

Случай успешного лечения нейроаспергиллеза у онкологического пациента

Р.И. Изможерова, С.А. Кулева, С.В. Иванова, Н.Д. Фасеева, С.А. Тятков

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контактные данные: Рина Игоревна Изможерова izmozherova@yandex.ru

Инвазивные микозы, вызванные грибами рода *Aspergillus*, на сегодняшний день остаются актуальной клинической проблемой у онкологических пациентов. У 10–20 % больных первичные аспергиллемы можно обнаружить в центральной нервной системе. В статье описывается случай нейроаспергиллеза у иммунокомпрометированной пациентки с хориоидкарциномой правой теменно-затылочной доли головного мозга. Правильная интерпретация факторов риска, клинической симптоматики и визуализационных техник, ранняя диагностика с верификацией патологического процесса, использование фунгистатических и фунгицидных препаратов позволили избежать негативного последствия грибковой нейроинфекции.

Ключевые слова: дети, хориоидкарцинома, инвазивный аспергиллез, антимикотики

Для цитирования: Изможерова Р.И., Кулева С.А., Иванова С.В., Фасеева Н.Д., Тятков С.А. Случай успешного лечения нейроаспергиллеза у онкологического пациента. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(3):68–71.

Case of successful treatment of neuroaspergillosis in oncological patient

R.I. Izmozherova, S.A. Kuleva, S.V. Ivanova, N.D. Faseeva, S.A. Tyatkov

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia

Invasive mycoses caused by fungi of the genus *Aspergillus*, today remain an urgent clinical problem in oncological patients. In 10–20 % of patients with primary by aspergilloma can be detected in the Central nervous system. The article describes a case of neuroaspergillosis in an immunocompromised patient with choroid carcinoma of the right parietal-occipital lobe of the brain. Correct interpretation of risk factors, clinical symptoms and imaging techniques, early diagnosis with verification the pathological process, the use of fungistatic and fungicidal drugs allowed to avoid the negative consequences of fungal neuroinfection.

Key words: children, choroid carcinoma, invasive aspergillosis and antifungal drugs

For citation: Izmozherova R.I., Kuleva S.A., Ivanova S.V., Faseeva N.D., Tyatkov S.A. Case of successful treatment of neuroaspergillosis in oncological patient. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(3):68–71.

Информация об авторах

Р.И. Изможерова: клинический ординатор отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: izmozherova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6433-8487>, SPIN-код: 6824-8710

С.А. Кулева: д.м.н., заведующая отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-код: 3441-4820

С.В. Иванова: к.м.н., врач-детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: tabalinadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0585-0907>, SPIN-код: 9442-5015

Н.Д. Фасеева: к.м.н., врач-детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: nfaseeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2196-9270>

С.А. Тятков: врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: s.t._spb@mail.ru; SPIN-код: 2925-2746

Information about the authors

R.I. Izmozherova: Clinical Resident of the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: izmozherova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6433-8487>, SPIN-code: 6824-8710

S.A. Kuleva: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children, Leading Researcher of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods, Professor of the Training and Methodology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-code: 3441-4820

S.V. Ivanova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: 7615773@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7435-4616>, SPIN-code: 7834-0152

N.D. Faseeva: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nfaseeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2196-9270>

S.A. Tyatkov: Radiologist of Radiology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.t._spb@mail.ru; SPIN-code: 2925-2746

Вклад авторов

Р.И. Изможерова: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме, подготовка визуализации

С.А. Кулева: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, научная редакция статьи

С.В. Иванова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка визуализации

Н.Д. Фасеева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка визуализации

С.А. Тятков: подготовка визуализации

Authors' contributions

R.I. Izmozherova: development of the article design, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article, summary, preparing the visualization

S.A. Kuleva: development of the article design, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, scientific version of the article

S.V. Ivanova: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparing the visualization

N.D. Faseeva: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparing the visualization

