

УДК 616.831-006.44

А.П. СТАМО, В.Н. ГРИГОРЬЕВА, А.А. КИСЕЛЕВА, Ю.Д. АВДОНИНА

Нижегородская государственная медицинская академия

Поражение головного мозга при В-лимфопролиферативных заболеваниях

Стамо Анна Петровна

аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики

607680, г. Нижний Новгород, ул. Академическая, д. 1, кв. 19, тел. 8-910-101-19-42, e-mail: Stamo-Anna@yandex.ru.

В статье приведен обзор научных публикаций последних лет по вопросам первичного и вторичного поражения головного мозга при В-лимфопролиферативных заболеваниях. Представлены основные аспекты клиники и диагностики церебральных проявлений первичных лимфом головного мозга, хронического лимфобластного лейкоза и множественной миеломы. Приведено клиническое описание случая развития первичной В-лимфомы головного мозга у 31-летнего мужчины.

Ключевые слова: В-лимфопролиферативные заболевания, первичная лимфома ЦНС, хронический лимфобластный лейкоз, множественная миелома

A.P. STAMO, V.N. GRIGORYEVA, A.A. KISELEVA, J.D. AVDONINA

Nizhniy Novgorod State Medical Academy

Cerebral damages in B-lymphoproliferative diseases

The article provides an overview of recent scientific publications on the primary and secondary brain damage in B-lymphoproliferative disorders. The basic aspects of clinical and diagnostic cerebral manifestations of primary brain lymphoma, chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma are discussed. It was given clinical case reports of primary lymphoma in the brain in a 31-year-old male.

Key words: B-lymphoproliferative diseases, primary CNS lymphoma, chronic lymphoblastic leukemia, multiple myeloma.

В последнее время становится все более актуальной проблема злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, что связано с прогрессирующим увеличением их частоты в структуре гемобластозов [1]. В зависимости от характеристик клеточного состава все лимфоидные новообразования (новообразования, вовлекающие ростки лимфопоэза) разделяют на В-клеточные и Т-клеточные опухоли или лимфомы [2]. Зрелые В- и Т-клеточные лимфомы обозначаются как «неходжкинская лимфома». Выделяют более 20 разновидностей Т-клеточных и 30 разновидностей В-клеточных неходжкинских лимфом. Из В-зрелоклеточных лимфом наиболее распространенными являются диффузная В-крупноклеточная лимфома (30% от всех случаев неходжкинских лимфом), фолликулярная лимфома (20%), экстранодальная MALT-лимфома (8%), хронический лимфолейкоз/лимфома из

малых лимфоцитов (7%), лимфома из клеток мантийной зоны (6%), лимфома Беркитта (2%), волосатоклеточный лейкоз (2%), миеломная болезнь или плазмоклеточная миелома (1%) [3].

В-клеточные неходжкинские лимфомы могут происходить: 1) из костного мозга; 2) из лимфоидной ткани лимфатических узлов и других лимфоидных органов; 3) из лимфоидной ткани нелимфоидных органов, включая центральную нервную систему (ЦНС) [1].

Головной мозг может вовлекаться в патологический процесс при самых разных вариантах В-клеточных неходжкинских лимфом. Поражение головного мозга может быть как первичным, в случае исходного развития лимфопролиферативного процесса в ЦНС (первичные лимфомы ЦНС), так и вторичным, за счет вовлечения невральных структур при метастазировании лимфом [4]. Основными клиническими формами и первичных,

и вторичных лимфом ЦНС являются: 1) одиночные или множественные внутримозговые узлы; 2) диффузная менингеальная или перивентрикулярная инфильтрация (леptomенингеальная форма); 3) глазная форма (орбитальная лимфома, внутриглазная лимфома (поражение стекловидного тела, сетчатки); 4) спинальная форма [5].

