

<https://doi.org/10.17116/patol201779429-32>

Наблюдение первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы головного мозга

С.Н. СОВГИРЯ, Н.И. ВИННИК, А.К. ПРИЛУЦКИЙ, О.А. ТИХОНОВА, И.В. КОРНИЛОВА, И.И. СТАРЧЕНКО

Кафедра патологической анатомии с секционным курсом ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина

Представлен случай первичной экстракнодалной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы полушарий головного мозга, которая при жизни расценивалась как воспалительное заболевание головного мозга и была диагностирована лишь посмертно при микроскопическом изучении секционного материала с применением иммуногистохимических методов исследования.

Ключевые слова: первичная лимфома центральной нервной системы, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома.

A case of primary diffuse large B-cell lymphoma of the brain

S.N. SOVGIRYA, N.I. VYNNYK, A.K. PRYLUTSKY, O.A. TIKHONOVA, I.V. KORNILOVA, I.I. STARCHENKO

Department of Pathological Anatomy with Autopsy Course, Ukrainian Medical Academy of Dentistry, Poltava, Ukraine

The paper describes a case of primary extranodal diffuse large B-cell lymphoma of the cerebral hemispheres, which was regarded as an inflammatory disease of the brain during life and diagnosed only posthumously in the microscopically examination of the autopsy material by immunohistochemical studies.

Keywords: primary central nervous system lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma.

Первичная лимфома центральной нервной системы (ПЛЦНС) является редкой формой неходжкинских лимфом (НХЛ), возникающая в ЦНС и не распространяющаяся за ее пределы. ПЛЦНС составляет приблизительно 1–3% всех первичных опухолей головного мозга по данным аутопсийных исследований и 12% всех экстракнодалных лимфом [1]. Начиная с 70-х годов прошлого века отмечается значительное увеличение заболеваемости ПЛЦНС. Так, по данным Национального института надзора за раковыми заболеваниями (SEER), с 1973 по 1992 г. наблюдается десятикратное увеличение впервые выявленных ПЛЦНС [2].

При обсуждении этиологии ПЛЦНС есть указания на вирус Эпштейна—Барр, вирус герпеса 6-го типа, однако эти вирусы удается достоверно выявить только у больных с ПЛЦНС в сочетании со СПИДом [2]. Было предложено несколько гипотез патогенеза данного заболевания. Одна из них предполагает нарушение феномена «иммунологической привилегированности» ЦНС вследствие генерализации НХЛ и проникновения лимфоцитов через гематоэнцефалический барьер. Согласно другой теории, лимфоциты после воспалительного процесса не успевают покинуть ЦНС и в дальнейшем подвергаются злокачественной трансформации [2, 3].

Опухоль в пределах ЦНС может проявляться разными типами поражений: одиночное или множественное очаговое поражение ткани мозга, лимфома глаза, лептоменингеальное поражение или поражение спинного мозга [2, 4]. Размер опухоли при первичном выявлении может быть

весьма переменным, однако в большинстве случаев на момент обнаружения составляет более 2 см, в то же время встречаются опухоли существенно меньшего размера с первично-множественной локализацией в пределах головного мозга [5]. Гистологически более чем в 90% случаев ПЛЦНС представляет собой В-клеточную лимфому (CD20⁺), в основном диффузную В-крупноклеточную [1].

Наибольшую диагностическую ценность при подозрении на ПЛЦНС имеет КТ или МРТ с внутривенным введением контрастного вещества. При проведении этих исследований выявляется солитарное или многоочаговое поражение в виде инфильтратов как в глубоких отделах мозга, так и субэпендимально. Следует, однако, отметить, что строго специфичных КТ- и МРТ-признаков ПЛЦНС не существует, а это в ряде случаев затрудняет дифференциальную диагностику первично-множественной ПЛЦНС с воспалительными и демиелинизирующими заболеваниями головного мозга.

Однако КТ и МРТ в ряде случаев позволяет заподозрить лимфоидную природу опухоли по мультифокальности поражения, локализации в глубинных отделах мозга, выраженному перифокальному отеку, значительному накоплению контрастного вещества в виде кольцевидных структур.

Позитронно-эмиссионная томография в настоящее время не имеет самостоятельного значения при первичной диагностике и применяется только для оценки ре-

