

СЛОЖНЫЙ СЛУЧАЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ И НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ОПУХОЛИ ЛЕГКИХ

Н.Л. Карпина, доктор мед. наук, и.о. гл. науч. сотр., заведующая клинко-диагностическим отделом
Л.Н. Лепеха, доктор биол. наук, профессор, заведующая отделом патоморфологии, клеточной биологии и биохимии
Р.Б. Амансахедов, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-рентгенолог
О.М. Гордеева, мл. науч. сотр.
А.В. Дудченко, аспирант, врач-фтизиатр
А.Э. Эргешов, доктор мед. наук, профессор, директор

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,
Яузская аллея, 2, Москва, 107564, Российская Федерация

A COMPLEX CASE OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PULMONARY TUBERCULOSIS AND A NEUROENDOCRINE TUMOR

N.L. Karpina, Dr. Med. Sc., Acting Chief Researcher; orcid.org/0000-0001-9337-3903
L.N. Lepekha, Dr. Biol. Sc., Professor, Head of Department of Pathomorphology,
Cell Biology and Biochemistry; orcid.org/0000-0002-6894-2411
R.B. Amansakhedov, Cand. Med. Sc., Senior Researcher, Radiologist;
orcid.org/0000-0001-8760-1164
O.M. Gordeeva, Junior Researcher; orcid.org/0000-0002-7219-003X
A.V. Dudchenko, Postgraduate, Phthisiatrician; orcid.org/0000-0002-4868-2640
A.E. Ergeshov, Dr. Med. Sc., Professor, Director; orcid.org/0000-0002-2494-9275

Central Research Institute of Tuberculosis,
Yauzskaya alleya, 2, Moscow, 107564, Russian Federation

Патоморфоз туберкулеза и других заболеваний легких, имеющих сходную клинко-рентгенологическую и морфологическую картину, приводит к значительным трудностям и ошибкам при дифференциальной диагностике легочных процессов. В частности, возникают сложности при дифференцировании нейроэндокринной опухоли (НЭО) легкого и туберкулеза легких.

Представлен клинический случай своевременной диагностики НЭО у пациентки 37 лет при отсутствии клинических симптомов, характерных для этой опухоли. Основными проявлениями в легких по данным компьютерной томографии были одиночные фокусные уплотнения. Диагноз подтвержден при гистологическом исследовании операционного материала.

Ключевые слова: туберкулез легких; нейроэндокринная опухоль; дифференциальная диагностика; морфологическая верификация.

Для цитирования: Карпина Н.Л., Лепеха Л.Н., Амансахедов Р.Б., Гордеева О.М., Дудченко А.В., Эргешов А.Э. Сложный случай дифференциальной диагностики туберкулеза легких и нейроэндокринной опухоли легких. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2018; 99 (5): 259–63. DOI: 10.20862/0042-4676-2018-99-5-259-263

Для корреспонденции: Наталья Леонидовна Карпина; E-mail: natalya-karpina@rambler.ru

Поступила 15.03.2018
Принята к печати 29.03.2018

Pathomorphosis of tuberculosis and other lung diseases that have a similar clinical radiological and morphological picture leads to considerable difficulties and mistakes in the differential diagnosis of pulmonary processes. In particular, there are difficulties in the differential diagnosis of neuroendocrine lung tumors (NET) and pulmonary tuberculosis.

A clinical case of timely diagnosis of a neuroendocrine tumor in a young female patient without clinical symptoms typical for NETs has been described. The main manifestations revealed by chest CT scanning were single focal consolidations. The diagnosis was confirmed by histological studies of surgery samples.

Index terms: pulmonary tuberculosis; neuroendocrine tumor; differential diagnosis; morphological verification.

For citation: Karpina N.L., Lepekha L.N., Amansakhedov R.B., Gordeeva O.M., Dudchenko A.V., Ergeshov A.E. A complex case of differential diagnosis of pulmonary tuberculosis and a neuroendocrine tumor. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2018; 99 (5): 259–63 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2018-99-5-259-263

For correspondence: Natal'ya L. Karpina; E-mail: natalya-karpina@rambler.ru

Acknowledgements. The article is written in the framework of the research work of the Central Research Institute of Tuberculosis, UN 0515-2015-0003.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received March 15, 2018
Accepted March 29, 2018

Введение

В настоящее время вопрос диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза органов дыхания сохраняет свою актуальность [1]. Так, частота расхождения первичного и уточненного диагноза при фокусных образованиях, инфильтративных изменениях легких варьирует от 14 до 90% [1–4]. Патоморфоз туберкулеза и других заболеваний легких, имеющих сходную клинико-рентгенологическую и морфологическую картину, приводит к значительным трудностям и ошибкам при дифференциальной диагностике легочных процессов [2, 3, 5].