Первичное поражение головного мозга при неходжкинских лимфомах (первичная лимфома головного мозга) составляет 0,85-2% от всех мозговых опухолей [6] и может возникать у пациентов всех возрастов, но чаще — в возрасте 60 лет и старше [7]. Первичная лимфома ЦНС обычно возникает на фоне приобретенного или врожденного иммунодефицита и практически всегда имеет В-клеточное происхождение (в 95% случаев). В большинстве случаев она является диффузной В-крупноклеточной лимфомой и гистологически отличается высокой степенью злокачественности [1].

Чаще первичные лимфомы головного мозга представлены одиночными или множественными внутримозговыми узлами, которые локализуются в лобной доле (приблизительно в 50% случаев), в мозолистом теле и глубинных структурах мозга (приблизительно в 40% случаев). В 35% случаев отмечается мультифокальный рост объемного образования [5]. Клинические проявления включают головные боли, сонливость, психические нарушения и очаговую неврологическую симптоматику, особенности которой зависят от локализации очага поражения головного мозга, его размеров и стадии заболевания. При расположении лимфом в поверхностных отделах больших полушарий неврологическая симптоматика включает сочетание очагового неврологического дефицита и различных по характеру эпилептических припадков [7]. Для клинической картины лимфом, вовлекающих глубинные отделы головного мозга и медиобазальные отделы лобных и височных долей, характерны выраженные эмоциональные и когнитивные нарушения. Леptomенингеальный вариант поражения головного мозга наблюдается реже (приблизительно в 10% случаев первичных лимфом ЦНС). Клинически он проявляется крапивообразной невропатией и гидроцефалией. В целом для всех первичных лимфом ЦНС характерно быстрое нарастание симптомов поражения головного мозга и ухудшение общего состояния больного.

На практике основным методом диагностики, позволяющим заподозрить первичную лимфому головного мозга, служит магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Для первичных узловых форм лимфом центральной нервной системы характерно наличие изо- или гипоинтенсивного очага в режиме T1 при бесконтрастном исследовании, изо- или слабогиперинтенсивного очага в режиме T2, накопление контраста патологическим фокусом, наличие перифокального отека. Гетерогенное усиление интенсивности сигнала после введения контраста и масс-эффект наблюдаются более чем у половины больных. Методом, позволяющим уточнить диагноз, является люмбальная пункция с исследованием ликвора методом седиментации. Высоко специфичным, хотя и не всегда доступным практически врачам, методом диагностики первичной лимфомы головного мозга является стереотаксическая биопсия, позволяющая получить материал для гистологического исследования и

выявить опухолевые (лимфомные) клетки, а также установить тип лимфомы (В- или Т-клеточный вариант) [7]. Для исключения либо подтверждения вторичного характера лимфомы головного мозга используется стерильная пункция и трепанобиопсия [1].

Вторичное поражение ЦНС может возникать при самых различных вариантах неходжкинских лимфом. Первичным в этом случае является опухолевая трансформация клеток-предшественниц лимфопоэза в костном мозге либо клеток лимфоидной ткани лимфатических узлов и других лимфоидных органов. Метастазирование лимфом в мозг наблюдается в 1-7% патолого-анатомических вскрытий [8].

При хроническом лимфолейкозе/лимфоме из малых лимфоцитов лимфома происходит из костного мозга. С самого начала болезни опухолевые клетки появляются в периферической крови, откуда затем могут метастазировать в другие органы и ткани, в том числе и в нервную систему, что обозначается как нейролейкемия. Поражение головного при хроническом лимфолейкозе/лимфоме из малых лимфоцитов представлено инфильтрацией лейкоцитами мозговых оболочек и паренхимы мозга [9]. Клиническая картина может развиваться остро и включать очаговую неврологическую симптоматику, менингеальный синдром и синдром внутрисерпной гипертензии. У больных возникает распирающая головная боль, тошнота и рвота, объективно выявляются менингеальные знаки и отек дисков зрительных нервов. Реже возникают признаки поражения черепных нервов, такие как диплопия, слабость лицевой мускулатуры, снижение слуха и др. [9]. В ряде случаев развиваются внутрисерпные кровоизлияния (субдуральные, эпидуральные и внутримозговые гематомы) или ишемические инфаркты головного мозга, происхождение которых связано с тромбоцитопенией, лейкостазами, гипергомоцистеинемией или коагулопатией. В цереброспинальной жидкости отмечается повышение цитоза, и выявляются опухолевые клетки. Диагностическим критерием поражения ЦНС при лейкозах служит выявление бластных клеток в цитопрепарате ЦСЖ при цитозе более пяти мононуклеаров в 1 мкл (кл/мкл) [9]. Следует отметить, однако, что лейкозная инфильтрация оболочек головного мозга при хроническом лимфолейкозе выявляется у 50% больных, не имеющих клинических проявлений нейролейкемии и патологических изменений ликвора [9].

