

<https://doi.org/10.17116/neiro20198304197>

## Нейросаркоидоз переднего зрительного пути (клинические наблюдения и обзор литературы)

Д.м.н., проф. Н.К. СЕРОВА\*, д.м.н. А.Н. ШКАРУБО, к.м.н. О.Ф. ТРОПИНСКАЯ, д.м.н. Н.М. ЕЛИСЕЕВА, к.м.н. Л.В. ШИШКИНА

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

Саркоидоз является мультисистемным гранулематозным заболеванием, природа которого неизвестна. Клинические проявления наблюдаются чаще со стороны легких, кожи, глаз и орбиты. При поражении центральной нервной системы (ЦНС) имеет место гранулематозный лептоменингит, а также поражение структур основания мозга с формированием гранул около черепно-мозговых нервов, в области гипоталамуса, гипофиза, кавернозных синусов, хиазмы, интракраниальных отделов зрительных нервов. Зрительные нервы могут поражаться независимо от других отделов ЦНС, что может быть первым проявлением заболевания.

В статье представлены два клинических наблюдения поражения структур переднего зрительного пути саркоидозом. Диагностика заболевания имела определенные трудности. Биопсия образования позволила уточнить саркоидозную природу поражения.

*Ключевые слова:* нейросаркоидоз, передний зрительный путь.

## Neurosarcoidosis of the anterior visual pathway (a case report and literature review)

N.K. SEROVA\*, A.N. SHKARUBO, O.F. TROPINSKAYA, N.M. ELISEEVA, L.V. SHISHKINA

Burdenko Neurosurgical Center, Moscow, Russia

Sarcoidosis is a multisystem granulomatous disorder of unknown nature. Patients often present with pulmonary, skin, eye, and orbital lesions. Involvement of the central nervous system (CNS) is accompanied by granulomatous leptomeningitis and damage to the basal brain structures with formation of granulomas near the cranial nerves, hypothalamus, pituitary gland, cavernous sinuses, optic chiasm, and intracranial optic nerves. The optic nerves can be affected independently of the other CNS regions, which may be the first manifestation of the disease. The article presents two clinical cases of sarcoidosis affecting the anterior visual pathway. Diagnosis of the disease was associated with certain difficulties. A biopsy revealed a sarcoidosis lesion.

*Keywords:* neurosarcoidosis, anterior visual pathway.

Саркоидоз является мультисистемным гранулематозным заболеванием, природа которого неизвестна. Заболеванию подвержены люди молодого возраста — 3—4-й декады жизни. Клинические проявления наиболее часто наблюдаются со стороны легких, кожи, глаз и орбиты, кроме того, также часто поражаются периферические лимфатические узлы, печень, селезенка, слизистые оболочки, подчелюстные железы и центральная нервная система (ЦНС) [1—7].

Впервые саркоидоз описал Hutchinson в 1898 г. Клинически заболевание проявило себя кожными высыпаниями. Вскоре стало ясно, что кожные проявления могут сочетаться с поражением других тканей и органов, включая легкие, слюнные железы, подкожную клетчатку, кости, глаза. А в 1916 г. Schaumann показал, что процесс имеет системный, мультиорганный характер, и заболевание получило название болезнь Besnier—Voesck—Schaumann, или саркоидоз (цит. по [5].)

Саркоидоз может протекать без каких-либо клинических и рентгенологических признаков и лишь

на вскрытии возможно обнаружение гранул различной стадии развития. Саркоидозные гранулемы представляют собой неказеозные гранулемы, в которых доминируют эпителиоидные клетки. В центре возможны участки фибриноидного некроза. Имеются также гигантские клетки, неспецифические кристаллические отложения и так называемые тельца Schaumann.

По данным Hamilton [5], частота поражения ЦНС составляет 5—10%. Однако проведенное группой исследователей мультицентровое ретроспективное исследование показало высокую встречаемость нейросаркоидоза — до 37%. По мнению V. Terushkin и соавт. [8], в последнее время достигнут прогресс в понимании эпидемиологии и патофизиологии нейросаркоидоза, а также в его диагностике и лечении.

Наиболее часто при поражении ЦНС имеет место гранулематозный лептоменингит, реже — паренхиматозное поражение [9, 10]. Многими авторами отмечена склонность к поражению структур основа-

ния мозга с формированием гранулем около черепно-мозговых нервов (ЧМН), в области гипоталамуса, гипофиза, кавернозных синусов, хиазмы, интракраниальных отделов зрительных нервов [5, 11—13]. Образование гранулем часто сочетается с периваскулярным лептоменингеальным воспалением и приводит к гранулематозным ангиитам, что в дальнейшем может стать причиной окклюзии сосудов и микроинфарктов [5].

