

С.В. Козырев<sup>1</sup>, Е.А. Ионова<sup>1</sup>, Д.А. Сарачан<sup>1</sup>, В.Н. Троян<sup>2</sup>, А.Н. Бобин<sup>2</sup>, И.В. Трутень<sup>2</sup>, О.А. Рукавицын<sup>2</sup>

## ОСОБЕННОСТИ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ КРОВОИЗЛИЯНИЙ В ОЧАГИ ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

<sup>1</sup>ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва  
<sup>2</sup>ФГБУ ГВКГ им. Н.Н. Бурденко Министерства обороны РФ

Контактное лицо: Козырев Сергей Владимирович: serzh.kozyrev.1975@mail.ru

### Резюме

При остром миелобластном лейкозе (ОМЛ) злокачественная трансформация и неконтролируемая пролиферация аномально дифференцированных, долго живущих клеток-предшественниц миелоидного ряда вызывает появление большого количества бластных клеток в циркулирующей крови и замещение нормального костного мозга опухолевыми клетками, а также поражением других органов и систем. Неврологические нарушения при ОМЛ заболеваниях относятся к числу вторичных поражений нервной системы. Морфологически нейрорлейкоз характеризуется многоочаговыми лейкоцитарными инфильтратами и нарушением миелинизации нервных волокон. В таких ситуациях при компьютерной томографии головного мозга может обнаруживаться очаговое поражение вещества мозга, лейкозная инфильтрация оболочек головного мозга, интракраниальные геморрагии, инфаркты мозга.

**Ключевые слова:** Дозиметрия, стохастическое моделирование, скелет, красный костный мозг, трабекулярная кость

**Для цитирования:** Козырев С.В., Ионова Е.А., Сарачан Д.А., Троян В.Н., Бобин А.Н., Трутень И.В., Рукавицын О.А. Особенности лучевой диагностики кровоизлияний в очаги поражения головного мозга при онкогематологической патологии. Клиническое наблюдение // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2022. № 3. С. 61–64. DOI: 10.33266/2782-6430-2022-3-61-64

S.V. Kozyrev<sup>1</sup>, E.A. Ionova<sup>1</sup>, D.A. Sorochan<sup>1</sup>, V.N. Troyan<sup>2</sup>, A.N. Bobin<sup>2</sup>, I.V. Truten<sup>2</sup>, O.A. Rukavitsyn<sup>2</sup>

## Features of Radiological Diagnosis of Hemorrhages in Foci of Brain Lesions in Oncohematological Pathology. Clinical Observation

<sup>1</sup>Burnasyan State Research Center - Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency  
<sup>2</sup>The N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital Ministry of Defense of the Russian Federation

Contact person: Kozyrev Sergey Vladimirovich: serzh.kozyrev.1975@mail.ru

### Abstract

The acute myeloid leukemia (AML) is the malignant transformation and uncontrolled proliferation of abnormally differentiated, long-lived myeloid progenitor cells cause a large number of blast cells in the circulating blood and replacement of normal bone marrow with tumor cells, as well as damage to other organs and systems. Neurological disorders in AML diseases are among the secondary lesions of the nervous system. Morphologically, neuroleukemia is characterized by multifocal leukemic infiltrates and disorders of the myelination of nerve fibers. The formation of leukemic foci in the medulla leads to an increase in intracranial pressure, compression of cerebral and spinal structures, loss of functions of the affected area. In such situations, computed tomography of the brain may reveal lesions of the brain substance, leukemic infiltration of the meninges of the brain, intracranial hemorrhages, and cerebral infarctions.

**Keywords:** acute myeloid leukemia, cerebral hemorrhage, computed tomography

**For citation:** Kozyrev SV, Ionova EA, Sorochan DA, Troyan VN, Bobin AN, Truten IV, Rukavitsyn OA. Features of Radiological Diagnosis of Hemorrhages in Foci of Brain Lesions in Oncohematological Pathology. Clinical Observation. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2022.3:61-64. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2022-3-61-64

### Введение

Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) представляет собой опухолевое заболевание кроветворной ткани, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией, нарушением дифференцировки, накоплением в костном мозге и периферической крови незрелых клеток (бластов). Клиническая симптоматика острого лейкоза обычно неспецифична, вариабельна и связана с уменьшением продукции нормальных гемопоэтических клеток и поражением лейкоцитарными клетками других органов [1].

