

# Лимфома центральной нервной системы

П.В. Власов<sup>1</sup>, Ж.В. Шейх<sup>2</sup>, О.О. Курзанцева<sup>1</sup>, Ю.А. Сидоров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра лучевой диагностики ИПК ФУ “Медбиоэкстрем” МЗ РФ

<sup>2</sup> Городская клиническая больница им. С.П. Боткина

Злокачественная лимфома может поражать различные области центральной и периферической нервной системы [8]. Поражение центральной нервной системы при неходжкинской лимфоме в большинстве случаев носит метастатический характер. Первичная лимфома центральной нервной системы встречается крайне редко.

Первичная лимфома головного мозга макроскопически характеризуется опухолевидными образованиями в полушариях головного мозга, обычно в базальных ганглиях, мозолистом теле, зрительных буграх и в перивентрикулярных областях. Микроскопически отмечается пролиферация лимфомных клеток вокруг сосудов и их диффузная инвазия в паренхиму мозга [4].

Клинически больные предъявляют жалобы на головную боль, тошноту, рвоту и сенсорно-моторные расстройства. Могут быть лихорадка и менингеальные симптомы.

К. Kawasaki et al. (2002), проведя гистопатологические исследования 14 больных с первичной лимфомой центральной нервной системы, в 4 случаях отметили вовлечение спинного мозга, причем распространение лимфоидной инфильтрации шло путем прямой инвазии через продолговатый мозг или путем диссеминации через спинномозговую жидкость [6].

При системной лимфоме и острой лейкемии сначала, как правило, возникает лимфоидная инфильтрация мозговых оболочек, которая затем распространяется через пространства Вирхова–Робина в паренхиму мозга путем пенетрации опухолевых клеток. D.S. Russell и L.J. Rubinstein (1977) отметили инфильтрацию мозговых оболочек более чем у половины детей, больных острым лимфолейкозом [11]; при этом поражение паренхимы мозга было выявлено менее чем у 5% больных [10].

Поражение головного мозга при системной лимфоме отмечается лишь у 5–9% больных [3, 10, 16].

При системной лимфоме поражаются преимущественно периферические отделы голов-

ного мозга и области, прилежащие к желудочкам. Вторичное поражение центральной нервной системы при системной лимфоме характеризуется вовлечением в процесс мозговых оболочек, черепно-мозговых нервов и спинномозговых нервных корешков, инвазией субарахноидального пространства и пенетрацией лимфоидных клеток в паренхиму мозга путем распространения лимфоидной инфильтрации по ходу периваскулярных пространств Вирхова–Робина. В просвете сосудов клетки лимфомы, как правило, не обнаруживаются. Может наблюдаться тромбоз венозных синусов и внутричерепная гипертензия с венозными инфарктами и гидроцефалией [4].

При внутрисосудистом злокачественном лимфоматозе, наряду с пролиферацией опухолевых клеток в просвете сосудов мелкого калибра, отмечается вторичный васкулит, а также различной давности тромботические массы, что играет важную роль в возникновении множественных инфарктов в нервной ткани [1, 4].

В случаях экстрадурального метастазирования, сопровождающегося компрессией спинного мозга, возникают вторичные нарушения микроциркуляции, вызванные главным образом венозным застоем.

Первичная спинальная эпидуральная неходжкинская лимфома встречается крайне редко, особенно в детском возрасте. У взрослых она возникает в основном в 4–5 декадах жизни [15] и, как правило, сопровождается компрессией спинного мозга. Чаще всего в лимфомный процесс вовлекается пояснично-крестцовый отдел позвоночника. Лимфоидная инфильтрация чаще всего распространяется из паравертебрального пространства через межпозвоночные отверстия в эпидуральное пространство.

Правильная диагностика и своевременное лечение играют важную роль в регрессии неврологических осложнений, связанных с лимфомой, и в прогнозе заболевания.