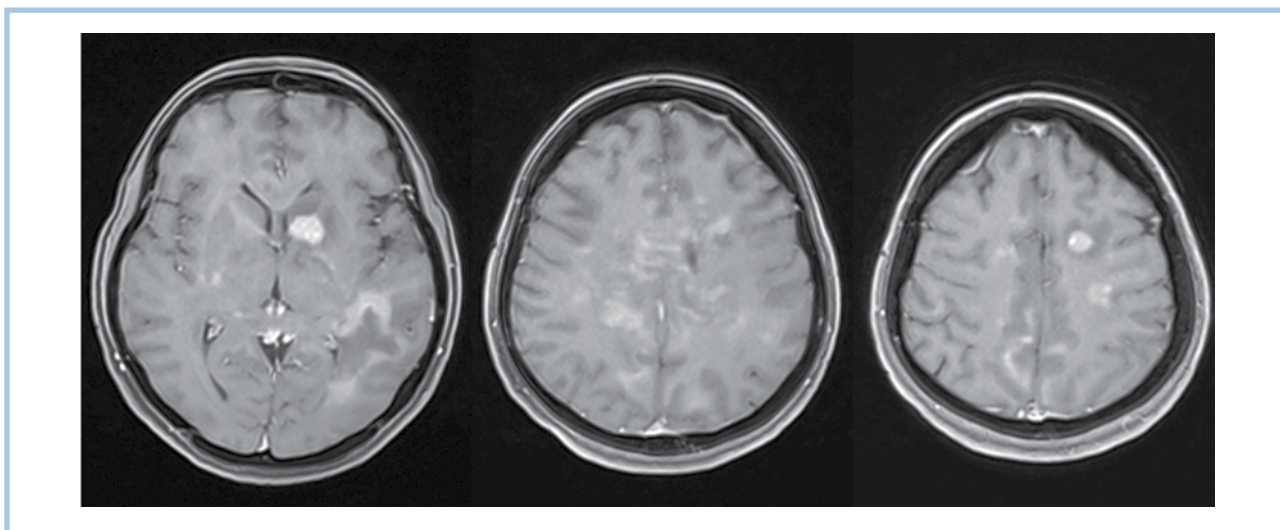


Рис. 1. МРТ-срезы головного мозга пациентки Д. с множественными очаговыми изменениями.

зультатов лечения и определения признаков минимальной остаточной болезни [6, 7].

Множество онкологических и гематологических центров по всему миру изучают проблему ПЛЦНС, однако из-за редкости встречаемости первичной лимфомы головного мозга в популяции до сих пор нет ни одного рандомизированного исследования. К сожалению, в Украине пациентам данный диагноз практически не ставится, соответственно эпидемиологические данные отсутствуют [8, 9].

Приводим наше наблюдение.

Пациентка Д., 33 года. Заболевание манифестировало общей слабостью, сонливостью, головокружением. Через 3 мес от начала заболевания резко ухудшилась речь, появилась слабость в правой руке, отмечались приступы потери сознания. При МРТ-исследовании с контрастированием Multi Hance (действующее вещество — гадобенат димеглумина) обнаружены МРТ-признаки многоочагового поражения головного мозга в белом веществе лобной, теменной височной и затылочных долей (рис. 1), в связи с чем было рекомендовано провести дифференциальную диагностику между специфическим энцефалитом, заболеванием на фоне иммунодефицита и псевдотуморозной формой демиелинизирующего заболевания.

Больная направлена в неврологическое отделение Областной клинической больницы для уточнения диагноза и последующего лечения.

При поступлении состояние тяжелое. Неврологическая симптоматика представлена центральной правосторонней гемиплегией, левосторонним гемипарезом, выраженным амниостатическим синдромом, правосторонним прозопарезом, глубоким сопором. Больная обследована клинически и инструментально. В ликворе: белок 1,02 г/л, реакция Нонне—Апельта положительная, глюкоза 2,3 ммоль/л, цитоз $2,4 \cdot 10^6$ /л (преимущественно лимфоциты). При ЭЭГ определяются выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга без четкой границы. Признаки дисфункции стволовых структур головного мозга. В крови антитела к ВИЧ не обнаружены. При трехкратном исследовании крови и ликвора методом ПЦР на ДНК EBV, CMV, HSV1/2, *Toxoplasma gondii* получены отрицательные результаты.

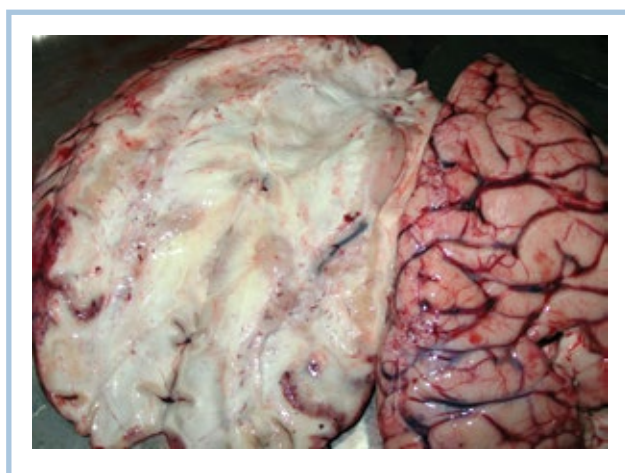


Рис. 2. Макропрепарат головного мозга с множественными очаговыми изменениями в белом веществе.

На основании приведенных данных больной поставлен клинический диагноз: подострый склерозирующий панэнцефалит (Давсона), прогрессирующее течение с преимущественным поражением корковых, подкорковых, стволовых структур. Назначено лечение, соответствующее клиническому диагнозу.