В большинстве случаев конкретная причина возникновения ОМЛ остается неизвестной, но доказано, что ОМЛ, являясь следствием повреждения (мутации) в генетическом материале клоногенной кроветворной клетки, может стать следствием ионизирующей радиации при взрыве атомной бомбы, а также химио- и радиотерапии по поводу других опухолей. В связи с чем проводится активный поиск и анализ других возможных лейкомогенных факторов (низкие дозы радиации, химические вещества, курение, электромагнитные волны) [2, 3].

Считается, что ОМЛ заболевают в среднем 3–5 человек на 100 тыс. населения в год. При этом заболеваемость резко возрастает в возрасте старше 60 лет и составляет 12–13 случаев на 100 тыс. населения у лиц в возрасте старше 80 лет. Медиана возраста этого заболевания составляет 65 лет [4].

Обычно поражение центральной нервной системы наблюдается при острых лимфобластных лейкозах, а при ОМЛ крайне редко. Поражения центральной нервной системы при ОМЛ значительно усугубляет тяжесть состояния больных и влияет на исход. Первые упоминания о лейкоцитарных объемных образованиях головного мозга встречаются в 1811 году. Они были описаны и названы хлоромой (название обусловлено зеленым цветом образования при патоморфологическом исследовании). Позднее, в 1966 году оно переименовано в гранулоцитарную саркому. В зависимости от субстрата поражения в научной литературе так же могут встречаться термины: экстрамедулярные лейкоэмические опухоли, экстрамедулярная миелобластома, экстрамедулярные миелоидные опухоли [1].

При ОМЛ патоморфологические нарушения при поражении нервной системы обычно связаны с замещением нормальной гемопоэтической ткани опухолевыми клетками и (или) инфильтрацией ими различных отделов нервной системы. Наиболее типичные изменения – формирование лейкоэмических инфильтратов, а также демиелинизация, астроцитоз, глиоз. Проникновение лейкозных клеток в нервные ткани происходит контактным и диапедезным путём. В первом случае клетки распространяются на мозговые оболочки из костей черепа и позвоночника. При разрушении оболочек они инфильтрируют подлежащее мозговое вещество. Диапедезный механизм вызван повышенной проницаемостью стенок сосудов, вследствие чего циркулирующие с током крови бласты переходят из сосудистого русла в нервную ткань [5, 6]. Очень редки случаи, когда в центральной нервной системе (ЦНС) возникает солидная опухоль из лейкозных клеток.

По данным научной литературы выделяют три основных типа развития неврологических нарушений при ОМЛ. Как правило, поражение нервной системы развивается остро или подостро на фоне ярких клинических проявлений онкогематологических заболеваний (общей слабости, повышения температуры до субфебрильных цифр, увеличения периферических лимфатических узлов, гепатоспленомегалии и гиперлейкоцитоза в периферической крови). При втором типе развития (встречается значительно реже) неврологическая симптоматика предшествует клинической картине онкогематологических заболеваний. Третий тип: поражение нервной системы возникает спустя 1–3,5 года после лечения онкогематологического заболевания (в том числе, после аллотрансплантации костного мозга) в стадии костномозговой ремиссии [7, 8].

Клиническая картина нейрорлейкемии сходна с клиническими проявлениями других процессов в ЦНС [9]. Основными синдромами и вариантами поражений являются:

- менингоэнцефалический синдром (поражение мозговых оболочек), при котором к симптомам внут-

ричерепной гипертензии (апатия, сонливость, головная боль, светобоязнь, тошнота, рвота) в течение ближайших суток присоединяются признаки поражения оболочек (ригидность затылочных мышц, симптом Кернига), застойные явления на глазном дне (отек соска зрительного нерва);

- псевдотуморозный синдром (локальное поражение вещества головного мозга) - характеризуется развитием гемипарезов и гемиплегий, иногда судорожных кризов по типу джексоновской эпилепсии;
- поражение черепно-мозговых нервов (возможно вовлечение в процесс периферических отделов зрительного и глазодвигательного);
- поражение периферической нервной системы (парезы, параличи) [10, 11].

За последние 20 лет наблюдается интенсивное развитие лучевой диагностики и внедрение в практику лечебных учреждений более совершенных аппаратов компьютерной и магнитно-резонансной томографии. В связи с этим улучшается визуализация и частота обнаружения патологических изменений в головном мозге (ГМ), мозговых оболочках и в нервных стволах, причиной появления которых является лейкоэмическая инфильтрация. В научной мировой литературе описание случаев кровоизлияний в очаги лейкоэмического поражения ткани мозга встречаются крайне редко. Поражение нервной ткани без адекватного лечения необратимо, поэтому нейрорлейкемия - одно из самых грозных осложнений при лейкозе [12].