При рентгенологическом исследовании больных лимфомой не всегда выявляются

признаки разрушения костной ткани. Изотопные методы также могут давать негативные результаты. Однако выявляемые при обычном рентгенологическом исследовании костно-деструктивные изменения не всегда коррелируют с неврологической симптоматикой, и поэтому важнее установить степень поражения нервных структур и паравертебральных мягких тканей с помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

КТ и МРТ являются наиболее информативными методами оценки распространенности процесса у больных спинальной лимфомой. КТ располагает хорошими возможностями для оценки костных структур, паравертебральных мягких тканей, но не всегда позволяет объективно судить о поражении оболочек и вещества спинного мозга. МРТ превосходит КТ в распознавании поражения спинного мозга и его оболочек, мягких тканей, а также костного мозга.

На нативных компьютерных томограммах лимфомное поражение головного мозга, как правило, представляет собой изо- или слабо гиперденсивные образования различных размеров и формы, равномерно хорошо накапливающие контрастное вещество после внутривенного контрастного усиления [12, 16]. Отмечено накопление контрастного вещества в виде кольцевидных структур, в основе которого лежит наличие в опухоли центрального некроза [16]. Перифокальный отек обычно выражен умеренно.

При КТ примерно в половине описанных случаев отмечена мультифокальность поражения [12, 15].

Следует отметить, что найденная на аутопсиях и при цитологическом исследовании спинномозговой жидкости лептоменингеальная инфильтрация при лейкемии и системной лимфоме не всегда находит свое отражение на компьютерных томограммах, даже после внутривенного контрастирования [3, 9, 10].

При МРТ лимфомное поражение головного и спинного мозга может быть представлено в виде образований, интенсивность сигнала от которых ниже сигнала от паренхимы мозга на T1- и T2-взвешенных изображениях, что связано с низким содержанием воды в лимфомных массах. После внутривенного контрастного усиления они имеют сигнал высокой интенсивности на T2-взвешенных изображениях [5]. В ряде случаев может наблюдаться диффузная инфильтрация паренхимы мозга.

При лейкемии с поражением центральной нервной системы при МРТ и КТ часто обнару-

живается расширение желудочковой системы и борозд. Такая гидроцефалия большинством авторов считается вторичной вследствие инфильтрации мозговых оболочек. Однако ряд авторов считает эти изменения проявлением вторичной атрофии мозга в ответ на проведенную лучевую и химиотерапию [14].

Внутрисосудистый злокачественный лимфоматоз, характеризующийся массивной пролиферацией лимфомных клеток в сосудистом русле, встречается крайне редко и протекает обычно прогностически неблагоприятно. КТ- и МРТ-проявления его неспецифичны. Поражение носит, как правило, двусторонний несимметричный характер. При контрастном усилении выявляются области повышенного сигнала на T2-взвешенных изображениях и инфарктоподобные очаги в коре и базальных ганглиях [7]. Внутрисосудистый злокачественный лимфоматоз клинически и радиологически трудно дифференцировать с воспалительными заболеваниями центральной нервной системы. S. Schwarz et al. (2002) описали случай диссеминированного внутрисосудистого лимфоматоза у больного с синдромом сдавления конского хвоста и с предположительным диагнозом рассеянного энцефаломиелита, который был поставлен на основании клинических и радиологических данных и результатов исследования спинномозговой жидкости. Окончательный диагноз внутрисосудистого злокачественного лимфоматоза был установлен только после секции [13].

В настоящее время лучевая терапия является методом выбора после проведенного хирургического лечения у больных первичной спинальной лимфомой. Роль химиотерапевтического лечения оспаривается. Так, по данным A. Aviles et al. (2002), у 47 больных с симптомами компрессии спинного мозга, вызванными лимфомным поражением, которым проводилось лечение тремя различными способами: 1 – лучевая терапия, 2 – химиотерапия, 3 – комбинация лучевой терапии с последующей химиотерапией, в рандомизированных группах 10-летняя выживаемость составила 58, 38 и 76% соответственно, что, по мнению авторов, указывает на то, что комбинированное лечение является методом выбора у больных с поражением спинного мозга при злокачественной лимфоме. Это в большей степени касается больных, у которых процесс локализован не только в спинном мозге, а имеет также место микроскопическая диссеминация лимфомных клеток в другие области [2].



В качестве примеров приводим следующие наблюдения.