В частности, большие трудности возникают при дифференциальной диагностике нейроэндокринной опухоли (НЭО), локализующейся в легких, и туберкулеза легких, так как более чем в 90% наблюдений в клинической картине НЭО имеют место кровохарканье, кашель, рецидивирующая легочная инфекция, лихорадка, боли в грудной клетке, которые могут быть и при туберкулезе легких [6–8].

Нейроэндокринные опухоли – группа новообразований различной степени злокачественности, происходящих из клеток диффузной нейроэндокринной системы, способных продуцировать пептидные гормоны и биогенные амины.

Трудности в диагностике НЭО, особенно на ранней стадии, заключаются в том, что опухоль растет медленно, бессимптомно и выявляется на стадии отдаленных метастазов [6, 7].

В качестве примера приводим клинический случай, вызвавший трудности в установлении диагноза, при наличии в легких, по данным комплексного рентгенологического КТ-исследования, одиночных фокусных образований у пациентки молодого возраста.

Клиническое наблюдение

Пациентка С., 37 лет, обратилась в консультативно-поликлиническое отделение ЦНИИТ

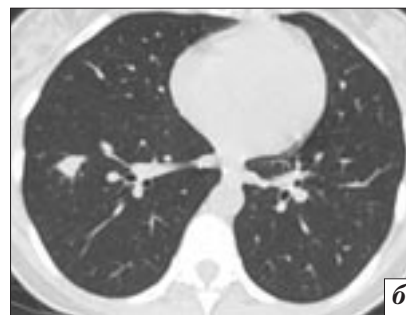
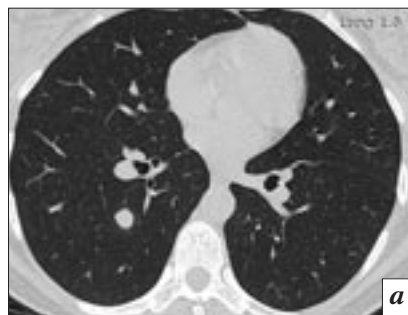


Рис. 1. МСКТ, аксиальный срез на уровне устья нижнедолевых бронхов:

а – в зоне ядра S6 сегмента нижней доли правого легкого определяется четко очерченный фокус гомогенной структуры; *б* – в кортикальной зоне S8 сегмента нижней доли правого легкого отмечается четко очерченный фокус полигональной формы, гомогенной структуры

27.01.2015 г. с целью госпитализации для прохождения лечения. Диагноз: Очаговый туберкулез легких в фазе инфильтрации, кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) не обнаружены. Предъявляла жалобы на сухой кашель, боли в правой половине грудной клетки, усиливающиеся при глубоком дыхании.

Анамнез заболевания. С 2013 г. у пациентки появились жалобы на кашель с отхождением незначительного количества вязкой прозрачной мокроты, с периодическим (2 раза в год) ухудшением состояния в виде повышения температуры тела до субфебрильных цифр и увеличения количества отделяемой за сутки мокроты. По поводу указанных жалоб пациентка была обследована в противотуберкулезном диспансере (ПТД) по месту жительства, где было дано заключение о том, что данных за наличие туберкулеза органов дыхания нет. В октябре 2014 г. состояние пациентки ухудшилось, отмечались повышение температуры тела до 37,5–37,7 °С, приступообразный кашель с отхождением мокроты желтого цвета и боль в грудной клетке справа. При обследовании в поликлинике по месту жительства были выявлены изменения в нижней доле правого легкого и установлен диагноз: Внебольничная пневмония нижней доли правого легкого.

После курса антибактериальной терапии температура тела

у пациентки нормализовалась. Однако при контрольной рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) в нижней доле правого легкого сохранялись очаговые изменения. Пациентка была направлена на обследование в ПТД по месту жительства.

