКОТЬ Т.А., 2023

ГИПЕРТРОФИЧЕСКИЙ КОНВЕКСИТАЛЬНЫЙ ПАХИМЕНИНГИТ

В.В. Пономарёв[1], Т.А. Ракоть[2]

[1]Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь
[2]Минская центральная районная клиническая больница, Минская область, Боровляны, Республика Беларусь

Резюме
Представлен клинический разбор пациента с недифференцированным гранулематозным системным васкулитом с преимущественным поражением легких и его осложнением в виде хронического гипертрофического конвекситального пахименингита грибковой (кандидозной) этиологии. Проведен дифференциальный диагноз с гранулематозом с полиангиитом. Приведены современные данные литературы по критериям диагностики и методам лечения этой редкой патологии.

Ключевые слова: системный гранулематозный васкулит; гипертрофический пахименингит.

Для цитирования: Пономарёв В.В., Ракоть Т.А. Гипертрофический конвекситальный пахименингит. *Российский неврологический журнал.* 2023;28(3):55–60. DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-3-55-60
Для корреспонденции: Ракоть Татьяна Александровна, e-mail: Convallarya@mail.ru
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.
Информация об авторах
Пономарёв В.В., e-mail: Convallarya@mail.ru
Ракоть Т.А., e-mail: Convallarya@mail.ru

CLINICAL CASE OF HYPERTROPHIC CONVEXITAL PACHYMENINGITIS

V.V. Ponomarev[1], T.A. Rakot[2]

[1]Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus
[2]Minsk Central District Clinical Hospital, Minsk region, Borovlyany, Republic of Belarus

Abstract
A clinical analysis of a patient with undifferentiated granulomatous systemic vasculitis with a predominant lung lesion and its complication in the form of chronic hypertrophic convexital pachymeningitis of fungal (candidal) etiology is presented. A differential diagnosis with granulomatosis with polyangiitis was carried out. Modern literature data on diagnostic criteria and methods of treatment of this rare pathology are given.

Keywords: systemic granulomatous vasculitis, hypertrophic pachymeningitis

For citation: Ponomarev V.V., Rakot T.A. Clinical case of hypertrophic convexital pachymeningitis. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskiy Zhurnal)*. 2023;28(3):55–60. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-3-55-60
For correspondence: Tatsiana A. Rakots, e-mail: Convallarya@mail.ru
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.
Acknowledgements. The study had no sponsorship.
Information about authors
Ponomarev V.V., e-mail: Convallarya@mail.ru
Rakot T.A., e-mail: Convallarya@mail.ru

Received 08.06.2022
Accepted 16.05.2023

Сокращения: ГБПМ — гипертрофический базальный пахименингит; ГПМ — гипертрофический пахименингит; ТМО — твердая мозговая оболочка; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость.

Введение. Гипертрофический пахименингит (ГПМ) — редкое неврологическое расстройство, которое характеризуется локальным или диффузным утолщением (гипертрофией) твердой мозговой оболочки (ТМО) и очаговыми воспалительными изменениями в головном мозге [1, 2]. В зависимости от локализации патологического процесса в головном мозге выделяют базальную либо конвекситальную формы ГПМ. Заболевание, как правило, встречается у мужчин чаще молодого или среднего возраста. Морфологически ГПМ характеризуется преимущественным воспалением оболочек головного мозга, что приводит к диффузному или локальному их утолщению, особенно ТМО. Типичными морфологическими признаками ГПМ являются фиброз, воспалительная инфильтрация ТМО лимфоцитами Т-хелперами (CD4+) и плазматическими клетками, а также гиалинизация коллагена [3].

Выделяют 5 причин развития ГПМ [4]:

1) длительная внутричерепная гипотензия (спонтанная либо после установки церебральных шунтов);
2) инфекции (болезнь Лайма, сифилис, туберкулез, грибковая инфекция, цистицеркоз, злокачественный наружный некротический отит, вызванный *Pseudomonas aeruginosa*);
3) системные аутоиммунные заболевания (гранулематоз Вегенера, ревматоидный артрит, саркоидоз, оптиконейромиелит, болезнь Бехчета, синдром Шегрена, височный артериит);
4) неоплазии (карциноматоз ТМО; метастазы в кости черепа; нейролимфома; менингиома).
5) идиопатическая гиперплазия ТМО.