### Клинический случай № 1

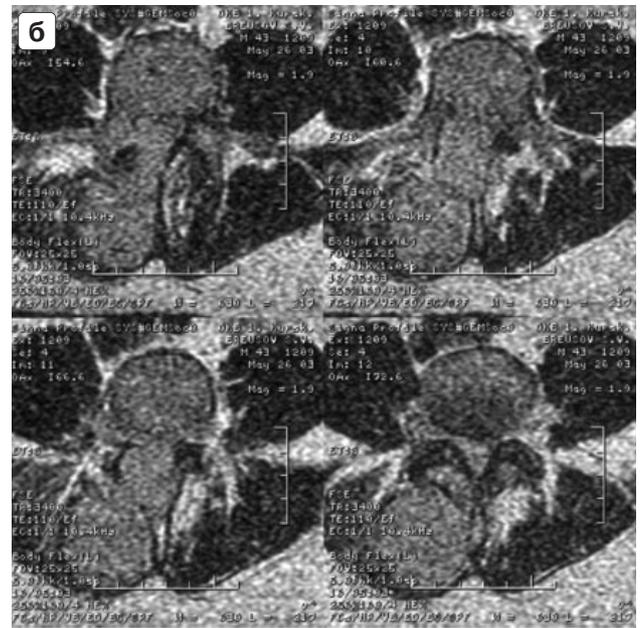
Больной Б., 43 лет, работник атомной станции в течение 15 лет (список грязной зоны). Считает себя больным в течение последних 5 мес, когда впервые появились боли в поясничной области, онемение правой ноги, хромота, невозможность передвигаться без костылей. По месту жительства был поставлен диагноз грыжи диска. Консервативное лечение у невропатолога без эффекта. Было предложено оперативное лечение. Во время операции обнаружена опухоль пояснично-крестцового отдела позвоночника с мягкотканым компонентом в паравертебральных мягких тканях, которую решено было оставить и произвести биопсию опухоли. Гистологическое исследование биоптата – лимфосаркома.

При поступлении состояние больного удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Регионарные лимфатические узлы, доступные пальпации, не увеличены. Пальпаторно отмечалась болезненность по ходу остистых отростков пояснично-крестцового отдела позвоночника. Опухолевых образований в указанной зоне пальпаторно не определялось. Со стороны органов дыхания и кровообращения изменений не выявлено. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены.

Лабораторные исследования без особенностей. Общий анализ крови: лейкоциты – 5,6; гемоглобин – 132; тромбоциты – 212; СОЭ – 12 мм.

При электрофоретическом исследовании белков сыворотки крови и мочи: патологичес-

*Рис. 1. КТ больного первичной эпидуральной лимфомой позвоночника. а – в просвете правого межпозвоночного отверстия на уровне  $L_{III-IV}$  позвонков определяется мягкотканное образование, инфильтрирующее нервный корешок и проникающее в позвоночный канал. б – деструкция остистого отростка и правой дужки  $L_{IV}$  позвонка с наличием мягкотканного компонента, расположенного в позвоночном канале и в паравертебральных тканях, с вовлечением правых длиннейшей и остистой мышц спины. в – при мультипланарной реформации изображения в сагиттальной проекции в позвоночном канале в сегменте  $L_{II-S_1}$  выявляется дополнительное мягкотканное образование, вызывающее расширение межпозвоночного отверстия на уровне  $L_{III-IV}$  и деструкцию остистого отростка  $L_{IV}$ .*



**Рис. 2.** МРТ больного первичной эпидуральной лимфомой позвоночника. а – на T2-взвешенных изображениях, выполненных в сагиттальной проекции, в сегменте L<sub>II</sub>–S<sub>I</sub> определяется экстрадуральное образование, компрессирующее дуральный мешок и распространяющееся на паравerteбральные мягкие ткани. б – T2-взвешенные изображения в аксиальной проекции на уровне L<sub>III</sub>–L<sub>IV</sub> демонстрируют распространение лимфогного процесса как в просвет позвоночного канала, так и в паравerteбральных мягких тканях и в костных структурах.

ких градиентов не выявлено, содержание в сыворотке иммуноглобулинов и других белков нормальное, уровень иммуноглобулина G на нижней границе нормы (96), моноклональной секрети не выявлено, следы альбумина, белок Бенс-Джонса отрицательный.

При исследовании гистологических препаратов, полученных во время операции, выявлена картина В-клеточной из мелких клеток лимфомы с умеренно выраженной пролиферативной активностью. Патологоанатомическое заключение: лимфома.

