

# Множественная невропатия черепных нервов как проявление паранеопластического синдрома при тимоме

Рамазанов Г.Р., Шевченко Е.В., Идилова Л.И., Степанов В.Н., Измайлова А.М., Петриков С.С.

ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи  
им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва  
Россия, 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., 3

Неврологические симптомы могут быть проявлением онкологического заболевания как при непосредственном вовлечении нервной системы (инвазия опухоли, метастазирование, компрессия нервной ткани новообразованием), так и при ее опосредованном повреждении у пациентов с паранеопластическими синдромами. Неврологические проявления при данном синдроме чаще вызывают новообразования, продуцирующие нейроэндокринные белки (мелкоклеточный рак легкого, нейробластома) или вовлекающие органы иммунной системы (тимомы, лимфомы, плазмцитомы). Иногда паранеопластический синдром опережает выявление и верификацию опухоли, поэтому онкопоиск может быть успешной диагностической тактикой у пациентов с неврологическими симптомами неустановленной этиологии.

В качестве иллюстрации такого диагностического подхода в данной статье представлено клиническое наблюдение пациентки с множественной невропатией черепных нервов в дебюте злокачественной тимомы. Симптомы множественной невропатии развились у 20-летней пациентки в течение 2 мес, предшествующих госпитализации в стационар. Дифференциально-диагностический ряд включал в себя инфекционные, аутоиммунные, сосудистые заболевания, болезни, проявляющиеся гиперостозом костей черепа, а также онкологические заболевания. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением выявила патологическое накопление контрастного вещества глазодвигательными, тройничными, преддверно-улитковыми и блуждающими нервами. При компьютерной томографии органов грудной и брюшной полости выявлены признаки новообразований средостения, правого легкого, печени, правого надпочечника и левой почки. Прижизненное патолого-анатомическое исследование материала, полученного с помощью видеоторакоскопической биопсии из новообразования средостения, выявило злокачественную тимому. Пациенты с множественными краниальными невропатиями нередко встречаются в неврологической практике. Установление причины данного состояния является сложной медицинской задачей ввиду большого количества заболеваний, с которыми будет необходимо провести дифференциальную диагностику.

**Ключевые слова:** паранеопластический синдром; невропатия черепных нервов; краниальная невропатия; злокачественная тимомы; магнитно-резонансная томография.

**Контакты:** Евгений Владимирович Шевченко; [neurodoctor.e@gmail.com](mailto:neurodoctor.e@gmail.com)

**Для ссылки:** Рамазанов ГР, Шевченко ЕВ, Идилова ЛИ и др. Множественная невропатия черепных нервов как проявление паранеопластического синдрома при тимоме. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(1):104–107. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-104-107

*Multiple cranial neuropathies as a manifestation of paraneoplastic syndrome in thymoma*  
**Ramazanov G.R., Shevchenko E.V., Idilova L.I., Stepanov V.N., Izmailova A.M., Petrikov S.S.**  
N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department, Moscow  
3, Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russia

Neurological symptoms could be a manifestation of cancer both with direct involvement of the nervous system (tumor invasion, metastasis, compression of nerve tissue by neoplasm) and its mediated damage in patients with paraneoplastic syndromes. Neurological manifestations in this syndrome are more likely to cause neoplasms that produce neuroendocrine proteins (small-cell lung cancer, neuroblastoma) or involve immune system organs (thymomas, lymphomas, plasmacytomas). The paraneoplastic syndrome can be observed ahead of tumor detection and verification in some cases, so cancer screening can be a successful evaluation tactic in patients with neurological symptoms of undetermined etiology.

To illustrate this diagnostic approach, we present the clinical case of a patient with multiple cranial neuropathies as a malignant thymoma manifestation. Symptoms of multiple neuropathies developed in the 20-year-old woman within two months prior to hospitalization. The differential diagnosis included infectious, autoimmune, vascular diseases, diseases manifested by hyperostosis of the skull bones, and oncological diseases. Magnetic resonance imaging of the brain with contrast revealed a pathological accumulation of contrast in the oculomotor, trigeminal, vestibulocochlear, and vagus nerves. Computed tomography of the thorax and abdomen showed signs of neoplasms of the mediastinum, right lung, liver, right adrenal gland, and left kidney. Antemortem pathology study of the material obtained by Video-assisted thoracoscopic biopsy from a mediastinal neoplasm revealed a malignant thymoma.