#### Клиническое наблюдение

Пациентка А. 95 лет, по роду профессиональной деятельности контактировала с источниками ионизирующего излучения. Страдала ишемической болезнью сердца более 20 лет. Выставлен диагноз: ИБС. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Диффузный мелкоочаговый кардиосклероз. Атеросклероз коронарных артерий в стадии атероматоза атерокальциноза со стенозом просвета огибающей, задней межжелудочковой передней межжелудочковой ветвей до 60%. Дегенеративный аортальный порок сердца со стенозом просвета аортального клапана. Атеросклероз аорты в стадии атерокальциноза. Атеросклероз внутренних сонных артерий головного мозга в стадии атероматоза и кальциноза со стенозом просвета до 60%. Гипертоническая болезнь 3 стадии. Хронический неактивный пиелонефрит. Диффузный коллоидный зоб щитовидной железы. Распространенный остеохондроз позвоночника. Получала антиаритмическое лечение.

При последней госпитализации жалобы на нарастание общей слабости, головокружение, головные боли, перебои в работе сердца. С помощью ЭКГ выявлен пароксизм фибрилляции предсердий. В общем анализе крови наблюдалась анемия (гемоглобин - 56 г/л), эритроциты –  $1,23 \times 10^{10}/л$ , тромбоцитопения (тромбоциты –  $17 \times 10^9/л$ ), лейкоцитоз (лейкоциты -  $290 \times 10^9/л$ ), бластные клетки 91%. Проведено иммунофенотипическое исследование бластных клеток. Выставлен диагноз: Острый миелобластный лейкоз, осложнившийся анемией и тромбоцитопенией.

На фоне проводимой цитостатической терапии развилась глубокая кома (ШКТ 3-4 балла) неясной

этиологии. При проведении компьютерной томографии головного мозга в обеих гемисферах, большей частью в лобных и теменных долях, определяются множественные участки полигональной формы, повышенной плотности  $+35 - +45\text{HU}$ , различных размеров от 5 мм до 40 мм, неоднородные по структуре с четкими, неровными контурами с тонким ободком перифокального отека. Наиболее крупные очаги в левой лобной доле размером  $57,8 \times 27,5 \times 34,9$  мм и правой лобной доле размером  $31,5 \times 28,4 \times 23,0$  мм (Рис. 1). Учитывая анамнез, анализ крови с показателями наличия бластных клеток, было высказано предположение о наличии внутримозгового кровоизлияния в очаги лейкоцитарной инфильтрации пораженной ткани головного мозга.

На серии КТ- срезов головного мозга в лобных долях визуализируются множественные очаги различных размеров от 5 мм до 40 мм, патологической плотности от  $+35 \text{HU}$  до  $+45 \text{HU}$ , неоднородные по структуре, с наличием мелких «глыбок» в центре (участки кровоизлияния в очаги некроза), с четкими неровными контурами и тонким ободком перифокального отека.

Несмотря на проводимое лечение, состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, нарастала полиорганная (церебральная, сердечно-сосудистая, дыхательная, почечно-печеночная) недостаточность. Спустя 3 часа после проведенного КТ головного мозга пациентка умерла.

При вскрытии в головном мозге мягкие мозговые оболочки выражено отечные, сосуды полнокровные. На разрезе вещество головного мозга липнет и тянется за лезвием ножа. В левой лобной и теменной долях определяются четко отграниченные участки кровоизлияния объемом 1 до  $7 \text{cm}^3$  (Рис.2). На всем остальном протяжении граница серого и белого вещества головного мозга четкая. В интима артерий основания головного мозга определяются множественные беловато-желтоватые атеросклеротические бляшки, занимающие до 50% площади интимы и суживающие просвет артерий на 60%.



Рис. 2. Макропрепарат головного мозга: в лобных долях справа и слева визуализируются участки кровоизлияния объемом  $1 \text{cm}^3$ ,  $3 \text{cm}^3$ ,  $7 \text{cm}^3$ . Структура мозга сохранена

Fig. 2. Brain macro-preparation: areas of hemorrhage with a volume of  $1 \text{cm}^3$ ,  $3 \text{cm}^3$ ,  $7 \text{cm}^3$  are visualized in the frontal lobes on the right and left. The structure of the brain is preserved