Несколько особняком по своим клиническим проявлениям и особенностям диагностики стоит вторичное поражение головного мозга при такой форме В-зрелоклеточных лимфом, как миеломная болезнь (множественная миелома, плазмноклеточная миелома). Поражение головного мозга при этом заболевании наблюдается достаточно редко, менее чем у 1% больных [10]. Плазматические клетки могут попадать в головной мозг, как гематогенным путем, так и контактным путем из пораженной кости черепа [10]. Множественная миелома ЦНС может быть представлена диффузной леptomенингеальной формой, или, менее часто, солитарной церебральной/спинальной плазмцитомой. В клинической картине наблюдаются головная боль, изменения психического статуса, параличи черепных нервов, слабость в ногах, а также нарушения походки и речи



[10]. Строго специфичных для миеломы головного мозга неврологических симптомов нет. Следует помнить о том, что поражение головного мозга при множественной миеломе может быть обусловлено не только разрастанием плазматических клеток, но и эндогенной интоксикацией, возникающей при характерной для этого заболевания почечной недостаточности. Так, при множественной миеломе описана гипергаммонийная энцефалопатия [11], а также острая энцефалопатия, связанная с гиперкальциемией и/или повышением вязкости крови [12].

Диагноз миеломы головного мозга устанавливается лишь в том случае, когда имеются характерные для нее клинические проявления, а в цереброспинальной жидкости выявляются моноклональные плазматические клетки [10]. Важно именно цитологическое доказательство наличия плазматических клеток в ликворе. Для диагноза миеломы головного мозга является недостаточным обнаружение только лишь патологического моноклонального иммуноглобулина М в ликворе, поскольку вследствие изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера он может попасть в ЦНС из кровяного русла [10]. Кроме того, наличие отдельных очагов поражения головного мозга может считаться миеломой головного мозга и в том случае, если анализ биопсийного материала выявляет плазматические клетки, даже при отсутствии их в ЦСЖ. Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга представляют дополнительную диагностическую информацию. МРТ является более чувствительным методом выявления диффузной или локальной лептоменингеальной инфильтрации в виде усиления сигнала на T1-взвешенных изображениях. Рентгенологические признаки внутричерепной плазмцитомы не являются основными [10]. Наряду с этим, в процессе диагностики всегда учитывается и наличие других проявлений множественной миеломы, таких как остеодеструктивный синдром, поражение почек, гиперкальциемия, анемия, бактериальные инфекции, синдром повышенной вязкости крови, повышением СОЭ и/или вязкости плазмы [3]. Критериями диагностики миеломной болезни служат выявление более 10% атипичных плазматических клеток в пунктате костного мозга, обнаружение моноклонального протеина в сыворотке крови и моче и очагов остеолита [13].

Первичное и вторичное поражение головного мозга при В-лимфопрлиферативных заболеваниях требует особых терапевтических подходов. В лечении первичных лимфом головного мозга используется комбинация полихимиотерапии и лучевой терапии [14]. Оперативное лечение не рекомендуется, так как попытка тотального удаления лимфомы часто сопровождается повреждением глубинных структур мозга из-за трудности определения границ опухоли во время операции, что приводит к глубокому неврологическому дефициту [14]. Лечение вторичного поражения головного мозга при В-клеточных неходжкинских лимфомах включает противоопухолевую терапию основного заболевания, а также симптоматическую терапию с коррекцией проявлений почечной недостаточности, гиперкальциемии, анемии, симптомов полиневропатии и болевого синдрома [3].