Patients with multiple cranial neuropathies are often encountered in neurological practice. However, establishing the cause of this condition is a complex medical task due to many diseases with which it will be necessary to conduct a differential diagnosis.

**Keywords:** paraneoplastic syndrome; multiple cranial neuropathies; cranial neuropathy; malignant thymoma; magnetic resonance imaging.

**Contact:** Evgeniy Vladimirovich Shevchenko; [neurodoctor.e@gmail.com](mailto:neurodoctor.e@gmail.com)

**For reference:** Ramazanov GR, Shevchenko EV, Idilova LI, et al. Multiple cranial neuropathies as a manifestation of paraneoplastic syndrome in thymoma. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):104–107. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-104-107

Поражение нервной системы является нередким осложнением онкологических заболеваний различной локализации и разного гистологического типа [1, 2]. По данным P.D. Clouston и соавт. [2], неврологические проявления возникают у 20% больных со злокачественными новообразованиями. Вовлечение в патологический процесс нервной системы может происходить при инвазии опухоли и метастазировании, компрессии новообразованием нервной ткани или опосредованно, по причине метаболических изменений, нарушения функции иммунной системы и гемостаза. Такое опосредованное поражение органов и систем называют паранеопластическим синдромом.

Повреждение нервной системы при паранеопластическом синдроме возникает у 0,25–1% пациентов со злокачественными опухолями различной локализации [2, 3]. Данный синдром возникает при новообразованиях, продуцирующих нейроэндокринные белки (мелкоклеточный рак легкого, нейробластома) или вовлекающих органы иммунной системы (тимомы, лимфомы, плазмоцитомы) [4, 5].

Патология нервной системы при паранеопластическом синдроме может принимать форму энцефалита, миелита, моно- или полиневропатии [5]. По данным М.А. Kanikannan и соавт. [3], в 64,4% случаев паранеопластический синдром служит проявлением поражения периферической нервной системы.

Паранеопластический синдром может на несколько лет опережать выявление и верификацию опухоли [6]. Онкопоиск может быть успешной диагностической тактикой у пациентов с неврологическими симптомами неустановленной этиологии [3]. В данной статье мы хотим проиллюстрировать такой диагностический подход клиническим примером.

**Пациентка А., 20 лет, обратилась в Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (далее – Институт) по направлению невролога поликлиники для прохождения радиохирургического лечения на аппарате «гамма-нож» с диагнозом «нейрофиброматоз II типа». Из анамнеза известно, что за 2 мес до обращения в Институт у пациентки произошло снижение слуха с двух сторон, возник птоз левого века. В течение 2 нед ее беспокоит диффузная головная боль, родственники стали отмечать сонливость в течение суток. В заключении по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастным усилением, выполненной через 2 нед от дебюта симптоматики, указаны нев-**

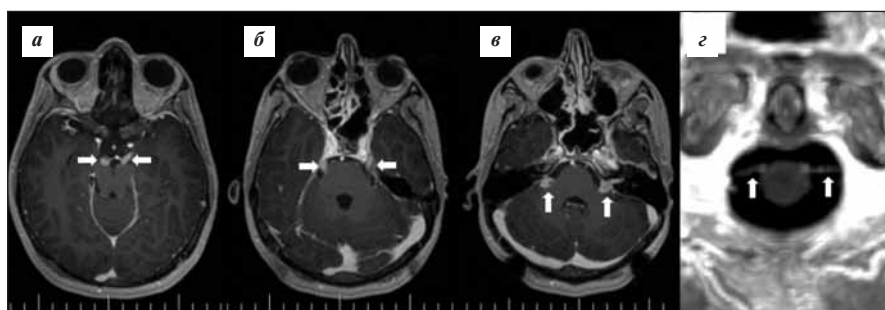
**риномы правого тройничного, обоих преддверно-улитковых нервов (изображения не предоставлены). В анамнезе жизни нет указаний на наследственную отягощенность, в том числе нейрофиброматоз II типа у родственников, также нет указаний на перенесенные и хронические заболевания, травмы и операции.**