При гистологическом исследовании ткани правой лобной, левой лобной и теменной долей головного мозга очаговые кровоизлияния в участки некроза ткани со скоплением в центре некрозов инфильтрата из монотонных опухолевых клеток среднего размера с центрально расположенными округлыми или овальными ядрами, с разряженным хроматином, местами с наличием ядрышек. Верифицировано очаговое поражение вещества головного мозга бластными клетками (субстратом острого лейкоза). На остальном протяжении отмечаются дистрофические изменения нейронов с участками нейронального опустошения коры, пролиферации глии, преимущественно субкортикально расположенные единичные гематоксилиновые шары. Глиоз стенок сосудов, периваскулярный и перипеллюлярный отек, экстравазатные кровоизлияния. (Рис. 3)

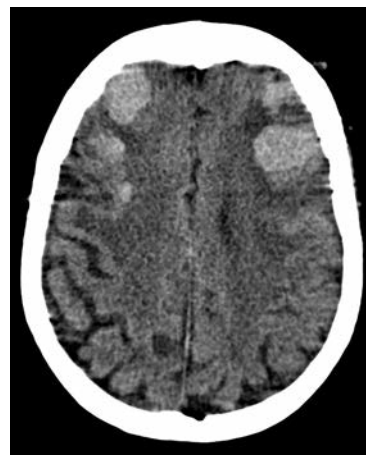
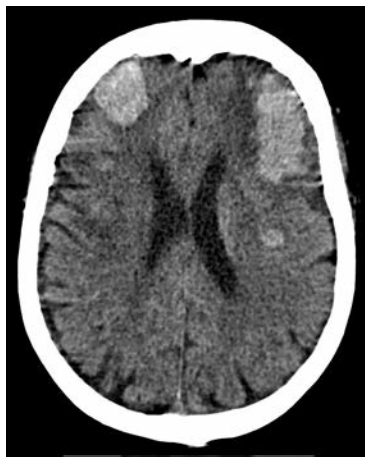
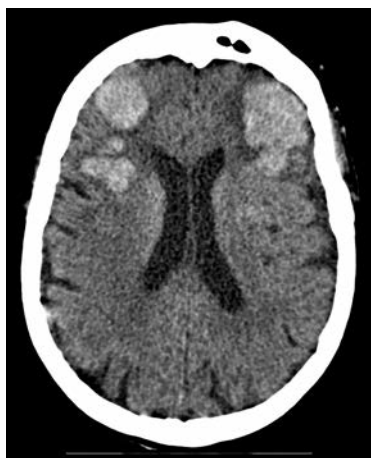
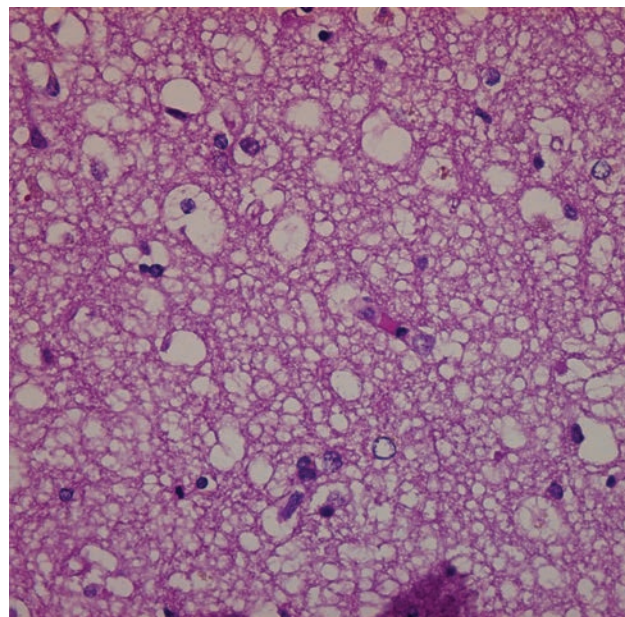
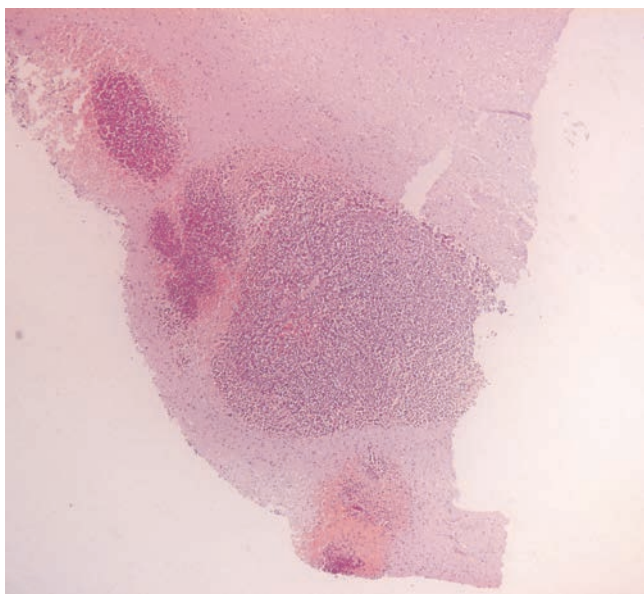