При обследовании в ПТД проведена иммунодиагностика туберкулеза: реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-L отрицательная, на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным «Диаскинтест» – отрицательная. При трехкратном исследовании мокроты КУМ не обнаружены. Рекомендовано проведение многосрезовой компьютерной томографии (МСКТ) ОГК.

Результаты МСКТ от 14.01.2015 г.: в зоне ядра S6 сегмента правого легкого выявлен четко очерченный фокус гомогенной структуры, размером 10×11,5 мм. В кортикальной зоне S8 правого легкого выявлен четко очерченный фокус полигональной формы, гомогенной структуры, размером 15×13 мм (рис. 1).

В ПТД по месту жительства пациентке был установлен диагноз: Очаговый туберкулез легких в фазе инфильтрации, КУМ не обнаружены.

27.01.2015 г. пациентка обратилась в консультативно-поликлиническое отделение ЦНИИТ с целью госпитализации для лечения. Жалобы на момент осмотра: сухой кашель, боли в правой

половине грудной клетки, усиливающиеся при глубоком дыхании.

При осмотре кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, в легких дыхание везикулярное, хрипов нет, периферические лимфоузлы не увеличены, живот мягкий, безболезненный во всех отделах.

Результаты обследования.

Клинические и биохимические анализы крови – без патологических изменений. ЭКГ: ритм синусовый, частота сердечных сокращений 73 уд/мин, рисунок ЭКГ в пределах нормы. ФВД: вентиляционная способность легких не нарушена. Иммунодиагностика на туберкулеза: реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-L отрицательная, на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным «Диаскинтест» – отрицательная. При исследовании мокроты КУМ не обнаружены, ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) не выявлены.

Учитывая наличие фокусных образований в нижней доле правого легкого, сохраняющихся после курса неспецифической антибактериальной терапии, отрицательные результаты иммунологических тестов на туберкулез, отсутствие в мокроте КУМ, ДНК МБТ, туберкулезный генез изменений в легких вызвал сомнения. Пациентке был установлен предварительный диагноз: Фокусные образования в нижней доле правого легкого неуточненной этиологии. С целью морфологической и этиологической верификации диагноза выполнена фибробронхоскопия (ФБС) с комплексом биопсий (05.02.2015 г.). При эндоскопическом исследовании патологии в бронхах не выявлено. В бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) КУМ не обнаружены, ДНК МБТ не выявлены, уровень альвеолярных макрофагов 59%, лимфоцитов 37%, нейтрофилов 4%, рост микобактерий туберкулеза не наблюдался.

В итоге, несмотря на проведение комплексного обследования

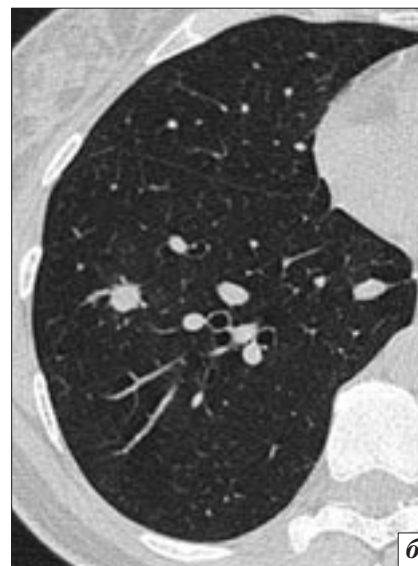
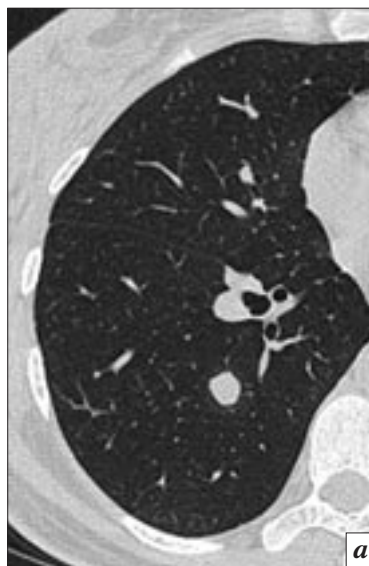


Рис. 2. МСКТ, аксиальный срез на уровне устья нижнедолевых бронхов, фрагменты исследований в динамике:

а – четко очерченный фокус в зоне ядра S6 сегмента нижней доли правого легкого без динамики; *б* – фокусное образование в кортикальной зоне S8 сегмента нижней доли правого легкого без динамики

с применением современных молекулярно-генетических и инвазивных методов обследования, диагноз верифицировать не удалось. Было принято решение о диагностической резекции легкого. Однако от хирургического вмешательства пациентка отказалась.