Исключительно редко причиной развития гипертрофического базального пахименингита (ГБПМ) является грибковая инфекция. В этих случаях ГБПМ чаще развивается на фоне перенесенных респираторных инфекций у пациентов, ранее имевших очаги воспаления преимущественно в околоносовых пазухах, ухе или орбите либо на фоне длительной иммуносупрессии. По мере роста грибы проникают через гематоэнцефалический барьер, попадают в головной мозг путем локальной инвазии, разрушая ТМО и вызывая ее воспаление, отек и утолщение. Хронический процесс приводит к значительному утолщению ТМО. При этом грибковая инфекция может вызывать остеомиелит прилегающих костей черепа с формированием мягкотканных образований внутри черепа или снаружи, редко сепсис [5, 6].

Патогенез формирования клинических проявлений ГБПМ включает несколько механизмов. Основной из них — компрессионный, связанный с утолщением ТМО, что приводит к сдавлению прилежащих к ней черепных нервов и мозговых сосудов. Менее значимым механизмом развития ГБПМ являются гипертензионный синдром с нарушением ликвороциркуляции между оболочками головного мозга и развитием внутренней либо сообщающейся гидроцефалии, а также общий интоксикационный синдром [7].

Клинические проявления ГБПМ неспецифичны. Наиболее частыми неврологическими симптомами являются головная боль, поражение черепных нервов (как правило, проходящих через верхнюю глазничную щель), нейроофтальмологические расстройства с нарушением зрения и отеком диска зрительного нерва, парезы конечностей, мозжечковые нарушения, простые и сложные фокальные моторные припадки, лихорадка и др. Диагноз ГПМ подтверждают утолщение ТМО или обнаружение мягкотканного объемного образования (например, в области кавернозного синуса) при нейровизуализации (КТ, МРТ) головного мозга, а также результаты биопсии [1–9]. Лечение ГБП должно быть комплексным: этиотропным (антибактериальная, по показаниям антимикотическая терапия); патогенетическим (глюкокортикостероиды) и симптоматическим (анальгетики, седативные или противосудорожные препараты).

Клиническое наблюдение. Пациент З., 72 года, имеет высшее образование, пенсионер (ранее работал директором сервисного центра), обратился в январе 2020 г. с жалобами на нарушение координации движений, речи, зрения при повышении температуры тела свыше 37 °С, неловкость в правой ноге, фокальные моторные эпилептические приступы. С детства часто страдал респираторными заболеваниями. Болен с 2015 г. (с 66 лет), когда без видимой причины появилась субфебрильная температура. Обследован амбулаторно. Проведена КТ легких и средостения — в S3 верхней доли правого легкого субплеврально определялись два крупноузловых образования с четкими неправильно округлыми наружными контурами; меньший из них с участком распада и видимым просветом дренирующего бронха; слева в заднем сегменте верхней доли отмечен единичный мелкий кальцинат; справа в S2 очаговая тень, связанная с сосудистым пучком; трахея без особенностей; сердце, крупные сосуды средостения обычные. Лимфатические узлы средостения не увеличены. Заключение: КТ-картина инфильтративно-деструктивного процесса в обоих легких.

Пациент был направлен на госпитализацию в Минский городской клинический онкологический диспансер. Там была проведена биопсия легочной ткани, результаты гистологического исследования: фрагменты легочной ткани с наличием грубого фиброза с включением очагов некроза; в других участках легочной ткани неспецифическое вялотекущее воспаление с микроабсцедированием. Поставлен диагноз: «Множественные абсцессы правого легкого неясной этиологии».