S.A. Tyatkov: preparing the visualization

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Инвазивные микозы, вызванные грибами рода *Aspergillus*, на сегодняшний день остаются актуальной клинической проблемой у онкологических пациентов. Наиболее частой первичной локализацией аспергиллеза являются легкие, однако у 40 % пациентов заболевание манифестирует экстрапульмонально. У 10–20 % больных первичные аспергиллемы можно обнаружить в центральной нервной системе (ЦНС) [1]. Использование высокодозной цитостатической химиотерапии, аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, новых поколений иммуносупрессивных препаратов привело к увеличению числа иммунокомпрометированных пациентов с высоким риском развития инвазивных микозов. Наиболее значимыми факторами риска для аспергиллезной нейроинфекции являются длительная и глубокая иммуносупрессия, иммунокомпрометация при использовании кортикостероидов и цитостатиков. Поражение ЦНС инфекцией грибковой этиологии сопряжено с высоким уровнем летальности: 90–100 % у пациентов с иммуносупрессией и 40–80 % у иммунокомпрометированных больных [2, 3].

Описание клинического случая

Пациентка, 9 лет, получала длительное лечение по поводу хориоидкарциномы правой теменно-затылочной доли головного мозга. Первым этапом больной было выполнено оперативное вмешательство в объеме удаления образования. В результате контрольного обследования спустя несколько месяцев был диагностирован продолженный рост опухоли (рис. 1). На фоне лечения девочка находилась в сознании, без речевых нарушений. Менингеальных знаков не было. Эмоциональное состояние характеризовалось как лабильное. Глазные щели были симметричные, зрачки D=S, фотореакции (прямая и содружественная) сохранены, конвергенция несколько ослаблена с 2 сторон, диплопии не было. Симметричное лицо, живой глоточный рефлекс указывали на отсутствие очаговой симптоматики. Мышечный тонус не был изменен. Сухожильные рефлексы с рук S>D. Патологиче-

ских знаков не было. В позе Ромберга устойчива. Четких чувствительных нарушений нет. Функции тазовых органов не страдали. Чувствительность была сохранена.

Согласно протоколу CPT-SIOP 2009 пациентка получила терапию в следующем объеме: двукратное оперативное вмешательство в объеме удаления опухоли, полихимиотерапия (ПХТ), локальная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 54 Гр. В результате, по данным контрольной МРТ головного мозга с контрастным усилением, мы видим картину постоперационных, постлучевых изменений правой теменно-затылочной области с участком накопления парамагнетика по ходу оперативного доступа, данных за продолженный рост опухоли не получено (рис. 2).

При повторной госпитализации по поводу подозрения на септический процесс пациентка имела длительный

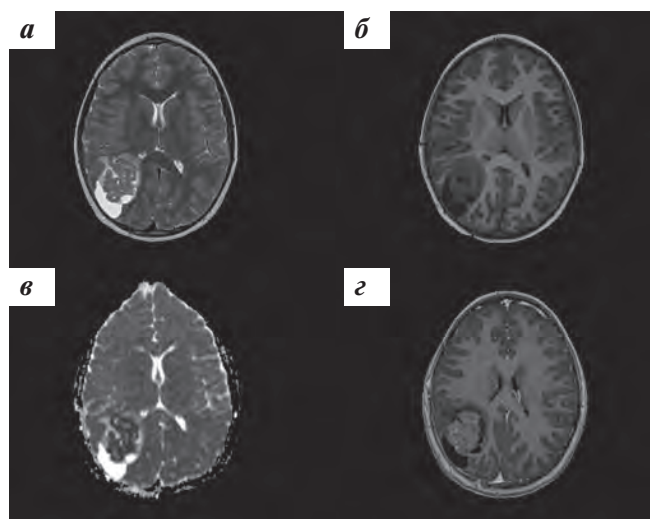


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастным усилением: а – T2-взвешенное изображение; б – T1-взвешенное изображение; в – DWI; г – T1 (контраст). Исследование выполнено через 3 мес после оперативного этапа лечения. Заключение: МР-картина продолженного роста опухоли