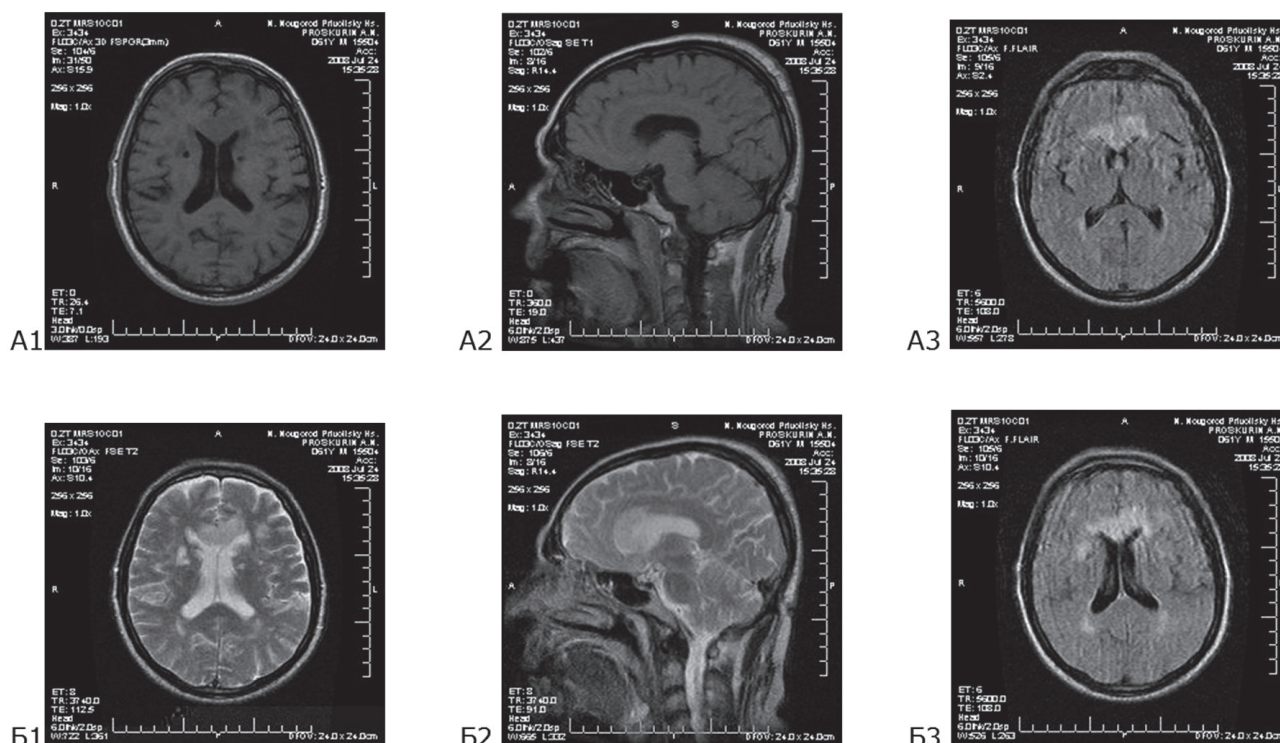
Приводим описание наблюдавшегося нами больного с первичной лимфомой головного мозга.

Пациент Н., 31 год, поступил в неврологическое отделение Нижегородской областной клинической больницы им. Семашко с жалобами на сильные головные боли, головокружение, тошноту, боли в шейном отделе позвоночника. Из анамнеза известно, что периодические диффузные головные боли беспокоили пациента в течение трех последних лет, предшествовавших данной госпитализации. За несколько месяцев до обращения появились интенсивные периодические боли в затылочной области, сопровождавшиеся головокружением и болями в шейном отделе позвоночника. Пациент лечился самостоятельно: принимал анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства, временно приносящие облегчение. Ухудшение состояния проявилось в нарастании интенсивности болей, которые приобрели постоянный характер, появлении тошноты, исчезновении эффекта от обезболивающих препаратов. Для уточнения диагноза пациент был направлен в неврологическую клинику.