Сотрудники университетского госпиталя Айова (США) на основании анализа заболевания 67 пациентов (за период с 1984 по 2006 г.) отметили частоту манифестации саркоидоза нейроофтальмологическими симптомами, достигающую 30% [14].

Поражение зрительных нервов может иметь место независимо от остальных отделов ЦНС и быть первым проявлением заболевания [15, 16]. Если гранулема вызывает масс-эффект, то возможен ошибочный диагноз опухоли [17, 18]. Это касается не только интракраниального, но и орбитального отдела зрительных нервов [19, 20].

Цель исследования — анализ 2 клинических наблюдений саркоидозного поражения зрительных нервов и хиазмы.

Диагностика заболевания имела определенные трудности, характер процесса был уточнен только после биопсии образования.

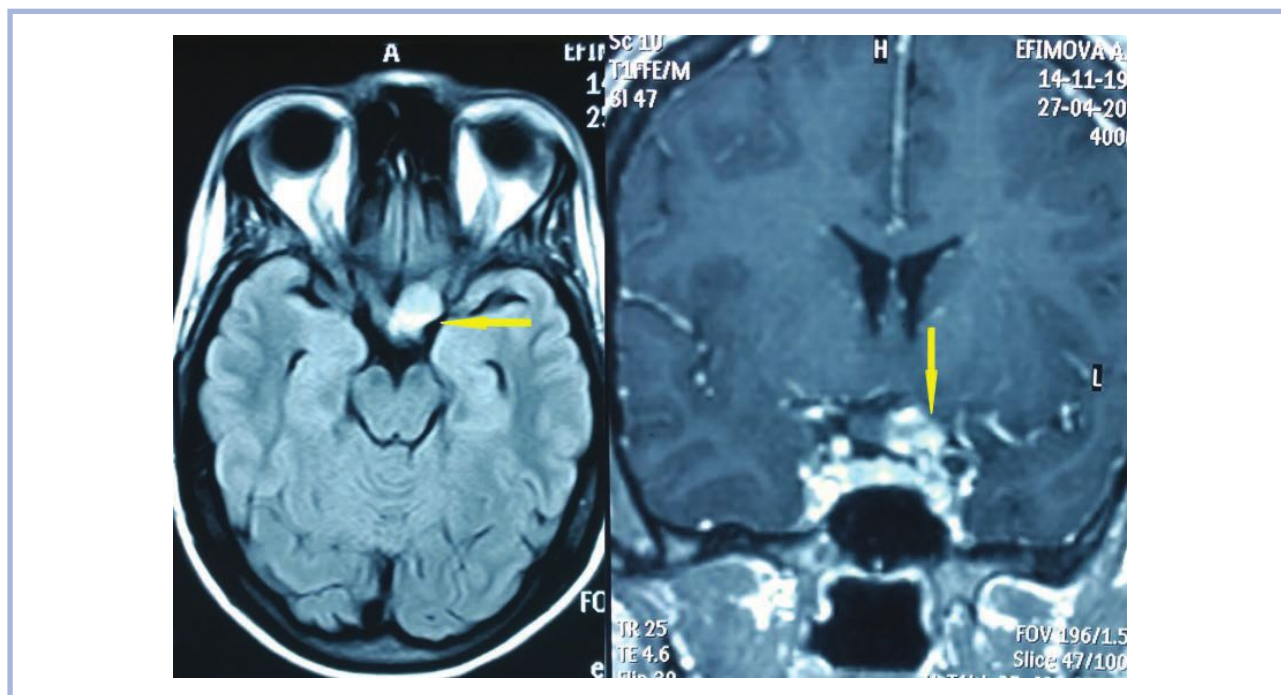
#### Наблюдение №1

Больная Е., 37 лет. Обратилась в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко в декабре 2015 г. Считает себя больной с июля 2015 г., когда обнаружила пятно перед левым глазом. Лечилась с диагнозом «неврит зрительного нерва». Зрительные нарушения на фоне приема глюкокортикоидов были ремиттирующими (улучшение на фоне лечения и быстрое снижение зрения при отмене препаратов). В НМИЦ нейрохирургии была направлена для дифференциальной диагностики неврита и опухоли левого зрительного нерва. При обследовании правый глаз клинически здоров. Острота зрения левого глаза 0,3; поле зрения, по данным мануальной кинетической периметрии: умеренное концентрическое сужение границ. Движения глаза безболезненные, в полном объеме. Афферентный зрачковый дефицит. Диск зрительного нерва резко отечен, проминирует в стекловидное тело, на диске расширена собственная сосудистая сеть, микроаневризмы. На МРТ и КТ выявлено диффузное утолщение орбитальной, интраканальцевой и интракраниальной частей левого зрительного нерва. Зрительный нерв накапливает контрастное вещество. Предварительный диагноз: опухоль левого зрительного нерва глиального ряда. Для исключения саркоидоза пациентка была направлена к пульмонологу, а также на исследование сыворотки крови на наличие антител к вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу и вирусу Эпштейна—Барр. По заключению пуль-