Fig. 1. MRI of the brain with contrast enhancement: а – T2-weighted image; б – T1-weighted image; в – DWI; г – T1 (contrast). The study was performed 3 months after the surgical stage of treatment. Conclusion: MR-picture of continued tumor growth

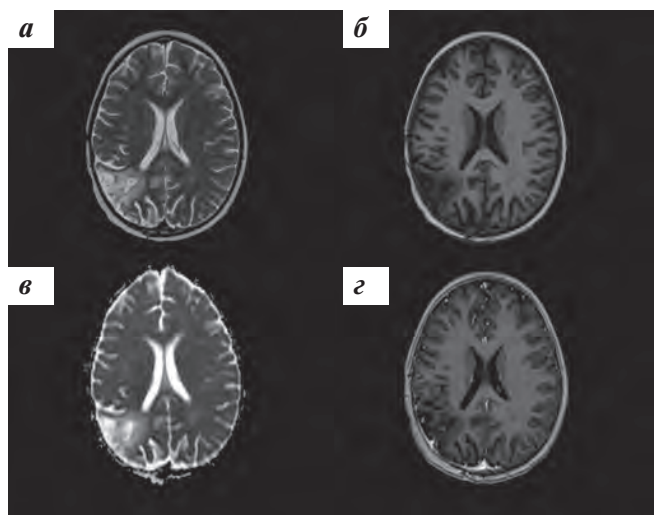


Рис. 2. МРТ головного мозга с контрастным усилением: а – T2-взвешенное изображение; б – T1-взвешенное изображение; в – DWI; з – T1 (контраст). Заключение: МР-картина постоперационных, постлучевых изменений правой теменно-затылочной области с участком накопления парамагнетика по ходу оперативного доступа, данных за продолженный рост опухоли не получено

Fig. 2. MRI of the brain with contrast enhancement: а – T2-weighted image; б – T1-weighted image; в – DWI; з – T1 (contrast). Conclusion: MR-picture of postoperative, postradiation changes in the right parietal-occipital region with the paramagnet accumulation site during operative access; data for continued tumor growth were not obtained

анамнез основного заболевания. Специфическая терапия сопровождалась гематологическими осложнениями III–IV степени. Жалобы на момент настоящей госпитализации: головная боль, нистагм, диплопия, выраженная слабость. При осмотре состояние больной расценивалось как средней степени тяжести, сознание было ясное, лихорадка отсутствовала. В клиническом анализе крови сохранялась лейкоцитопения III степени как результат гематотоксичности после предыдущего цикла ПХТ. Пациентке была выполнена МРТ головного мозга, показавшая увеличение размеров зоны накопления парамагнетика по ходу оперативного доступа в правой теменно-затылочной доле (рис. 3).

Данные клинко-инструментальные изменения следовало дифференцировать между рецидивом основного заболевания и воспалительным процессом. Предположив в том числе и грибковый генез поражения ЦНС, пациентке были выполнены бактериологическое и микологическое исследования спинномозговой жидкости, в результате которых был выделен *Aspergillus niger*, т. е. был установлен доказанный инвазивный аспергиллез ЦНС. С учетом высокой рефрактерности грибов рода *Aspergillus* к монотерапии, больной проводилась комбинированная этиотропная антимикотическая терапия – амфотериин, вориконазол, кансидас в возрастных дозировках. При контрольном обследовании спустя 2 нед от начала противогрибковой терапии по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением отмечен регресс выявленного участка накопления парамагнетика по ходу оперативного доступа (рис. 4). По результатам микологического исследования ликвора роста грибов обнаружено не было.