По данным контрольной МСКТ ОГК от 31.03.2015 г., в S6 правого легкого – без динамики, сохраняется четко очерченный фокус однородной структуры, размером 10×11,5 мм. Фокусное образование в кортикальной зоне S8 сегмента нижней доли правого легкого без динамики, прежнего размера и структуры (рис. 2).

Учитывая, что при динамическом наблюдении сохранялись фокусные образования нижней доли правого легкого, пациентке повторно рекомендована диагностическая резекция легкого.

01.04.2015 г. пациентка была госпитализирована во 2-е терапевтическое отделение ЦНИИТ с предварительным диагнозом: Фокусные образования нижней доли правого легкого неуточненной этиологии.

09.04.2015 г. выполнена операция – видеоассистированная

торакоскопическая (ВАТС) резекция нижней доли правого легкого.

Гистологическое описание реzeцированного материала: ткань легкого преимущественно нормального строения. В стенке двух крупных бронхов, с распространением на прилежащую ткань, выявлены опухолевидные образования, состоящие из преимущественно мономорфных гиперхромных клеток, образующих трабекулярные, альвеолярные структуры. Местами отмечаются фокусы железистой дифференцировки со слизееобразованием и клеточного полиморфизма с наличием единичных митозов. Опухоли окружены псевдокапсулой с фокусами инвазии и прорастанием в окружающую легочную ткань. На некотором удалении от них в легочной ткани располагаются единичные гистиоцитарные, с примесью макрофагов и лимфоидным инфильтратом гранулемы, с наличием единичных эозинофилов. Такие же гранулемы имеются в ткани лимфатического узла, с наличием немногочисленных опухолевых клеток.

Заключение: Картина новообразований легочной ткани по ти-

пу карциноидной опухоли (нейроэндокринная опухоль). Признаков туберкулезного воспаления не выявлено.

В онкологическом диспансере по месту жительства пациентки было проведено иммуногистохимическое исследование, которое подтвердило диагноз – нейроэндокринная опухоль легкого.

Таким образом, по результатам гистологического исследования операционного материала был установлен клинический диагноз: Нейроэндокринная опухоль правого легкого (высокодифференцированная). Состояние после VATS-резекции нижней доли правого легкого (от 09.04.2015 г.).

Послеоперационный период протекал без осложнений, и пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение онколога.

В настоящее время, через 2,5 года после операции, состояние пациентки удовлетворительное, жалоб нет. Пациентка находится под наблюдением онколога, по результатам контрольного обследования данных за рецидив заболевания нет.

Обсуждение

Нейроэндокринные опухоли относятся к числу редко встречающихся онкологических заболеваний. Обычно поражают пищеварительную и дыхательную системы, но могут выявляться и в других органах. НЭО возникают спорадически или являются следствием одного из нескольких наследственных синдромов, сопровождающихся развитием множественных нейроэндокринных опухолей в различных органах. Статистические показатели заболеваемости НЭО составляют 2–3 случая на 100 тыс. населения, однако специалисты указывают на то, что в процессе аутопсии нейроэндокринные опухоли обнаруживаются у 8–9 человек на 100 тыс. населения, что свидетельствует о низком уровне прижизненной диагностики. НЭО

обычно выявляются у взрослых, чаще у мужчин [4–7].

С учетом локализации выделяют бронхопульмональные НЭО и новообразования пищеварительной системы. Нейроэндокринные опухоли (карциноид) бронхов и легких составляют около 3% от всех онкологических заболеваний дыхательной системы и примерно 25% от общего числа НЭО. В 2000 г. термин «карциноид» заменен определением «эндокринная опухоль» (ВОЗ), и в настоящее время его применяют только для нейроэндокринных новообразований легких [6, 7, 9].

Нейроэндокринная опухоль (карциноид) может локализоваться в легочной паренхиме и бронхах, что, по аналогии с раком легкого, предопределяет выделение для этой опухоли центральной и периферической клинико-анатомических форм.