**При осмотре:** кожные покровы бледно-розовые, сыпи нет, температура тела 36,5 °С. Дыхание самостоятельное, свободное, при аускультации легких – везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 16 в 1 мин. Артериальное давление – 130/90 мм рт. ст., пульс ритмичный с частотой 72 в 1 мин. В неврологическом статусе: поверхностное оглушение, оценка по Шкале комы Глазго 14 баллов, менингеальных симптомов не выявлено. Зрачки равные, прямая и содружественная фотореакции живые. Птоз левого века, расходящийся вертикальный страбизм за счет левого глазного яблока. Чувствительность лица снижена справа. Слабость верхней и нижней мимической мускулатуры левой половины лица, снижение слуха с двух сторон. Глоточный рефлекс живой, симметричный, глотание и фонация не изменены.

**МРТ головного мозга с контрастным усилением, выполненная в Институте в день поступления, выявила патологическое накопление контрастного вещества глазодвигательными (III), тройничными (V), преддверно-улитковыми (VIII) и блуждающими (X) нервами с двух сторон, а также утолщение III, V, VIII пар черепных нервов (рис. 1).**

**Диагноз нейрофиброматоз II типа был исключен ввиду несоответствия клиническим и радиологическим критериям.**

**Пациентка госпитализирована в неврологическое отделение для дальнейшего обследования и лечения.**



**Рис. 1.** Аксиальные МР-томограммы головного мозга, взвешенные по T1, после контрастного усиления. Отмечаются утолщение нервов и накопление ими контрастного вещества (отмечено стрелками): а – глазодвигательными, б – тройничными, в – вестибуло-кохлеарными. Накопление контрастного вещества блуждающими нервами (г) отмечено стрелками

**Fig. 1.** T1-weighted axial MR images of the brain after contrast enhancement. Thickening of the nerves and their contrast enhancement are noted (marked by arrows): a – oculomotor, b – trigeminal, c – vestibulocochlear. Contrast enhancement of vagus nerves (d) is indicated by arrows

Лабораторная диагностика в объеме клинического, биохимического анализов крови, коагулограммы, общего анализа мочи не выявила отклонений от референсных значений. Отмечали повышение уровня С-реактивного белка до 30 мг/л. Серологические маркеры гемоконтактных заболеваний (ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис) были отрицательными.

Выполнена люмбальная пункция: цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) прозрачная до и после центрифугирования, концентрация белка — 0,90 г/л, лактата — 2,2 ммоль/л, глюкозы — 3,20 ммоль/л. Цитоз составил 4 клетки в 1 мкл, из них эритроцитоз — 0.

Анализ ЦСЖ методом полимеразной цепной реакции не обнаружил генетического материала вирусов *Herpes Simplex I* и *II*, Эпштейна—Барр, цитомегаловируса, а также *Toxoplasma gondii* и *Mycobacterium tuberculosis*.

Электронейромиография не выявила отклонений при оценке функционального состояния нервов конечностей.

Для визуализации очагового поражения, характерного для саркоидоза, была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной и брюшной полости с контрастным усилением, по результатам которой выявлены признаки новообразований средостения, правого легкого, печени, правого надпочечника и левой почки (рис. 2).

Пациентка осмотрена офтальмологом: среды обоих глаз прозрачны, патологии глазного дна не выявлено.

При ультразвуковом исследовании периферических лимфатических узлов выявлены признаки лимфаденопатии.

После выполнения видеоторакоскопической биопсии новообразования переднего средостения пациентке проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг/сут внутривенно в течение 5 сут. Отмечали уменьшение интенсивности головной боли и восстановление ясного сознания.

По результатам прижизненного патолого-анатомического исследования биопсийного материала выявлена гистологическая картина злокачественной тимомы.

После установления диагноза пациентке было рекомендовано продолжение лечения в онкологическом стационаре, от которого пациентка отказалась.