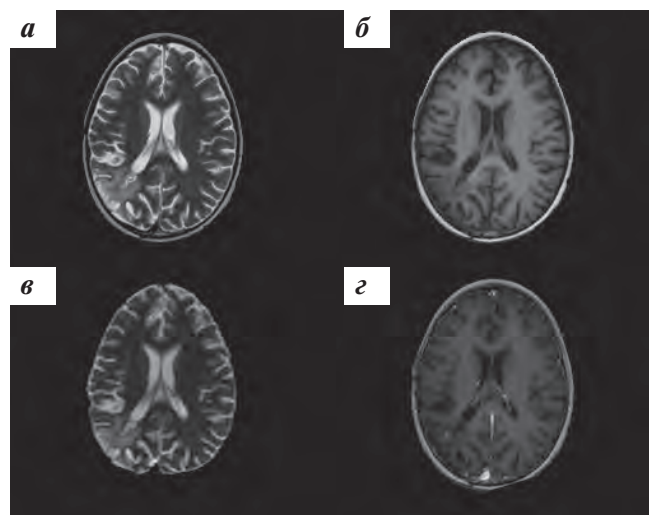


Рис. 3. МРТ головного мозга с контрастным усилением: а – T2-взвешенное изображение; б – T1-взвешенное изображение; в – DWI; з – T1 (контраст). Заключение: МР-картина увеличения размеров зоны накопления парамагнетика по ходу оперативного доступа в правой теменно-затылочной области на фоне постоперационных, постлучевых изменений

Fig. 3. MRI of the brain with contrast enhancement: а – T2-weighted image; б – T1-weighted image; в – DWI; з – T1 (contrast). Conclusion: MR-picture of the increase in the size of the paramagnet accumulation zone along the operative access in the right parietal-occipital region against the background of postoperative, postradiation changes

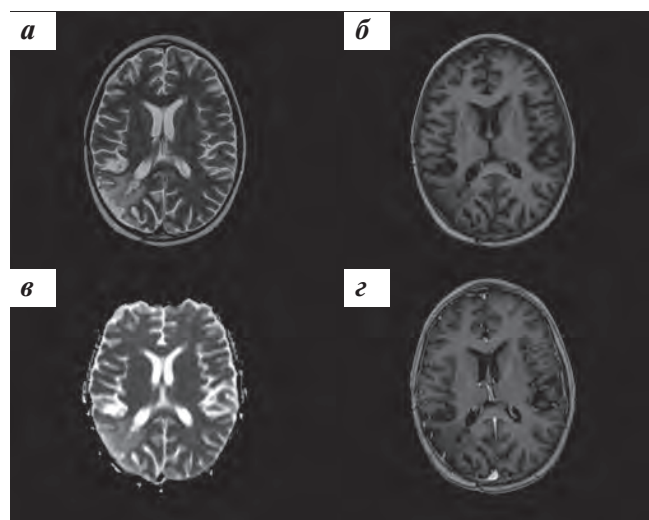


Рис. 4. МРТ головного мозга с контрастным усилением: а – T2-взвешенное изображение; б – T1-взвешенное изображение; в – DWI; з – T1 (контраст). Заключение: регресс вновь выявленного участка накопления парамагнетика по ходу оперативного доступа в правой теменно-затылочной области

Fig. 4. MRI of the brain with contrast enhancement: а – T2-weighted image; б – T1-weighted image; в – DWI; з – T1 (contrast). Conclusion: regression of the newly identified area of paramagnet accumulation during operative access in the right parietal-occipital region

Обсуждение

Благодаря повышенной афинности грибов рода *Aspergillus* к эндотелию сосудов, возможно их гематогенное распространение в ЦНС. Вирулентность зависит от способности гриба продуцировать микотоксин, с которым связано повреждение микроглии, астроцитов и нейронов. Этот действующий агент ингиби-

рует работу фагоцитов и увеличивает резистентность конидий к опсонизации.

К сожалению, нейроаспергиллез, возникший у иммунокомпрометированных пациентов, нередко приводит к инвалидизации больных с развитием у них инфарктов мозга, геморагий, энцефаломалии, цереброваскулярных нарушений, аневризм, абсцессов и менингита. В таких ситуациях клиника манифестирует теми или иными симптомами неврологического дефицита [2, 4, 5].