Рис. 1. Компьютерная томография головного мозга  
Fig. 1. Computed tomography of the brain





*Рис. 3.* Микропрепарат головного мозга. Очаговые кровоизлияния в очаги некроза ткани со скоплением в центре некрозов инфильтрата из монотонных опухолевых клеток среднего размера, с центрально расположенными округлыми или овальными ядрами с разряженным хроматином, местами с наличием ядрышек

*Рис. 3.* Микропрепарат головного мозга. Очаговые кровоизлияния в очаги некроза ткани со скоплением в центре некрозов инфильтрата из монотонных опухолевых клеток среднего размера, с центрально расположенными округлыми или овальными ядрами с разряженным хроматином, местами с наличием ядрышек

### Заключение

Очаговые поражения головного мозга опухолью, имеющей строение по типу миелобластного лейкоза. Кровоизлияния в узловое опухолевые поражения головного мозга.

### Выводы

Таким образом, в представленном наблюдении описаны кровоизлияния в очаги поражения вещества головного мозга бластными клетками (субстратом острого лейкоза). При КТ были выявлены определенные закономерности: множественные очаги полигональной формы, различных размеров, повышенной плотности  $+35 - +45\text{HU}$ , неоднородные по структуре, с четкими, неровными контурами и тонким ободком перифокального отека. Полученные данные подтверждены при вскрытии и гистологическом исследовании.

Методика КТ позволила выявить участки геморрагического содержимого в зонах лейкемической инфильтрации вещества головного мозга, показать картину, отличающуюся от других видов внутримозговых кровоизлияний, контузионных очагов.

Развитие кровоизлияния в очаги лейкемического поражения головного мозга свидетельствует о неблагоприятном прогнозе и требует усиления лечения.

Выполнение КТ головного мозга при наличии неврологической симптоматики у пациентов с онкогематологическими заболеваниями позволяет выявить возможные очаговые поражения вещества головного мозга, объективно оценить их локализацию, распространенность, а также осложнения в виде кровоизлияний.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Estey E., Döhner H. Acute Myeloid Leukaemia. *Lancet*. 2006;368;9550:1894–1907.
2. Bharucha J., et al. Prognostic Factors for Clinical Outcomes of Patients with Central Nervous System Leukemia. *Hematol Oncol. Stem. Cell. Ther.* 2020;14;3:240-245.
3. Yao H., et al. Leukaemia Hijacks a Neural Mechanism to Invade the Central Nervous System. *Nature*. 2018;560;7716:55–60.
4. De Kouchkovsky I., Abdul-Hay M. Acute Myeloid Leukemia: a Comprehensive Review and 2016 Update. *Blood Cancer J.* 2016;6;7:e441.
5. Gruber T.A., Zwaan C.M. Central Nervous System Disease in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64;12.
6. Döhner H., et al. Diagnosis and Management of Acute Myeloid Leukemia in Adults: Recommendations from an International Expert Panel, on Behalf of the European Leukemia Net. *Blood*. 2010;115;3:453–474.
7. Del Principe M.I., et al. Involvement of Central Nervous System in Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia: Incidence and Impact on Outcome. *Semin. Hematol.* 2018;55;4:209–214.
8. Heidari N., et al. Central Nervous System Niche Involvement in the Leukemia. *Clin. Transl. Oncol.* 2016;18;3:240–250.
9. Hannon M., et al. Chronic Myelomonocytic Leukemia with Central Nervous System Involvement. *Leuk. Lymphoma*. 2018;59;9:2267–2268.
10. Barredo J., Ritchey A.K. Controversies in the Management of Central Nervous System Leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2010;27;5:329–332.
11. Mauermann M.L. Neurologic Complications of Lymphoma, Leukemia, and Paraproteinemias. *Continuum (Minneapolis)*. 2017;23;3(Neurology of Systemic Disease):669–690.
12. Pinnix C.C., et al. Radiation in Central Nervous System Leukemia: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2018;102;1:53–58.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Поступила:** 01.08.2022. **Принята к публикации:** 28.08.2022.

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

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.

**Article received:** 01.08.2022. **Accepted for publication:** 28.08.2022