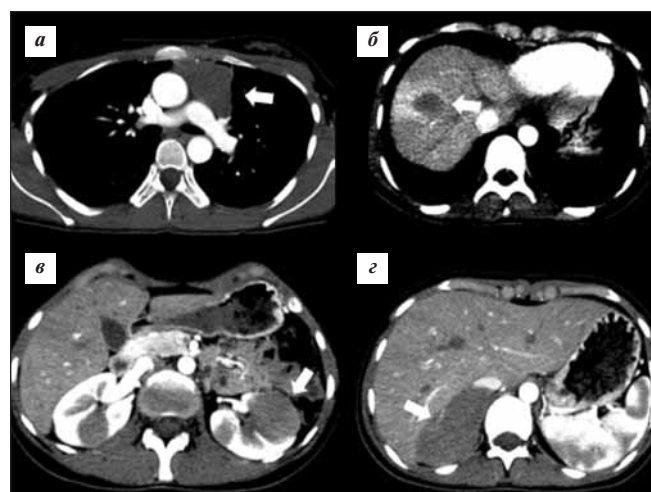
**Обсуждение.** В данном клиническом примере представлена пациентка с подострым развитием клинической картины двусторонней краниальной невропатии.

Диагноз «нейрофиброматоз II типа» был исключен в соответствии с Манчестерскими критериями (1992) [7]. Результаты проведенной МРТ позволили исключить очаговое повреждение ствола мозга. При этом на томограммах, полученных после внутривенного введения контрастного вещества, обращало на себя внимание повышение сигнала от черепных нервов. Данный признак проявляется при нарушении целостности гематоневрального барьера и обусловлен выходом контрастного вещества за пределы сосудистого русла с распространением его в периневрии. Симптом не является специфичным и встречается при различных патологических состояниях. Тем не менее в большинстве случаев он возникает вторично и свидетельствует в пользу генерализации патологического процесса [8]. Анализ ЦСЖ позволил исключить инфекционное заболевание мозговых оболочек и выявить повышение концентрации белка. Выполнение КТ органов грудной клетки было направлено на поиск признаков очагового поражения легких в рамках диагностики саркоидоза, однако обнаружение но-

вообразования средостения и последующее гистологическое исследование биоптата данного новообразования явились ключом к диагнозу.

В нашем клиническом наблюдении паранеопластическая полиневропатия, представленная краниальной невропатией, послужила первым клиническим проявлением злокачественной тимомы. Дебют паранеопластического синдрома с краниальной невропатией является редким вариантом течения данного синдрома: описано несколько клинических случаев у пациентов с раком мочевого пузыря, периапулярным раком, мелкоклеточным раком легкого и раком молочной железы. В серии клинических наблюдений, опубликованных в период с 2005 по 2016 г., как и в представленном примере, невропатия была двусторонней с поражением II, III, IV, VI, VII, VIII пар черепных нервов [6, 9–11].

МРТ является важным методом диагностики паранеопластической полиневропатии. На томограммах при этом может наблюдаться протяженное утолщение черепных нервов с накоплением контрастного вещества. Дифференциальная диагностика при такой картине включает саркоидоз, лимфому, инфекционные заболевания и карциноматоз



**Рис. 2.** Аксиальные компьютерные томограммы грудной клетки и брюшной полости после контрастного усиления. а — мягкотканное объемное образование переднего средостения (указано стрелкой) без признаков инвазии в сосуды; б — патологическое образование в  $S_{VIII}$  сегменте печени (указано стрелкой) с кольцевидным периферическим контрастированием в артериальную фазу; в — мягкотканное объемное образование с признаками васкуляризации в правом надпочечнике (указано стрелкой); г — мягкотканное объемное образование левой почки с неоднородным контрастированием в артериальную фазу и киста правой почки (указана стрелкой)

**Fig. 2.** Axial computed tomography scans of the chest and abdomen after contrast enhancement. а — soft tissue anterior mediastinum mass (indicated by arrow) without signs of invasion into the vessels; б —  $S_{VIII}$  segment of the liver mass (indicated by arrow) with ring-shaped peripheral contrast enhancement in the arterial phase; в — soft tissue mass with signs of vascularization in the right adrenal gland (indicated by arrow); д — soft tissue left kidney mass with inhomogeneous contrast enhancement in the arterial phase and a cyst of the right kidney (indicated by arrow)



оболочек мозга, синдром Гийена–Барре. При этом саркоидоз, лимфома и карциноматозный менингит чаще характеризуются узловым накоплением контрастного вещества и вовлекают другие области нервной системы [12].