Для дальнейшего обследования направлен в Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии. Проведена мини-торакотомия справа, выполнена резекция S3 справа. Результаты биопсии: в легочной ткани обширные очаги казеозного некроза с нагноением и формированием полостей; грубый перифокальный фиброз с воспалительной инфильтрацией и грануляционной тканью, абсцессами, гранулемами с некрозом и микроабсцедированием, гигантскими многоядерными клетками типа Пирогова–Лангханса, очаги гнойной пневмонии с абсцедированием и карнификацией; гистологическая картина — в пользу глубокого пневмомикоза, гистоплазмоза легкого. На фоне проводившегося лечения (в том числе назначения больших доз глюкокортикостероидов) состояние пациента ухудшилось: нарушились походка, речь, зрение. Осмотрен неврологом, проведены дважды люмбальные пункции. В первом исследовании цереброспинальная жидкость (ЦСЖ): белок 0,8 г/л, глюкоза 3,0 ммоль/л, цитоз 63 × 10^6 (лимфоциты 76%, нейтрофилы 20%, макрофаги 4%); при повторном анализе ЦСЖ: белок 1,1 г/л, глюкоза 3,0 ммоль/л, цитоз 28 × 10^6 (лимфоциты 23%, нейтрофилы 3%, макрофаги 2%). МРТ головного мозга: МР-картина поражения вещества головного мозга (с наличием абсцессов в затылочных долях с двух сторон), утолщение ТМО на конвексе (рис. 1).

Диагностирован менингоэнцефалит неуточненной этиологии (дифференцировать с системным

васкулитом). Глубокий микоз легких? Состояние после оперативного лечения (резекция S3 справа).

Для дальнейшего лечения направлен в ревматологическое отделение, где на фоне назначения глюкокортикостероидов отмечалась положительная динамика. Был поставлен диагноз: «Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) с поражением ЦНС и легких. Подострый вторичный менингоэнцефалит. Правосторонняя гемианопсия, умеренные координаторные нарушения. Осложненный застойный диск зрительного нерва, развитая стадия».

Наблюдался амбулаторно ревматологом, в 2016–2017 гг. ежемесячно получал циклофосфан внутривенно. При этом отмечалось периодическое ухудшение состояния, в связи с чем назначался метилпреднизолон по схеме пульс-терапии в дозе 1 г/кг массы тела, после чего состояние улучшалось. В 2017 г. при очередном проведении МРТ головного мозга выявлены признаки тромбоза поперечного и сигмовидного синусов, которые клинически не проявлялись. С 2018 г. постоянно принимал медрол (8–16 мг/сут) и азатиоприн. Состояние пациента было компенсированным, стабильным. В январе 2020 г. впервые возникли фокальные моторные припадки и неловкость в правой ноге, и пациент впервые обратился к неврологу.