монолога (январь 2016 г.) выявлен саркоидоз легких; активность ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови достигала 90,0. На фоне проведения глюкокортикоидной терапии острота зрения повысилась до 0,6, значительно уменьшился отек диска зрительного нерва. Однако спустя 4 мес, несмотря на ремиссию в течении саркоидоза в легких, отмечено значительное снижение остроты зрения на левый глаз до 0,01; диск зрительного нерва бледный с небольшим отеком. Правый глаз клинически здоров. На МРТ в сравнении с предыдущим исследованием выявлены некоторое увеличение диаметра левого зрительного нерва в орбитальной части и значительное увеличение объемного образования в хиазмально-селлярной области (рис. 1). Отрицательная динамика на МРТ и одновременно положительная динамика в легких в ответ на проведение глюкокортикоидной терапии послужили поводом к проведению дифференциального диагноза между саркоидозом и опухолью. Выполнены ревизия и открытая биопсия образования: костно-пластическая трепанация в правой лобной области и субфронтальный доступ к хиазмальной области. Обнаружены утолщение арахноидальной оболочки в хиазмальной области и ее выраженные сращения с хиазмой и зрительными нервами. Правый зрительный нерв не изменен. Левый зрительный нерв значительно утолщен, сероватого цвета. После рассечения оболочек нерва обнаружена плотная, серого цвета малососудистая ткань. Образование занимало преимущественно медиальную часть зрительного нерва и распространялось до середины хиазмы. По границе его обнаружены мелкие образования желтого цвета (петрификаты?).

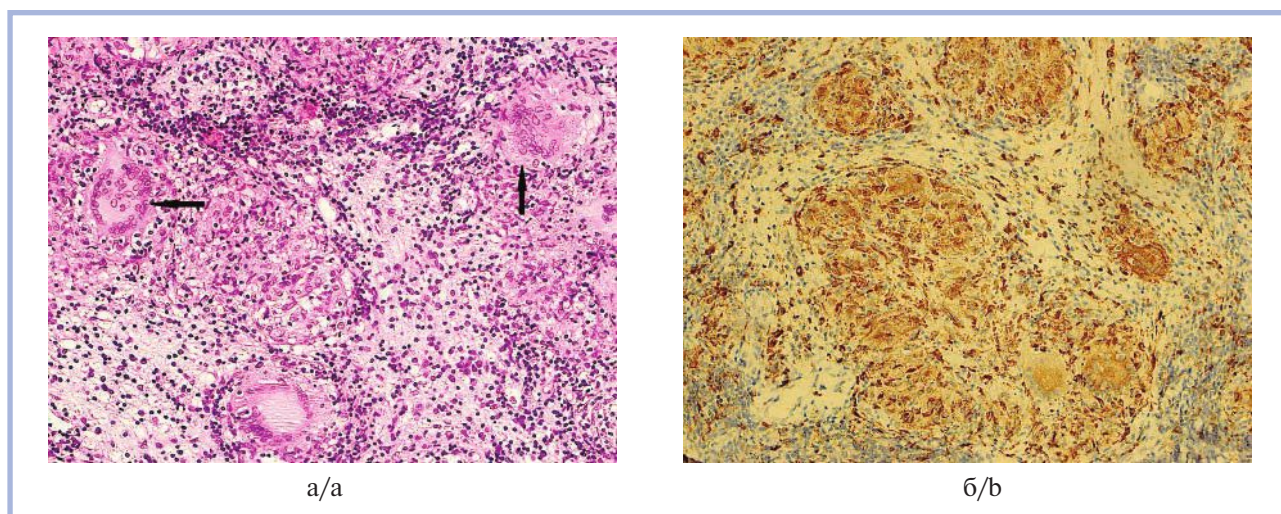
Результат морфологического исследования: материал представлен фрагментами глиальной ткани с большим количеством либо четко очерченных, либо сливающихся между собой эпителиоидно-клеточных гранул без некротического компонента, с наличием гигантских многоядерных клеток Лангханса (рис. 2, а). Гранулемы по периферии окружены густыми лимфоидными инфильтратами. Иммуногистохимическое исследование выявило интенсивную мембранно-цитоплазматическую положительную экспрессию общего лейкоцитарного маркера CD 45 как в центральной части гранулем, так и в периферических их отделах и экспрессию макрофагального маркера CD 68 и маркера Т-лимфоцитов CD4 преимущественно в центральных отделах гранулем (см. рис. 2, б). Заключение: морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют нейросаркоидозу.