Анализ пунктата костного мозга: пунктат костного мозга клеточный, встречаются разрушенные клетки, в единичных полях зрения встречаются единичные остеокласты. Микроскопическое исследование трепаната костного мозга: костные балки тонкие, полости широкие. Миелокарициты лежат рыхловато из-за расстройства гемодинамики, представлены элементами трех ростков миелопоэза на всех стадиях созревания. Встречаются отдельные сидерофаги, лимфоциты и плазмоциты. Стенки артерий утолщены, склерозированы. Заключение: в трепанате картина выраженной гипоплазии гемопоэза после проведенной терапии.

При рентгенографии грудной клетки легочные поля без свежих очаговых и инфильтративных изменений.

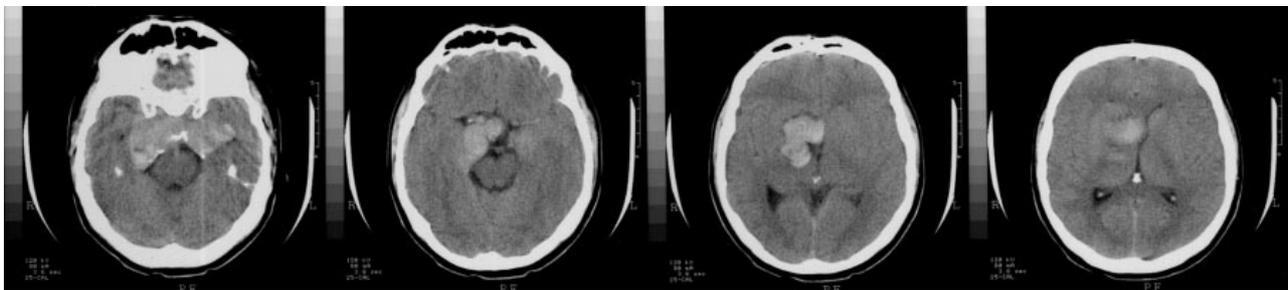
На рентгенограммах костей таза и пояснично-крестцового отдела позвоночника костно-деструктивных изменений не выявлено.

КТ пояснично-крестцового отдела позвоночника: в позвоночном канале на уровне L<sub>II</sub>–S<sub>I</sub> позвонков определяется мягкотканное образование, компрессирующее дуральный мешок и расширяющее правое межпозвоночное отверстие на уровне L<sub>III</sub>–L<sub>IV</sub>, распространяясь на правый нервный корешок, а также вызывающее деструкцию правой ножки дужки и остистого отростка L<sub>IV</sub> позвонка, распространяясь на правую длиннейшую и остистую мышцы спины, размерами 5,0 × 3,9 см в поперечнике, высотой до 14,7 см (рис. 1).

МРТ позвоночника: в пояснично-крестцовом отделе обнаружено экстрадуральное образование сегмента L<sub>II</sub>–S<sub>I</sub> с компрессией дурального мешка и распространением на паравerteбральные ткани (рис. 2).

Сцинтиграфия скелета с <sup>99m</sup>Tc-пирфотехом: очагов гиперфиксации препарата не выявлено.

На основании данных клинико-лабораторных, инструментальных и гистологических исследований больному был поставлен диагноз: В-клеточная лимфома из мелких клеток с умеренно выраженной пролиферативной активностью с поражением пояснично-крестцового отдела позвоночника и мягких тканей спины.



**Рис. 3.** КТ больного первичной лимфомой головного мозга. Компьютерные томограммы демонстрируют наличие гиперденсивного образования неправильной формы многоузлового характера, расположенного в хиазмально-селлярной области, распространяющегося супра- и параселлярно, вызывающего деструкцию спинки турецкого седла и компремирующего желудочковую систему и правую ножку мозга.

Проведена лучевая терапия пояснично-крестцовой зоны с одного прямого поля  $9 \times 18$  см. Разовая доза – 3 Гр, СОД – 39 Гр.

После проведения курса лучевой терапии было отмечено клиническое улучшение в виде уменьшения болей, больной стал ходить без костылей.