При осмотре состояние удовлетворительное, обычного питания. Соматический статус

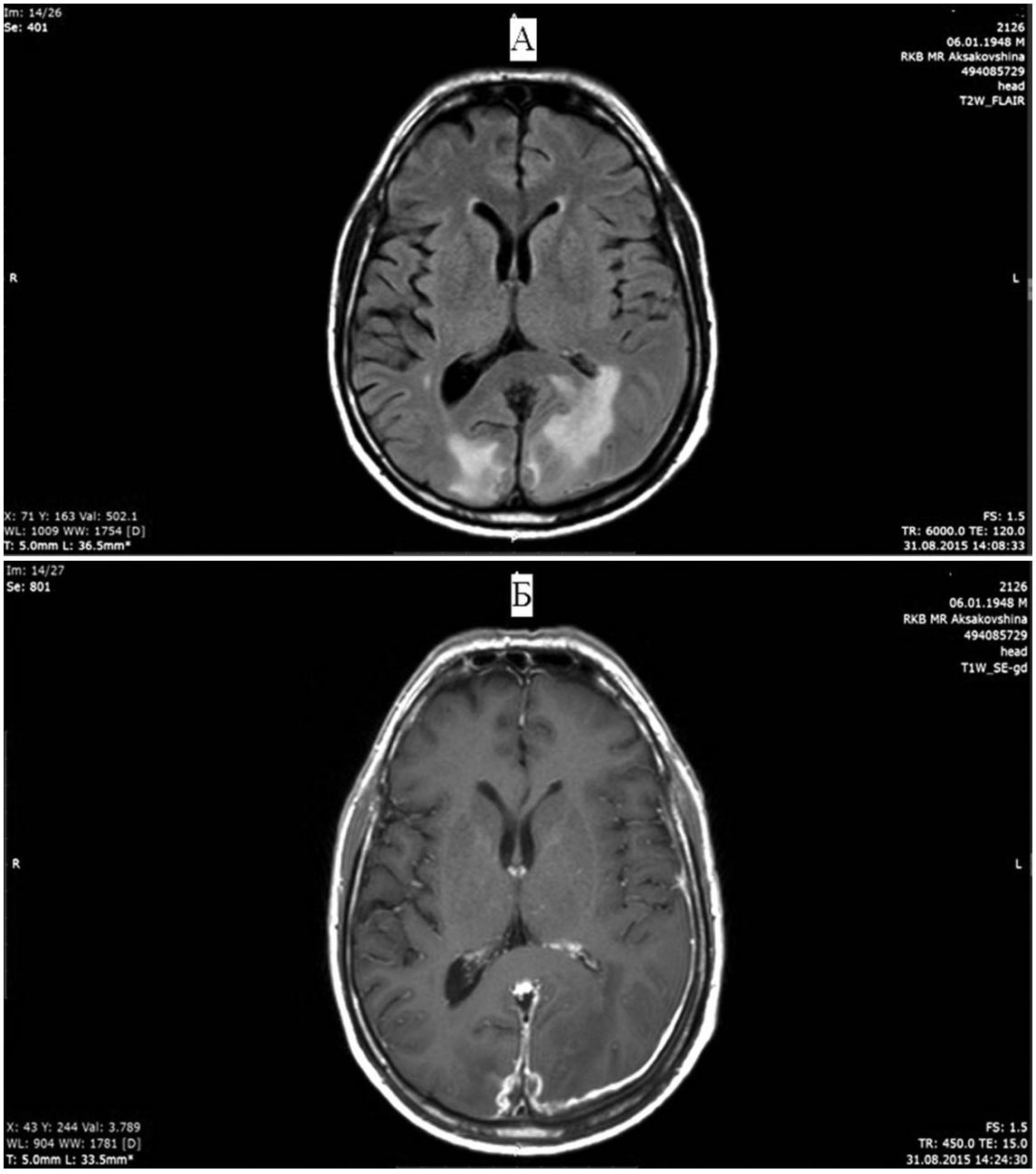

Рис. 1. МРТ головного мозга пациента (2015 г.): А — очаговые изменения в паренхиме затылочных долей с двух сторон; Б — утолщение ТМО на конвексе
Fig. 1. Brain MRI of the patient (2015 year): A — focal changes in the parenchyma of the occipital lobes on both sides; B — thickening of the DM on the convex

компенсирован. *Неврологический статус:* менингиальных знаков нет, сознание не нарушено, явных когнитивных нарушений не выявлено. Зрачки D=S, реакция на свет сохранена. Нистагма, глазодвигательных нарушений нет. Язык по средней линии. Нёбная занавеска подвижна при фонации. Сила в конечностях достаточная. Глубокие рефлексы с рук и ног, высокие D=S. Тонус в конечностях не изменен. Симптом Бабинского положительный справа. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Передвигается самостоятельно. В пробе Ромберга устойчив. Функция тазовых органов не нарушена. Проанализированы результаты ранее проведенных лабораторных исследований (2015–2017 гг.). Общий анализ крови: лейкоциты 13,30 × 10^9, СОЭ 25 мм/ч. Маркеры антифосфолипидного синдрома: IgM к кардиолипину 1,2 GPI, IgG к кардиолипину 2,5 GPI; IgM β_2 к гликопротеину нет; IgG β_2 к гликопротеину 6,3 U/ml (норма). Маркеры аутоиммунных заболеваний: антинуклеарные антитела титр < 31 (титр норма < 40), цитоплазматические антинейтрофильные антитела титр 32,2 (норма < 20). УЗИ щитовидной железы (2015 г.): левая доля 10 × 11 × 35 мм, правая доля 11 × 11 × 34 мм, эхоструктура неоднородная. УЗИ органов брюшной полости: киста в правой почке, гемангиома печени. УЗИ сердца: расширение восходящего отдела аорты, атеросклероз аорты и створок аортального клапана, атеросклеротические изменения коронарных артерий, умеренно выраженный кардиосклероз. Сократительная способность сердца удовлетворительная. Фракция выброса 73%. МРТ головного мозга (2020 г.): отрицательная динамика в виде умеренного увеличения размеров ранее выявляемых зон гиперинтенсивного сигнала в режимах T2W и FLAIR, масс-эффект в теменных и затылочных долях обоих полушарий, утолщение ТМО на конвексе. После внутривенного контрастирования сохраняется более выраженное (по сравнении с предыдущими исследованиями) неоднородное накопление контрастного вещества в области задних отделов теменных и затылочных долей (рис. 2).