При поступлении в стационар (через 2 недели после возникновения постоянных головных болей) при осмотре объективно выявлялось легкое ограничение объема движений и умеренная болезненность паравертебральных точек в шейном отделе позвоночника. В неврологическом статусе отмечалась двусторонняя пирамидная недостаточность с оживлением сухожильных рефлексов в ногах, легкая неустойчивость в позе Ромберга. Со стороны черепных нервов и чувствительной сферы патологии выявлено не было. Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови были в пределах нормы. Серологические реакции на гепатит В и С, сифилис, ВИЧ были отрицательными. При ЭКГ отмечались признаки гипертрофии левого желудочка, умеренные изменения миокарда нижнебоковых отделов. По данным МРТ головного мозга через день после поступления в стационар (через две недели после отчетливого ухудшения самочувствия) в области колена и корпуса мозолистого тела определялось объемное образование с гетерогенной структурой, массивно распространявшееся по внутренним и нижне-передней стенкам боковых желудочков, гиперинтенсивное на T2-взвешенных изображениях и в режиме Flair, изотенсивное на T1- взвешенных изображениях, максимальными размерами 45x35x39 мм. Образование, достигая уровня межжелудочковых отверстий, вызывало их резкое сужение и, как следствие, расширение боковых желудочков. На фоне перифокального отека истинные контуры образования были плохо различимы. Имелось смещение глубоких отделов переднего фалькса вправо до 3 мм (рис. 1).

С целью выяснения природы объемного образования (исключения метастатического характера процесса) было продолжено соматическое обследование пациента. На флюорограмме в четырех проекциях очаговых изменений легочных полей не выявлено. По результатам УЗИ органов брюшной полости обнаруживались диффузные изменения поджелудочной железы. При проведении офтальмоскопии на глазном дне отмечался отек дисков зрительных нервов I-II стадии по Трону (процесс более выражен справа).

Учитывая молодой возраст пациента, наличие объемного образования мозолистого тела с массивным диффузным ростом по данным МРТ было высказано предположение о наличии у больного

Рисунок 1.**Лимфома области мозолистого тела у больного Н.**

A1- T1-ВИ, аксиальная проекция; A2 - T1-ВИ, сагиттальная проекция;
 B1- T2-ВИ, аксиальная проекция, B2 - T2-ВИ, сагиттальная проекция;
 A3 и B3 – T1-ВИ с контрастным усилением.

первичной лимфомы головного мозга. Системный характер лимфопролиферативного процесса был исключен с учетом отсутствия соответствующих клинических проявлений, изменений периферической крови и костно-мозгового роста по результатам анализа пунктата костного мозга. Стереотаксическая биопсия объемного образования, требующаяся для уточнения характера и гистологической структуры опухоли, была неосуществима по техническим причинам. Отсутствие полной уверенности в лимфоидном происхождении опухоли и наличие окклюзионной гидроцефалии, являющейся противопоказанием к лучевой терапии, послужило основанием для отказа от немедленного назначения специфической для лимфом ЦНС комбинации химиотерапии и радиотерапии. От направления больного для дополнительного обследования в центральном лечебном учреждении пришлось отказаться в связи с наступившим во время пребывания в стационаре резким ухудшением состояния больного: у него повысилась интенсивность головной боли, участились приступы тошноты, появилась рвота и постоянная икота, развился генерализованный эпилептический приступ. Больной был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. На момент поступления в реанимационное отделение больной находился в сознании. АД составляло 145/90 мм рт.ст., ЧСС 72 в мин., ЧД 18 в мин. В неврологическом статусе выявлялись тетрапирамидная недостаточность с оживлением сухожильных рефлексов с рук и ног,