Клинические проявления НЭО связаны в основном с локализацией опухоли, а при функционирующих опухолях – с синдромами, вызванными продукцией биологически активных веществ. В связи с разнообразием возникающих синдромов болезней может длительно маскироваться под другие заболевания, что очень затрудняет постановку правильного диагноза. Несмотря на секрецию опухолью гормонов и биологически активных веществ, карциноидный синдром наблюдается лишь у 1–5% больных и характеризуется жалобами на приступы жара или приливы крови к голове, шее, рукам, а также проявлениями бронхоспазма, диареи, дерматозов, в некоторых случаях – расстройствами сознания. У 2% больных также выявляются акромегалия, синдром Иценко–Кушинга [4, 6, 7]. Клинические симптомы при нефункционирующих НЭО неспецифичны. Они могут быть обусловлены локальным распространением опухоли или метастатическим процессом [4, 9]. При центральной форме карциноида течение

болезни в каждом четвертом случае бессимптомно, в каждом втором отмечается кровохарканье, что обусловлено выраженной васкуляризацией опухоли. Клинические проявления определяются уровнем поражения бронха, степенью нарушения легочной вентиляции. Типичный карциноид, обладая более медленным темпом роста, как правило, не приводит к резкой декомпенсации дыхания. В некоторых случаях возникают жалобы на одышку, что обусловлено клапанным механизмом обтурации крупного бронха [5, 9].

При компьютерной томографии органов грудной клетки карциноидные опухоли визуализируются в виде очагов высокой плотности. Для центрального карциноида характерны ровные, четкие контуры узла в просвете бронха, чаще при отсутствии утолщения стенки бронха и перибронхиальных тканей. При периферической локализации карциноида – опухоль небольшого размера, имеет круглую или овоидную форму с ровными, четкими контурами. Нередко в структуре новообразования определяются очаги повышенной плотности [4, 5].

С 2000-х гг. для дифференциальной диагностики карциноидов применяются исследования специфических опухолевых маркеров: хромогранина А, нейронспецифической енолазы, фракции гликопротеиновых гормонов и др.

Основным методом радикального лечения локализованного карциноида является хирургический [4, 6].

Необходимо отметить, что при наличии в легких единичных фокусных образований в дифференциально-диагностическом ряду рассматриваются туберкулез, неспецифические заболевания органов дыхания, вторичные изменения, неопластические заболевания.

Представленный клинический случай вызвал трудности в диагностике в связи с тем, что: 1) у пациентки был длительный

анамнез заболевания (3 года) с жалобами бронхолегочного характера; 2) при обследовании пациентки в 2013 и 2014 гг. жалобы бронхолегочного характера и рентгенологические изменения в легких были расценены как неспецифическое воспалительное заболевание, более того, после курса антибактериальной терапии был получен клинически положительный эффект, однако изменения в правом легком сохранялись и были расценены как изменения туберкулезного генеза; 3) отсутствовали клинические проявления, характерные для нейроэндокринной опухоли (карциноидный синдром), в связи с тем, что неоплазма была нефункционирующей; 4) некорректная оценка рентгенологических изменений в легких в 2013 г. без динамического рентгенологического контроля после курса проведенной антибактериальной терапии привела к задержке установления истинного диагноза.

Таким образом, учитывая вышеизложенное, диагноз туберкулеза легких мог быть наиболее вероятным. Однако тщательный анализ анамнеза заболевания и результатов обследования позволил усомниться в туберкулезной природе изменений в правом легком. В итоге было принято единственно верное решение о необходимости морфологической и этиологической верификации диагноза (ВАТС-резекция легкого). Более того, даже в случае установления туберкулезной этиологии изменений в легком для проведения адекватной противотуберкулезной терапии необходимы были данные лекарственной чувствительности возбудителя, а данное исследование могло быть проведено только при микробиологическом исследовании операционного материала.

Заключение

В настоящее время в связи с клиническим и морфологическим патоморфозом заболеваний органов дыхания отмечается ги-

пердиагностика туберкулеза, что приводит к увеличению сроков установления истинного диагноза, проведению необоснованной терапии и неблагоприятному исходу, особенно при онкологических заболеваниях. Первоначальные ошибки в установлении диагноза в представленном клиническом случае были обусловлены отсутствием жалоб, характерных для НЭО, недооценкой клинико-рентгенологических данных и отсутствием этиологической и морфологической верификации диагноза.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Статья написана в рамках НИР ФГБНУ «ЦНИИТ», УН 0515-2015-0003.