Осмотр офтальмолога (2016 г.): правосторонняя гемианопсия, глазное дно: OU ДЗН гиперемированы, границы размыты, артерии сужены, вены расширены. Заключение: осложненный застойный диск зрительного нерва с правосторонней гемианопсией, контуры четкие, артерии склерозированы, вены неравномерного калибра, извиты. Осмотр оториноларинголога (2017 г.): хронический двусторонний верхнечелюстной синусит без кровотечений и некротических изменений слизистой полости носа.

С целью уточнения характера процесса в оболочках головного мозга пациенту в марте 2020 г. проведена биопсия ТМО. Заключение морфолога: фрагменты мелкососудистой фиброзной ткани с наличием множественных замурованных в гиалиноз очагов гранулематозного воспаления со скоплениями в центре лейкоцитов и палочковидных и округлых микроорганизмов (по типу грибов *Candida* и их спор); в воспалительном инфильтрате присутствуют эозинофилы. Морфологическая картина в пользу грибкового поражения.

Нами поставлен диагноз: «Недифференцированный гранулематозный системный васкулит с преимущественным поражением легких. Осложнение: хронический гипертрофический конвекситальный пахименингит грибковой (кандидозной) этиологии. Гипертензионный синдром, частичная гемианопсия справа, редкие фокальные моторные припадки». По рекомендации инфекциониста была уменьшена доза медрола (8 мг в сутки), проведен длительный курс антимикотической терапии. При катамнестическом наблюдении в течение 1,5 года отмечено, что улучшилась координация движений, неловкость в правой ноге не беспокоит, однако периодические повторяются моторные фокальные припадки.

Обсуждение. У пациента, ранее часто болевшего респираторными заболеваниями, подостро развилась клиническая картина системного гранулематозного васкулита с преимущественным поражением легких. Длительное назначение имуносупрессоров (глюкокортикостероидов и цитостатиков) привело к временной стабилизации состояния. Однако, как мы считаем, эта терапия спровоцировала развитие хронического рецидивирующего конвекситального ГПМ грибковой (кандидозной) этиологии. При этом именно топической локализацией патологического процесса в теменных и затылочных долях обоих полушарий и утолщением ТМО можно объяснить имеющуюся у пациента неврологическую симптоматику. Диагноз в данном случае подтвержден не только анализом ЦСЖ (клеточно-белковая диссоциация с преобладанием лимфоцитов) и повторной МРТ головного мозга, но и результатами биопсии ТМО. Последнее позволило рекомендовать этиотропную терапию.

Данные клинических и лабораторных исследований, течение и динамика заболевания у пациента позволили исключить среди причин ГПМ группу неопластических процессов, внутричерепную гипотензию и бактериальную инфекцию. На первых этапах заболевания было заподозрено одно из аутоиммунных заболеваний соединительной ткани. Среди множества клинических форм системных васкулитов наибольшую сложность представила дифференциальная диагностика с гранулематозом с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) — диагноз, который был поставлен пациенту ранее и с которым он наблюдался в течение свыше пяти лет. У подавляющего большинства пациентов развивается некротизирующее гранулематозное воспаление верхних дыхательных путей (язвенно-некротический ринит, носовые кровотечения из эрозированных сосудов, атрофия слизистых оболочек, вовлечение трахеи и гортани с формированием подскладочной гранулемы, эрозия хряща спинки носа). Поражение легких (в 50–70% случаев) характеризуется некротизирующим гранулематозным воспалением, которое при рентгенографическом исследовании определяется в виде узлов или инфильтратов, склонных к распаду и формированию полостей. Поражение почек отмечается

у 80% пациентов, чаще в форме гломерулонефрита, с быстрым развитием почечной недостаточности. Другие органы и системы вовлекаются значительно реже, при этом поражение ЦНС считается нехарактерным признаком заболевания [10]. Диагностическое значение имеет высокий титр C-ANCA в сыворотке крови и результаты биопсии, подтверждающие гранулематозное воспаление пораженных тканей. У нашего пациента клинически не было симптомов поражения лор-органов и почек. Типичные признаки — положительный тест на антинейтрофильные цитоплазматические антитела и результаты биопсии легких — в данном случае были характерны для ANCA-ассоциированных васкулитов, а не для гранулематоза с полиангиитом. Клинические признаки, лабораторные данные и результаты биопсии у нашего пациента не соответствуют ни одной из известных клинических форм гранулематозного (некротического) васкулита. По этой причине в качестве основного диагноза обозначен «Недифференцированный гранулематозный системный васкулит с преимущественным поражением легких».