### Клинический случай № 2

Больной М., 39 лет, поступил в неврологическое отделение в тяжелом состоянии, с общемозговой и очаговой неврологической симптоматикой. Болен около двух лет, в течение которых отмечал постепенное усиление головных болей, головокружения, ухудшение зрения.

При компьютерной томографии в супра- и параселлярном пространстве выявлено гиперденсивное опухолевидное образование неправильной формы, компремирующее желудочковую систему и правую ножку мозга и вызывающее деструкцию спинки турецкого седла (рис. 3).

На операции и при последующем гистологическом исследовании установлен диагноз лимфомы мозга из мелких клеток.

Таким образом, полиморфизм клинических проявлений и отсутствие специфических диагностических критериев поражения центральной нервной системы при злокачественной лимфоме вызывает большие трудности при установлении правильного диагноза. Диагностика поражения нервной системы при злокачественной лимфоме представляет сложную задачу, которая часто решается только после биопсии.

### Список литературы

1. *Aoyama M., Aoki T., Matsuura Y. et al.* Dramatic but temporary improvements in case of CNS intravascular malignant lymphomatosis // *Rinsho Shinkeigaku*. 2003. V. 43. № 1–2. P. 6–11.
2. *Aviles A., Fernandez R., Gonzalez J.L. et al.* Spinal cord compression as a primary manifestation of aggressive malignant lymphomas: long-term analysis of treatments with radiotherapy, chemotherapy or combined therapy // *Leuk. Lymphoma*. 2002. V. 43. № 2. P. 355–359.
3. *Brant-Zawadzki M., Enzmann D.R.* Computed tomographic brain scanning in patients with lymphoma // *Radiology*. 1978. V. 129. P. 67–71.
4. *Hashizume Y., Yoshida M.* Neuropathology of malignant lymphoma and its related disorders // *Rinsho Shinkeigaku*. 2002. V. 42. № 11. P. 1121–1123.
5. *Herrlinger U., Weller M., Kuker W.* Primary CNS lymphoma in the spinal cord: clinical manifestation may precede MRI detectability // *Neuroradiology*. 2002. V. 44. № 3. P. 239–244.
6. *Kawasaki K., Wakabayashi K., Koizumi T. et al.* Spinal cord involvement of primary central nervous system lymphomas: histopathological examination of 14 autopsy cases // *Neuropathology*. 2002. V. 22. № 1. P. 13–18.
7. *Martin-Duverneuil N., Mokhtari K., Behin A. et al.* Intravascular malignant lymphomatosis // *Neuroradiology*. 2002. V. 44. № 9. P. 749–754.
8. *Muzitani T.* Clinical aspects and pathogenesis of neurological complications due to malignant lymphomas // *Rinsho Shinkeigaku*. 2002. V. 42. № 11. P. 1118–1120.
9. *Lee Y.Y. et al.* Cranial computed tomographic abnormalities in leptomeningeal metastasis // *A.J.N.R.* 1984. V. 5. P. 559–563.
10. *Pagani J.J. et al.* Central nervous system leukemia and lymphoma: Computed tomographic manifestations // *A.J.N.R.* 1981. V. 2. P. 397–403.
11. *Russell D.S., Rubinstein L.J.* Pathology of Tumors of the Nervous System. Ed. 4. Baltimor: Williams and Wilkins, 1977. P. 72–79.
12. *Spillane J.A., Kendall B.E., Moseley I.F.* Cerebral lymphoma: Clinical radiological correlation // *J. Neurosurg. Psychiatry*. 1982. V. 45. P. 199–208.
13. *Schwarz S., Zouba S., Knauth M. et al.* Intravascular lymphomatosis presenting with conus medullaris syndrome mimicking disseminated encephalomyelitis // *Neurooncol.* 2002. V. 4. № 3. P. 187–191.
14. *Tortori-Donati P., Rossi A.* Brain tumors in children // 4th International Pediatric Radiology. Postgraduate Course. Paris, 2001. P. 40.
15. *Wei S.H., Sheen J.M., Huang C.B. et al.* Primary spinal epidural non-Hodgkin's lymphoma in a child // *Chang Gung Med. J.* 2001. V. 24. № 12. P. 820–825.
16. *Whelan M.A., Kricheff I.I.* Intracranial lymphoma // *Semin. Roentgenol.* 1984. V. 19. P. 91–99.