После операции развился амавроз левого глаза. Зрительные функции правого глаза остались нормальными. После выписки продолжена глюкокортикоидная терапия. При осмотре спустя 7 мес после операции: правый глаз клинически здоров. Острота зрения левого глаза: движение руки у лица. Диск зрительного нерва бледный, практически отсутствует



**Рис. 1.** Наблюдение №1. МРТ (Т1) до операции.

Объемное образование поражает левую половину хиазмы и левый зрительный нерв, интенсивно накапливает контрастное вещество (указано стрелками).



**Рис. 2.** Наблюдение №1.

а — гистологическое исследование биоптата. Эпителиоидно-клеточная гранулема с гигантскими многоядерными клетками Пирогова—Лангханса, окрашена гематоксилином и эозином,  $\times 200$  (указано стрелками); б — иммуногистохимическое исследование биоптата. Экспрессия макрофагального маркера CD 68 (коричневое окрашивание). Увеличение  $\times 200$ .

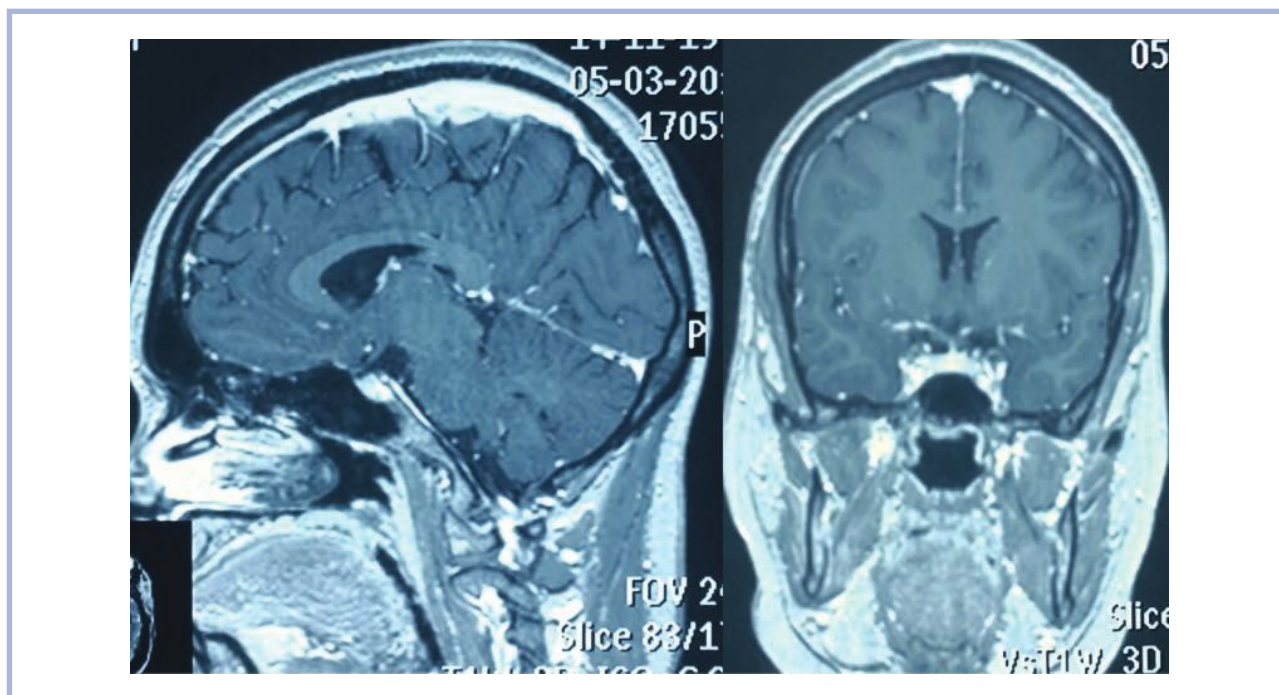
собственная сосудистая сеть на диске, границы четкие. Сосуды сетчатки узкие, местами запустевшие (последствие перенесенного ангиита?). Через 9 мес после операции острота зрения левого глаза восстановилась до дооперационного уровня. Поле зрения сохранено в верхнеосовом квадранте (исследование ориентировочное). На контрольной МРТ патологических изменений в хиазмально-селлярной области не обнаружено (рис. 3). При осмотре через 14 мес по-

сле операции динамики в офтальмологической симптоматике нет.