интенция при выполнении координаторных проб. По данным офтальмоскопии, сохранялись признаки отека дисков зрительных нервов I-II стадии по Трону. Лечение осмотическими диуретиками и малыми дозами глюкокортикостероидов эффекта не дало. Через несколько часов наступила внезапная потеря сознания с остановкой дыхания. Больной был интубирован и переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). При осмотре: состояние больного крайней степени тяжести: кома 3 стадии, находился на ИВЛ. АД 80-90/30-40 мм рт.ст., ЧСС — 74 уд./мин. на инотропной поддержке, фиксированный двусторонний мидриаз, мышечная гипотония, гипорефлексия. Консилиум врачей в составе невролога, гематолога, нейрохирурга диагностировал неоперабельную опухоль мозга с диффузным ростом, возможно, лимфому. В связи с наличием угрозы для жизни пациента было решено к лечению добавить глюкокортикостероидную терапию в высоких дозах (дексон 48 мг/сут.). В течение последующих двух недель, несмотря на проводимую интенсивную терапию (ИВЛ, инотропная поддержка, инфузионная терапия растворами коллоидов, кристаллоидов, антибактериальная профилактическая терапия, энтеральное питание), состояние больного оставалось крайне тяжелым. По данным ЭЭГ на третьей неделе нахождения больного в ОРИТ было выявлено отсутствие биоэлектрической активности головного мозга. Через 6 недель после первичного осмотра на фоне продолжавшейся инотропной поддержки произошла остановка сердечной деятельности, и была зафиксирована

смерть больного. При патоморфологическом исследовании было установлено, что опухоль головного мозга имела строение неходжкинской диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

Таким образом, у данного пациента в клинической картине наблюдалось сочетание микроочаговой симптоматики и выраженных общемозговых симптомов, в то время как, по данным МРТ головного мозга, выявлялись признаки объемного образования головного мозга с массивным диффузным ростом и вовлечением нескольких долей головного мозга. На одном из этапов диагностического процесса было высказано предположение о наличии у пациента глиобластомы. Так же как и лимфомы, глиобластомы могут поражать мозолистое тело. В отличие от лимфом для глиобластом при нейровизуализации характерно повышение интенсивности сигнала в зоне солидной части опухоли и пониженный сигнал в области очагов некроза, наличие выраженного перифокального отека. В данном случае именно отсутствие очагов некроза по данным МРТ позволило отказаться от данного диагноза.

Данные клинической картины (подострое развитие симптомов внутричерепной гипертензии) и инструментального обследования (обнаружение по данным МРТ объемного образования типичной локализации, в области мозолистого тела, без четких контуров, с характерным изменением интенсивности сигнала) в наибольшей степени свидетельствовали в пользу наличия у больного лимфомы. Неходжкинская лимфома, происходящая из костного мозга, со вторичным поражением головного мозга была исключена по результатам анализа пунктата костного мозга.

Учитывая молодой возраст пациента, массивный диффузный характер роста объемного образования, обсуждалось возможное наличие у пациента ВИЧ-ассоциированной опухоли головного мозга, а именно — наиболее часто диагностируемой у таких больных первичной лимфомы головного мозга (такую лимфому, несмотря на ее возникновение на фоне иммунодефицита, принято называть в этих случаях первичной для того, чтобы подчеркнуть интактность собственно лимфатической системы). У пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека тип-1 (HIV-1), лимфомы мозга возникают на поздних стадиях заболевания, и к этому моменту серологические реакции становятся позитивными. Кроме того, по данным нейровизуализации, наиболее характерны множественные очаги повреждения, преимущественно коркового расположения с низкой интенсивностью сигнала, окруженные кольцами повышенной плотности, а также выраженный перифокальный отек, в то время как очаги диффузного повышения плотности наблюдаются редко. Отсутствие подобных нейровизуализационных признаков и наличие отрицательной серологической реакции на ВИЧ позволили исключить данный диагноз.