Правильная интерпретация факторов риска, клинической симптоматики и визуализационных техник дает возможность диагностировать нейроаспергиллез в большинстве случаев. В нашем примере выделение из ликвора *Aspergillus niger* позволило в короткие сроки диагностировать патологический процесс в ЦНС (менингоэнцефалитическую форму) и начать ран-

нее комбинированное антимикотическое лечение. Быстрая диагностика и раннее использование фунгистатических и фунгицидных препаратов позволили избежать негативного последствия грибковой нейроинфекции.

Выводы

Неуклонно прогрессируя, без адекватной антимикотической терапии инвазивный аспергиллез ЦНС характеризуется крайне неблагоприятным для жизни и здоровья пациентов прогнозом [2]. Ранняя диагностика, своевременное начало интенсивной, комбинированной этиотропной антимикотической терапии, контроль ее эффективности с использованием визуализирующих и лабораторных методов исследования позволяют добиться регресса грибкового поражения ЦНС у таких больных [1, 6, 7].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Масчан А.А., Клясова Г.А., Веселов А.В. Обзор рекомендаций американского общества по инфекционным болезням по лечению аспергиллеза. Методические рекомендации, 2008. С. 133–170. [Maschan A.A., Klyasova G.A., Veselov A.V. Overview of the recommendations of the American society for infectious diseases for the treatment of aspergillosis. Guidelines, 2008. Pp.133–170. (In Russ.)].
2. Klimko N., Kozlova Y., Khostelidi S., Shadrivova O., Borzova Y., Burygina E., Vasilieva N., Denning D.W. The burden of serious fungal diseases in Russia. *Mycoses* 2015;58 Suppl 5:58–62. doi: 10.1111/myc.12388.
3. Климов Н.Н. Инвазивный аспергиллез у гематологических и онкологических больных. *Онкогематология* 2006;1(1–2):97–107. [Klimko N.N. Invasive aspergillosis in hematological and cancer patients. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2006;1(1–2):97–107. (In Russ.)].
4. Cornillet A., Camus C., Nimubona S., Gandemer V., Tattevin P., Belleguic C., Chevrier S., Meunier C., Lebert C., Aupée M., Caulet-Maugendre S., Fauchoux M., Lelong B., Leray E., Guiguen C., Gangneux J.P. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey. *Clin Infect Dis.* 2006;43(5):57–84. doi: 10.1086/505870.
5. Hoenigl M., Zollner-Schwetz I., Sill H., Linkesch W., Lass-Flörl C., Schnedl W.J., Krause R. Epidemiology of invasive fungal infections and rationale for antifungal therapy in patients with haematological malignancies. *Mycoses* 2011;54(5):454–9. doi: 10.1111/j.1439-0507.2010.01881.x.
6. Попова М.О., Екушов К.А., Айзильникс О.В., Волкова А.Г., Пинегина О.Н., Игнатъева С.М., Слесарчук О.А., Владовская М.Д., Бондаренко С.Н., Зубаровская Л.С., Климов Н.Н., Афанасьев Б.В. Инвазивные микозы у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток подросткового возраста и молодых взрослых. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2016;3(1):44–51. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-44-51. [Popova M.O., Ekushov K.A., Ayzsilnieks O.V., Volkova A.G., Pinegina O.N., Ignatieva S.M., Slesarchuk O.A., Vladovskaya M.D., Bondarenko S.N., Zubarovskaya L.S., Klimko N.N., Afanasyev B.V. Invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell teens and young adults. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2016;3(1):44–51. (In Russ.)].
7. Климов Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. М.: Премьер МТ, 2008. 336 с. [Klimko N.N. *Mycoses: diagnosis and treatment. A guide for doctors.* M.: Premier MT, 2008. 336 p. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 15.02.2019. Принята в печать: 22.03.2019.

Article was received by the editorial staff: 15.02.2019. Accepted for publication: 22.03.2019.