#### Наблюдение №2

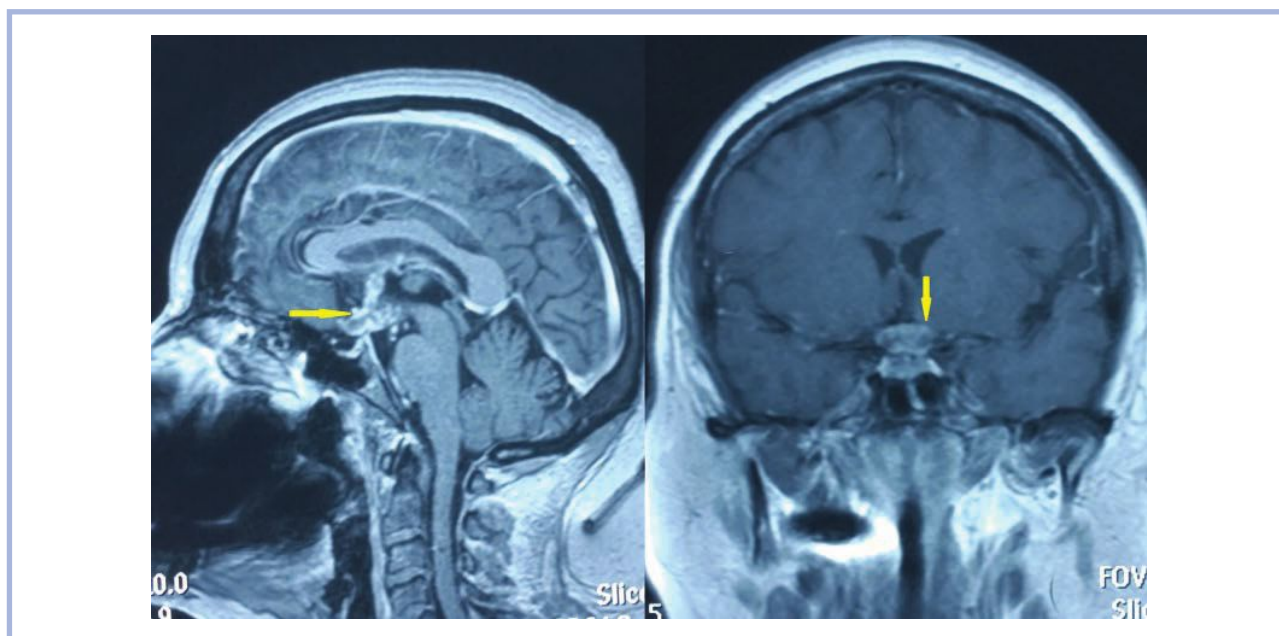
Больная Ч., 62 лет. Заболевание проявилось в возрасте 41 года, когда пациентку стала беспокоить жажда. Был диагностирован несахарный диабет и назначен минирин. По поводу несахарного диабета и нарушения жирового обмена пациентка наблюдалась





**Рис. 3. Наблюдение №1.**

МРТ через 9 мес после операции. Режим T1, сагиттальная и коронарная проекции. Патологических изменений не выявлено.



**Рис. 4. Наблюдение №2.**

МРТ (T1) до операции в двух проекциях. Объемное образование супраселлярной локализации, инфильтрирующее стемель, хиазму и передние отделы III желудочка, распространяющееся в межножковую цистерну, интенсивно накапливает контрастное вещество (указано стрелками).

эндокринологом. Спустя 21 год (август 2017 г.) отмечена ухудшение зрения, больше на левый глаз. Это послужило поводом к проведению МРТ головного мозга, на которой было обнаружено объемное образование в хиазмально-селлярной области (рис. 4), в связи с чем пациентка была направлена в НМИЦ

нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. При офтальмологическом обследовании выявлен симметричный хиазмальный синдром, поздняя стадия зрительных нарушений. Острота зрения правого глаза — 0,2, левого — 0,1. Полная битемпоральная гемианопсия с выпадением центрального зрения (рис. 5). Глазодви-