Литература

1. Карпина Н.Л., Посаженикова С.Ю., Перфильев А.В., Лепеха Л.Н., Демикхова О.В. Диагностические ошибки при инфильтративных изменениях в легких. *Врач*. 2015; 7: 59–62.
2. Лаушкина Ж.А., Филимонов П.Н. Гипердиагностика туберкулеза у больных со злокачественными новообразованиями лёгких. *Туберкулез и болезни легких*. 2014; 91 (5): 56–9.
3. Лаушкина Ж.А., Краснов В.А. Особенности нетуберкулезных заболеваний легких, выявляемых во фтизиатрических стационарах. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2016; 94 (7): 38–42. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-7-38-42
4. Трахтенберг А.Х., Франк Г.А., Пикин О.В., Соколов В.В., Колбанов К.И. Нейроэндокринные опухоли легких. *Российский онкологический журнал*. 2011; 4: 8–14.
5. Алексеева Т.Р., Смирнова Е.А., Чистякова О.В., Райхлин Н.Т., Волова Н.Л. Лучевая диагностика нейроэндокринных опухолей легкого. *Фарматека*. 2011; 16: 104–11.
6. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Пикин О.В. Ошибки в диагностике и лечении злокачественных опухолей легкого. *Терапевтический архив*. 2004; 10: 5–12.

7. Бохян В.Ю., Бельцевич Д.Г., Ва-шакмадзе Л.А., Горбунова В.А., Делекторская В.В., Егоров В.В. и др. Нейроэндокринные опухоли. Клинические рекомендации. М.; 2014.
8. Barakat M.T., Meeran K., Bloom S.R. Neuroendocrine tumours. *Endocrin. Relat. Cancer*. 2004; 11: 1–18.
9. Емельянова Г.С. К вопросу о нейроэндокринных опухолях. *Русский медицинский журнал*. 2012; 3 (2): 34–8.

References

1. Karpina N.L., Posazhennikova S.Yu., Perfil'ev A.V., Lepekha L.N., Demikhova O.V. Diagnostic errors in pulmonary infiltrative changes. *Vrach (The Doctor)*. 2015; 7: 59–62 (in Russ.).
2. Laushkina Zh.A., Filimonov P.N. Hyperdiagnosis of tuberculosis in patients with lung malignancies. *Tuberkulez i Bolezni Legkikh (Tuberculosis and Lung Diseases)*. 2014; 91 (5): 56–9 (in Russ.).
3. Laushkina Zh.A., Krasnov V.A. Specific features of non-tuberculous pulmonary diseases detected in TB hospitals. *Tuberkulez i Bolezni Legkikh (Tuberculosis and Lung Diseases)*. 2016; 94 (7): 38–42 (in Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-7-38-42
4. Trakhtenberg A.Kh., Frank G.A., Pikin O.V., Sokolov V.V., Kolbanov K.I. Neuroendocrine tumors of the lungs. *Russian Journal of Oncology*. 2011; 4: 8–14 (in Russ.).
5. Alekseeva T.R., Smirnova E.A., Chistyakova O.V., Raykhlin N.T., Volova N.L. Radiodiagnosis of neuroendocrine tumor of the lung. *Pharmateca*. 2011; 16: 104–11 (in Russ.).
6. Chissov V.I., Trakhtenberg A.Kh., Kolbanov K.I., Pikin O.V. Misdiagnosis and mistreatment of pulmonary cancer. *Terapevticheskiy Arkhiv (Therapeutic Archive)*. 2004; 10: 5–12 (in Russ.).
7. Bokhyan V.Yu., Bel'tsevich D.G., Vashakmadze L.A., Gorbunova V.A., Delektorskaya V.V., Egorov A.V. et al. Neuroendocrine tumors. Clinical recommendations. Moscow; 2014 (in Russ.).
8. Barakat M.T., Meeran K., Bloom S.R. Neuroendocrine tumours. *Endocrin. Relat. Cancer*. 2004; 11: 1–18.
9. Emelyanova G.S. On the issue of neuroendocrine tumors. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal (Russian Medical Journal)*. 2012; 3 (2): 34–8 (in Russ.).