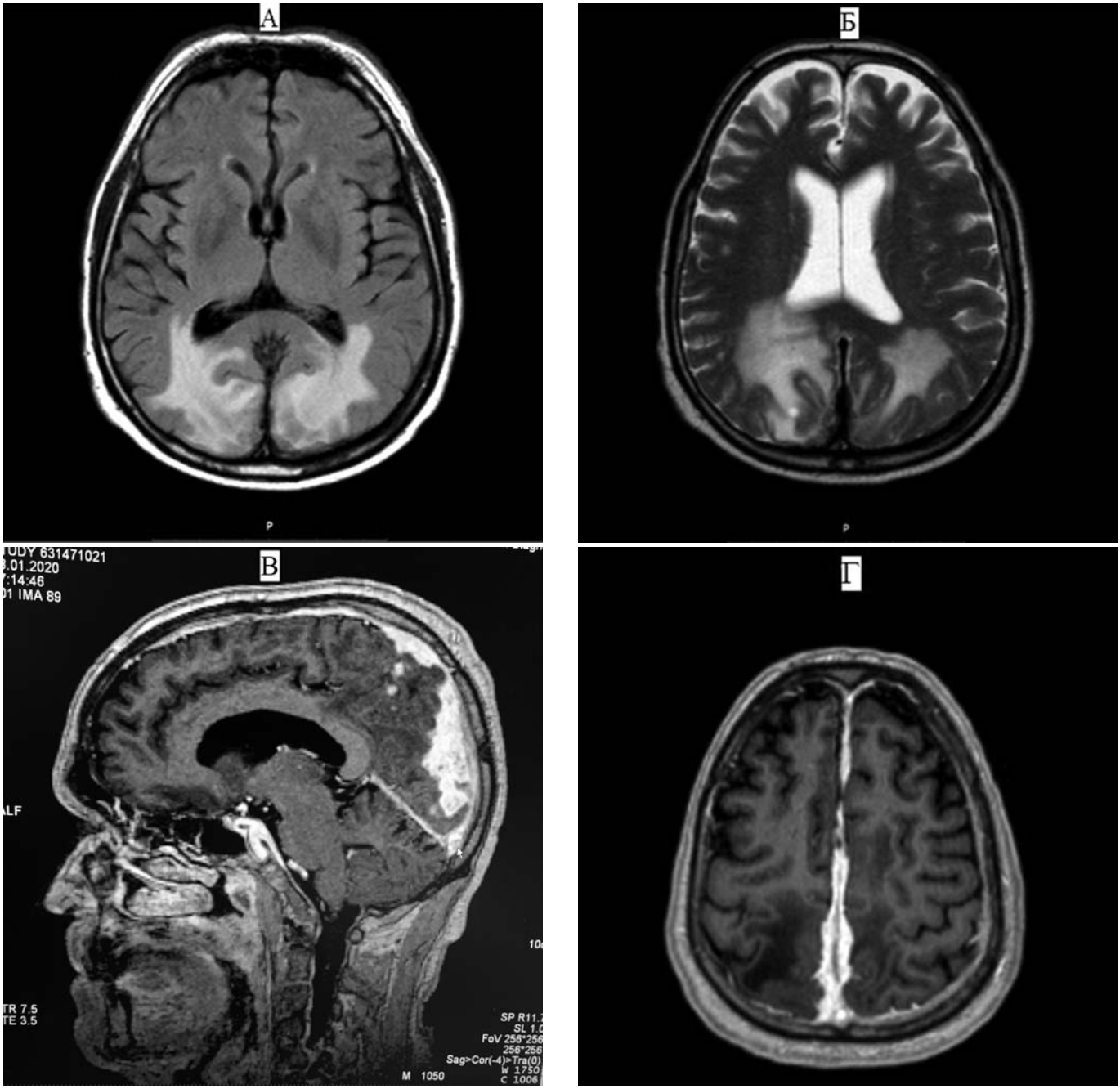

Рис. 2. МРТ головного мозга пациента (2020 г.): отрицательная динамика в виде умеренного увеличения размеров ранее выявляемых зон гиперинтенсивного в режимах T2W и FLAIR сигнала, масс-эффект в теменных и затылочных долях обоих полушарий (А, Б, В); утолщение ТМО на конвексе (В, Г)

Fig. 2. MRI of the brain of the patient (2020 year): negative dynamics in the form of a moderate increase in the size of previously detected areas of hyperintense signal in the T2W and FLAIR modes, a mass effect in the parietal and occipital lobes of both hemispheres (А, Б, В); thickening of the dura on the convex (В, Г)

Интерес данного клинического случая обусловлен развитием осложнения в форме хронического рецидивирующего гипертрофического конвекситального пахименингита грибковой (кандидозной) этиологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Болезни нервной системы. Под. ред. Н.Н. Яхно. Т. 1. М.: Медицина, 2005:549–550. [Diseases of the nervous system. Ed. N.N. Yakhno. Part 1. M.: Medicine, 2005:549–550. (In Russ.)].
2. Kupersmith M, Martin V, Heller G, SHah A, Mitnick HJ. Idiopathic hypertrophic pachymenigitis. *Neurology.* 2004;62(5):686–694. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000113748.53023.b7
3. Rossi S, Giannini F, Bartalini S, Cerase A, Tripodi S, Volpi N. et al. Uncommon findings in Idiopathic hypertrophic cranial pachymenigitis. *J. Neurol*. 2004;251(5):548–555. https://doi.org/10.1007/s00415-004-0362-y
4. Менделевич ЕГ, Фаттахова ЧС, Богданов ЭИ. Гипертрофический пахименингит: современные критерии диагностики и дифференциации (клиническое наблюдение и обзор литературы). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(2):42–46. [Mendelevich EG, Fattakhova ChS., Bogdanov EI. Hypertrophic pachymeningitis: current criteria for diagnosis and differentiation (clinical observation and literature review). *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2015;7(2):42–46. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-42-46
5. Gavito-Hiquera J, Mullins C, Ramos-Duran L, Chacon CIO., Hakim N, Palacios E. Fungal Infections of the Central Nervous System: A Pictorial Review. *J. Clin. Imaging Sci*. 2016;6:6–24. https://doi.org/10.4103/2156-7514.184244
6. Keshavarai A, Gamage R, Jayaweera G, Gooneratne I. Idiopathic hypertrophic pachymenigitis presenting with a superficial soft tissue mass. *J. Neurosci. Rural. Pract*. 2012;2:193–195. https://doi.org/10.4103/0976-3147.98240
7. Пономарёв ВВ. Редкие клинические случаи в неврологии: Руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2020:115–119. [Ponomarev VV. Rare clinical cases in neurology: A guide for doctors. St. Petersburg: Foliant, 2020: 15–119. (In Russ.)].
8. Holodny A, Kirsch C, Hameed M, Sclar G. Tumefactive Fibroinflammatory Lesion of the Nesk with Progressive Invasion of Meninges, Skull Base, Orbit and Brain. *Am. J. Neuroradiol.* 2001;22:876–879. PMCID:PMC8174950
9. Prendiville S, Bielamowicz S, Hawrych A, Deeb Z. Isolated cryptococcal sphenoid sinusitis with septicemia, meningitis, and subsequent skull base osteomyelitis in an immunocompetent patient. Otolaryng. *Head and Nesk Surgery.* 2000;123(3):277–279. https://doi.org/10.1067/mhn.2000.104777
10. Seror R, Mahr A, Ramanoelina J, Pagnoux Gh, Cohen P, Guillevin L. Central nervous system involvement in Wegener granulomatosis. *Medicine (Baltimore).* 2006;85(1):54–65. https://doi.org/10.1097/01.md.0000200166.90373.41

Поступила 08.06.2022
Принята к печати 16.05.2023