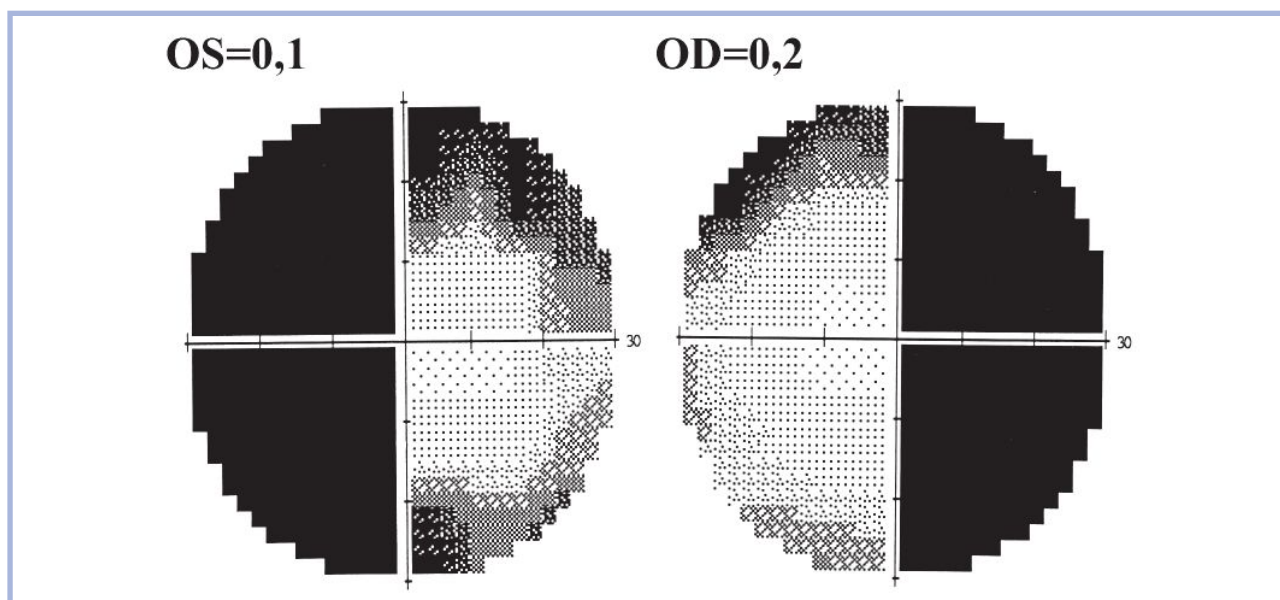


Рис. 5. Наблюдение №2.

Зрительные функции больной: снижение остроты зрения, битемпоральная гемианопсия (автоматическая статическая периметрия Humphrey).

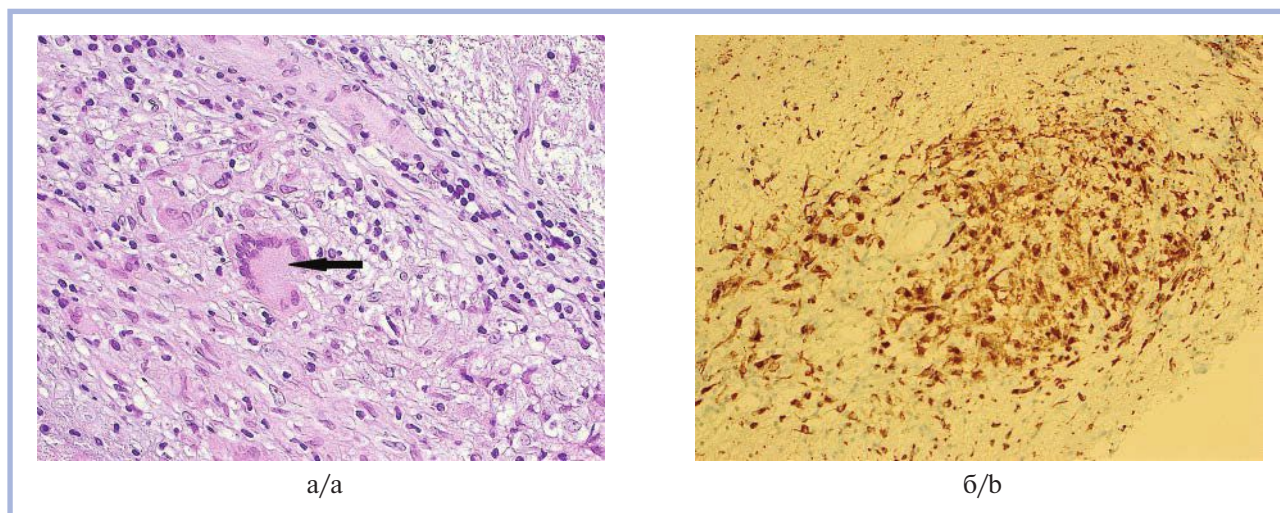


Рис. 6. Наблюдение №2.

а — гистологическое исследование биоптата. Гигантская многоядерная клетка Пирогова—Ланганса в гранулеме (указано стрелкой), окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ ; б — иммуногистохимическое исследование биоптата. Экспрессия макрофагального маркера CD 68 (коричневое окрашивание),  $\times 200$ .

гательных нарушений нет. На глазном дне картина первичной атрофии зрительных нервов. На операции осуществлен субфронтальный доступ к хиазмальной области. Обнаружены увеличенные хиазма и оба зрительных нерва, больше — левый. Из области задних отделов хиазмы, где она была серого цвета, взята ткань для морфологического исследования. На этом хирургическое вмешательство было закончено.

Результат морфологического исследования: в мелких фрагментах глиальной ткани выявлены единичные микроскопические фокусы типичных эпителиоидно-клеточных гранул с немногочисленными многоядерными гигантскими клетками Ланганса и четкой экспрессией CD 68 (рис. 6) и CD 4. Заклю-

чение: морфологическая картина соответствует нейросаркоидозу.

После операции развился амвроз левого глаза, острота зрения правого глаза осталась прежней. Спустя 2 мес острота зрения правого глаза повысилась до 0,5; выпадение височной половины поля зрения.