Однако дальнейший диагностический поиск оказался затрудненным. Люмбальная пункция

с исследованием ликвора на седиментацию данному пациенту не могла быть проведена из-за наличия противопоказаний к проведению данного исследования. Стереотаксическая биопсия опухоли была неосуществима по техническим причинам, и диагноз первичной лимфомы головного мозга был окончательно верифицирован лишь результатами патоморфологического исследования материалов, полученных при аутопсии. Следует отметить, что возникшие в данном случае трудности диагностики были обусловлены как объективной сложностью распознавания данной патологии, так и организационными проблемами, в частности — недостатком технического оснащения. Повышение уровня технической оснащенности неврологических стационаров в ближайшем будущем позволит преодолеть трудности подобного рода.

Таким образом, В-лимфопротрофические заболевания являются одной из причин поражения головного мозга с острым или подострым развитием очаговой и общемозговой симптоматики. Знание особенностей неврологических проявлений первичных и вторичных В-неходжкинских лимфом головного мозга способствует раннему проведению необходимых диагностических процедур и своевременному назначению адекватной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поддубная, И.В. Неходжкинские лимфомы. Клиническая онкогематология: руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. — М.: Медицина, 2007. — С. 724-771.
2. Тупицин, Н.Н. Структура и функции иммунной системы человека / Клиническая онкогематология. Руководство для врачей. Изд. 2-е, перераб. и доп. / Под ред. М.А. Волковой. — М.: Мед., 2007. — С. 46-65.
3. Волкова, С.А. Основы клинической гематологии / С.А. Волкова, Н.Н. Боровков. — Нижний Новгород: НижГМА, 2012. — С. 277-322.
4. Алясова, А.В. Состояние нервной системы у больных злокачественными неходжкинскими лимфомами / А.В. Алясова // Нижегородский медицинский журнал. — 1995. — № 2-3. — С. 70-72.
5. Lister, A. Central Nervous System Lymphoma / A. Lister, L.E. Abrey, J.T. Sandlund // Hematology. — 2002. — Vol. 1. — P. 283-298.
6. Lai, R. Primary CNS lymphoma: A whole-brain disease? / R. Lai, M.K. Rosenblum, L.M. DeAngelis // Neurology. — 2002. — Vol. 59, № 10. — P. 1557-1562.
7. Batchelor, T. Primary CNS Lymphoma / T. Batchelor, J.S. Loeffler // J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 24, № 8. — P. 1281-1288.
8. Pittman, K.B. Primary central nervous system lymphoma. A report of 9 cases and review of the literature / K.B. Pittman, C.L. Olweny, J.B. North, P.C. Blumbergs // Oncology. — 1991. — Vol. 48, № 3. — P. 184-187.
9. Пономарев, В.В. Неврологические нарушения при онкогематологических заболеваниях / В.В. Пономарев, А.В. Жарикова // Медицинские новости. — 2011. — № 1. — С. 6-9.
10. Vermeiren, P. Myeloma of the central nervous system: report of a single center case series / P. Vermeiren, A. Vantilborgh, F. Offner // Acta Clin Belg. — 2011. — Vol. 66, № 3. — P. 205-208.
11. Lora-Tamayo, J. Multiple myeloma and hyperammonemic encephalopathy: review of 27 cases / J. Lora-Tamayo, X. Palom, J. Sarrá, O. Gasch, V. Isern, A. Fernández de Sevilla, R. Pujol // Clin. Lymphoma Myeloma. — 2008. — Vol. 8, № 6. — P. 363-369.
12. Camacho, J. The spectrum of neurological manifestations in myeloma / J. Camacho, F. Arnalich, B. Anciones, J.M. Peña, A. Gil, F.J. Barbado, J.G. Puig, J.J. Vazquez // J. Med. — 1985. — Vol. 16, № 5-6. — P. 597-611.
13. Palumbo, A. Multiple myeloma / A. Palumbo, K. Anderson // N. Engl. J. Med. — 2011. — Vol. 364, № 11. — P. 1046-1060.
14. Geenberg M.S. Handbook of neurosurgery / M.S. Geenberg. — N.Y., 2001. — P. 441-444.