Пациенты с множественными краниальными невропатиями нередко встречаются в неврологической практике. Установление причины данного состояния является сложной медицинской задачей ввиду большого количества заболеваний, с которыми будет необходимо провести дифференциальную диагностику. Следует отметить, что заболевания, проявляющиеся множественной краниальной невропатией, в 30% случаев являются неизлечимыми и приводят к тяжелой инвалидизации или летальному исходу в течение 3–6 мес от дебюта болезни [13].

Дифференциально-диагностический ряд должен включать различные инфекционные заболевания, в том числе туберкулез, а также васкулиты, коллагенозы, синдром Шегрена, рассеянный склероз, острый рассеянный энцефаломиелит, синдром Гийена–Барре, энцефалит Бикерстаффа, интрамедуллярные новообразования, болезнь Педжета, токсическое повреждение нервной системы (ингибиторы кальциневрина) [13].

Таким образом, двусторонняя невропатия черепных нервов требует как диагностики инфекционных, воспалительных аутоиммунных, сосудистых и токсических заболеваний, болезней, проявляющихся гиперостозом костей черепа, так и проведения онкопоиска для исключения злокачественного новообразования.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чертоусова АЕ, Черникова ИВ. Паранеопластические синдромы в неврологии. *Нервные болезни*. 2018;(1):32–8. doi: 10.24411/2226-0757-2018-11995 [Chertousova AE, Chernikova IV. Paraneoplastic syndromes in neurology. *Nervnyye bolezni*. 2018;(1):32–8. doi: 10.24411/2226-0757-2018-11995 (In Russ.)].
2. Clouston PD, DeAngelis LM, Posner JB. The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. *Ann Neurol*. 1992;31(3):268–73. doi: 10.1002/ana.410310307
3. Kanikannan MA, Sirisha Y, Uppin MS, et al. Incidence and spectrum of paraneoplastic neurological syndromes: single center study. *J Neurooncol*. 2015;125(1):197–206. doi: 10.1007/s11060-015-1898-7
4. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2010 Sep;85(9):838–54. doi: 10.4065/mcp.2010.0099
5. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet. Neurology*. 2008;7(4):327–40. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70060-7
6. Hammam T, McFadzean RM, Ironside JW. Anti-hu paraneoplastic syndrome presenting as bilateral sixth cranial nerve palsies. *J Neuroophthalmol*. 2005;25(2):101–4. doi: 10.1097/01.wno.0000165103.01237.fl
7. Baser ME, Friedman JM, Wallace AJ, et al. Evaluation of clinical diagnostic criteria for neurofibromatosis 2. *Neurology*. 2002;59(11):1759–65. doi: 10.1212/01.wnl.0000035638.74084.f4
8. Saremi F, Helmy M, Farzin S, et al. MRI of cranial nerve enhancement. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185(6):1487–97. doi: 10.2214/AJR.04.1518
9. Kaido M, Yuasa Y, Yamamoto T, et al. A case of possible paraneoplastic neurological syndrome presenting as multiple cranial nerve palsies associated with gallbladder cancer. *RinshoShinkeigaku*. 2016;56(9):617–21. doi: 10.5692/clinicalneurology.cn-000906
10. Renna R, Plantone D, Batocchi AP. Teaching NeuroImages: a case of hearing loss in a paraneoplastic syndrome associated with anti-Hu antibody. *Neurology*. 2012;79(15):e134. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826e262b
11. Paul R, Ghosh AK, Sinha A, Bhattacharya R. Paraneoplastic optic neuritis as the first manifestation of periamputary carcinoma. *Int J Appl Basic Med Res*. 2015;5(1):73–5. doi: 10.4103/2229-516X.149255
12. Madhavan AA, Carr CM, Morris PP, et al. Imaging Review of Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(12):2176–87. doi: 10.3174/ajnr.A6815
13. Keane JR. Multiple cranial nerve palsies: analysis of 979 cases. *Arch Neurol*. 2005;62(11):1714–7. doi: 10.1001/archneur.62.11.1714

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.09.2021/28.11.2021/13.12.2021

### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Рамазанов Г.Р. <https://orcid.org/0000-0001-6824-4114>

Шевченко Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-9750-3509>

Идилова Л.И. <https://orcid.org/0000-0003-3104-7840>

Степанов В.Н. <https://orcid.org/0000-0003-0007-8054>

Измайлова А.М. <https://orcid.org/0000-0002-5979-5667>

Петриков С.С. <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>