Пациентка направлена на консультацию к пульмонологу.

## Обсуждение

При саркоидозе вовлечение ЦНС, по данным разных авторов [5, 7], встречается в 5—37% случаев. Отмечена склонность к поражению гипоталаму-



са, гипофиза, кавернозных синусов, хиазмы, интракраниальных отделов зрительных нервов [5, 11–13]. Зрительный нерв по частоте вовлечения при поражении ЧМН занимает второе место после лицевого и может проявляться в любой период заболевания, в том числе при его манифестации [2, 3, 19, 21, 22]. Интраорбитальное поражение зрительного нерва при саркоидозе может быть единственным клиническим проявлением заболевания [20]. L. Frohman и соавт. [23] отмечают, что поражение зрительного нерва поначалу может быть расценено как оптическая нейропатия неясного генеза.

Особенностью представленного нами наблюдения №1 было то, что при постановке первично верного диагноза «саркоидоз зрительного нерва» и проведении глюкокортикоидной терапии отмечены увеличение гранулематозного поражения зрительного нерва в его орбитальной части и быстрое появление больших размеров гранулемы в хиазмально-селлярной области.

В литературе [24] представлено наблюдение 14-летней девочки с быстрым развитием саркоидозного поражения интракраниального отрезка зрительного нерва и хиазмы. Как и в нашем наблюдении, только биопсия новообразования позволила уточнить природу поражения. Толерантность саркоидозного гранулематозного процесса к глюкокортикоидной терапии отмечали M. Gelwan и соавт. [25]. В нашем первом наблюдении это стало поводом к ревизии хиазмально-селлярной области и биопсии образования. Выбранная тактика позволила уточнить истинную природу заболевания и назначить пролонгированное лечение, на фоне которого отмечен регресс гранулематозного процесса как в орбитальном отрезке зрительного нерва, так и в полости черепа.

Среди пациентов с нейросаркоидозом поражение гипоталамо-гипофизарной области достигает 50–58% случаев [26–28].

Наблюдение №2 представляет интерес с точки зрения развития зрительных нарушений вследствие гранулематозного процесса в интракраниальных отделах зрительных нервов и хиазме спустя 21 год после дебюта заболевания в виде несахарного диабета. Как и в первом случае, диагноз был уточнен только после биопсии новообразования.

Морфологическая картина гранулематозного воспаления рутинно требует проведения дифференциального диагноза с другими гранулематозными поражениями, такими как туберкулез, гранулематоз Вегенера, ревматоидный артрит или первичный ангиит ЦНС [29, 30]. В наших наблюдениях не обнаружено некротических изменений казеозного характера или каких-либо микроорганизмов в биоптатах, что позволило исключить туберкулезное или микотическое поражение. Не было выявлено признаков поражения сосудистых стенок, вазоцентрического или периваскулярного распространения как самих гранулем, так и лимфоидных инфильтратов, что не дало основания высказаться в пользу ангиита или гранулематоза Вегенера. Таким образом, морфологическая картина и иммунофенотип поражения в обоих случаях соответствовали нейросаркоидозу.

## Заключение

Нейросаркоидоз может манифестировать различными клиническими проявлениями. Диагностика заболевания не всегда проста. Гранулематозное поражение структур переднего зрительного пути как клинически, так и при нейровизуализационном методе исследования может провоцировать диагноз опухоли. Для дифференциальной диагностики необходимо морфологическое исследование патологической ткани биоптата, что подтверждают оба наших наблюдения.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gass JD, Olson CL. Sarcoidosis with optic nerve and retinal involvement. *Arch Ophthalmol.* 1976;94(6):945-950.
- Beck AD, Newman NJ, Grossniklaus HE. Optic nerve enlargement and chronic visual loss. *Surv Ophthalmol.* 1994;38:555-566.
- Silver MR, Messner LV. Sarcoidosis and its ocular manifestations. *J Am Optom Assoc.* 1994;65:321-327.
- Mafee MF, Dorodi S, Pai E. Sarcoidosis of the eye, orbit, and central nervous system. Role of MR imaging. *Radiol Clin North Am.* 1999;37(1):73-87.
- Hamilton SR. V kn.: Walsh and Hoyt's. Ed 6<sup>th</sup> Miller NR, Newman NJ. *Clinical Neuro-Ophthalmology.* 2005.
- Yu-Wai-Man P, Crompton DE, Graham JY, Black FM, Dayan MR. Optic perineuritis as a rare presentation of sarcoidosis. *Clin EP Ophthalmol.* 2007;35(7):682-684.
- Bezo C, Majzoub S, Nochez Y. Ocular and neuro-ophthalmic manifestations of sarcoidosis: retrospective study of 30 cases. *J Fr Ophthalmol.* 2013;36(6):473-480.
- Terushkin V, Stern BJ, Judson MA, Hagiwara M, Pramanik B, Sancher M, Prystowsky S. Neurosarcoidosis: presentation and management. *Neurologist.* 2010;16:2-15.
- Uruha A, Koide R, Taniguchi M. Unusual presentation of sarcoidosis: solitary intracranial mass lesion mimicking a glioma. *J Neuroimaging.* 2011;21:180-182.
- Ghozzi A, Azouz H, Chelly I. Unusual presentation of sarcoidosis: solitary intracranial mass lesion mimicking an intracranial neoplasm: a case report. *Pan Afr Med J.* 2014;22(18):236.
- Powers WJ, Miller EM. Sarcoidosis mimicking glioma: case report and review of intracranial sarcoid mass lesions. *Neurology.* 1981;31:907-910.
- Beardsley TL, Brown SV, Sydnor CF. Eleven cases of sarcoidosis of the optic nerve. *Am J Ophthalmol.* 1984;97(1):62-77.
- Lamirel C, Badelon I, Gout O. Neuro-ophthalmologic initial presentation of sarcoidosis. *J Fr Ophthalmol.* 2006;29(3):241-249.
- Koczman JJ, Rouleau J, Gaunt M, Kardon RH, Wall M, Lee AG. Neuro-ophthalmic sarcoidosis: the University of Iowa experience. *Semin Ophthalmol.* 2008;23(3):157-168.
- Urich H. The optic pathway in sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci.* 1976;278:406-415.
- Castagna I, Salmeri G, Fama F. Optic nerve granuloma as first sign of systemic sarcoidosis. *Ophthalmologica.* 1994;208(4):230-232.

17. Clark WC, Acker JD, Dohan FC Jr. Presentation of central nervous system sarcoidosis as intracranial tumors. *J Neurosurg.* 1985;63:851-856.
18. Tahir MZ, Shaikh F, Siddiqui AA. Primary chiasmal sarcoid granuloma masquerading as glioma of the optic chiasm. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2011;20(10):695-696.
19. Jordan DR, Anderson RL, Nerad J A, Patrinely JR, Scraff DB. Optic nerve involvement as the initial manifestation of sarcoidosis. *Can J Ophthalmol.* 1988;23:232-237.
20. Ing TB, Garrity JA, Cross SA, Ebersold MJ. Sarcoid masquerading as optic nerve meningioma. *Mayo Clin Proc.* 1997;72(1):38-43.
21. Kelley JS, Green WR. Sarcoidosis involving the optic nerve head. *Arch Ophthalmol.* 1973;89:486-488.
22. DeBroff BM, Donahue SP. Bilateral optic neuropathy as the initial manifestation of systemic sarcoidosis. *Am J Ophthalmol.* 1993;116:108-111.
23. Frohman LP, Guirgi M, Turbin RE, Bielory L. Sarcoidosis of the anterior visual pathway; 24 new cases. *J Neuroophthalmol.* 2003;23:190-197.
24. Nq KL, McDermott N, Romanowski CA, Jacson A. Neurosarcoidosis masquerading as glioma of the optic chiasm in child. *Postgrad Med J.* 1995;71(835):265-268.
25. Gelwan MJ, Kellen RI, Burde RM, Kuperthmuth MJ. Sarcoidosis of the anterior visual pathway: successes and failures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(12):1473-1480.
26. Porter N, Beynon HL, Randeve HS. Endocrine and reproductive manifestations of sarcoidosis. *OJM.* 2003;96:553-561.
27. Langrand C, Bihan H, Raverot G., Hypotalamo-pituitary sarcoidosis: a multicenter study of 24 patients. *OJM.* 2012;105(10):981-995.
28. Non L, Brito D, Anastasopoulou C. Neurosarcoidosis-associated central diabetes insipidus masked by adrenal insufficiency. *BMJ Case Report.* 2015;22.
29. Louris DN, Frosch MP, Mena H. *Non-neoplastic diseases of the central nervous system.* Armed Forces Institute of Pathology (Washington). 2009;186-193.
30. Perry A, Brat DJ. *Practical Surgical Neuropathology; a diagnostic approach.* 2010;481.

Поступила 11.10.18  
Received 11.10.18

### Комментарий

Статья актуальна, содержит интересную информацию о достаточно редком заболевании. Представляет интерес для практикующих врачей. Единственное, что, возможно, целесообразно обсудить — это название работы. «Передний зрительный путь» — это не совсем общепринятое класси-

ческое название, хотя оно может использоваться. На мой взгляд, было бы более корректно назвать работу — «Нейросаркоидоз хиазмально-селлярной области» или «Нейросаркоидоз хиазмы и зрительных нервов». Хотя, если авторы настаивают на первичном названии, то это допустимо.

*В.В. Чербилло (Санкт-Петербург)*