Несмотря на проводимые лечебные мероприятия, состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, нарастали бульбарные расстройства, имели место нарушения дыхания, терморегуляции, усугубилась степень нарушения сознания до комы II—III степени. Через 20 дней после госпитализации на фоне прогрессирующей сердечно-сосудистой недостаточности больная умерла.

При патоморфологическом исследовании в белом веществе полушарий головного мозга повсеместно обнаружены множественные диффузно-рассеянные очаги размером $1,5 \times 0,5 \times 0,5$ см и менее, серо-розового и желто-розового цвета, желеобразной консистенции, неправильной формы, без четких границ (рис. 2).

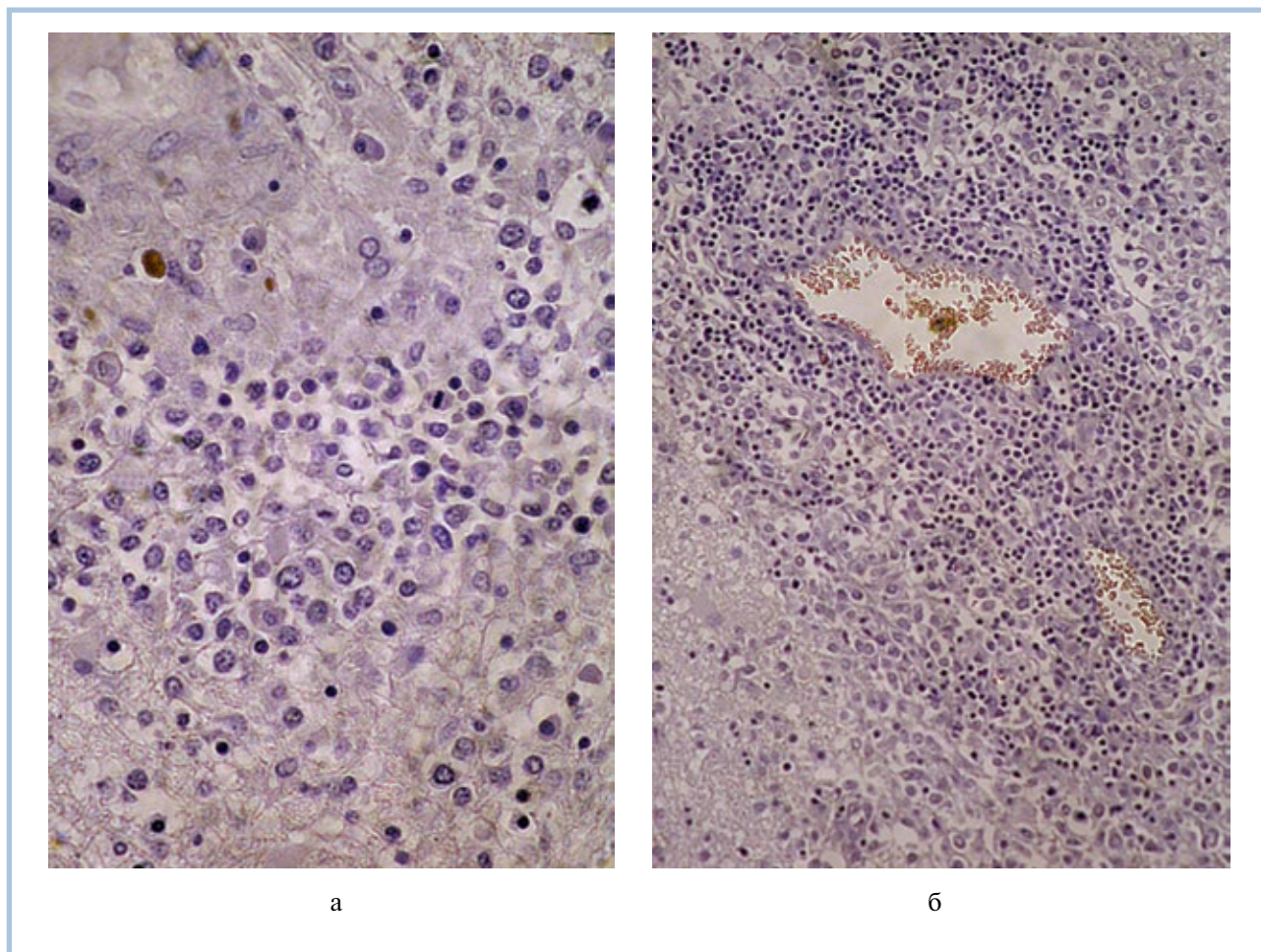


Рис. 3. Микроскопическая картина головного мозга.

а — инфильтрация ткани мозга крупными атипичными клетками со светлыми полиморфными ядрами и нечеткими контурами цитоплазмы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 600$; б — периваскулярные инфильтраты, состоящие из опухолевых клеток и зрелых лимфоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

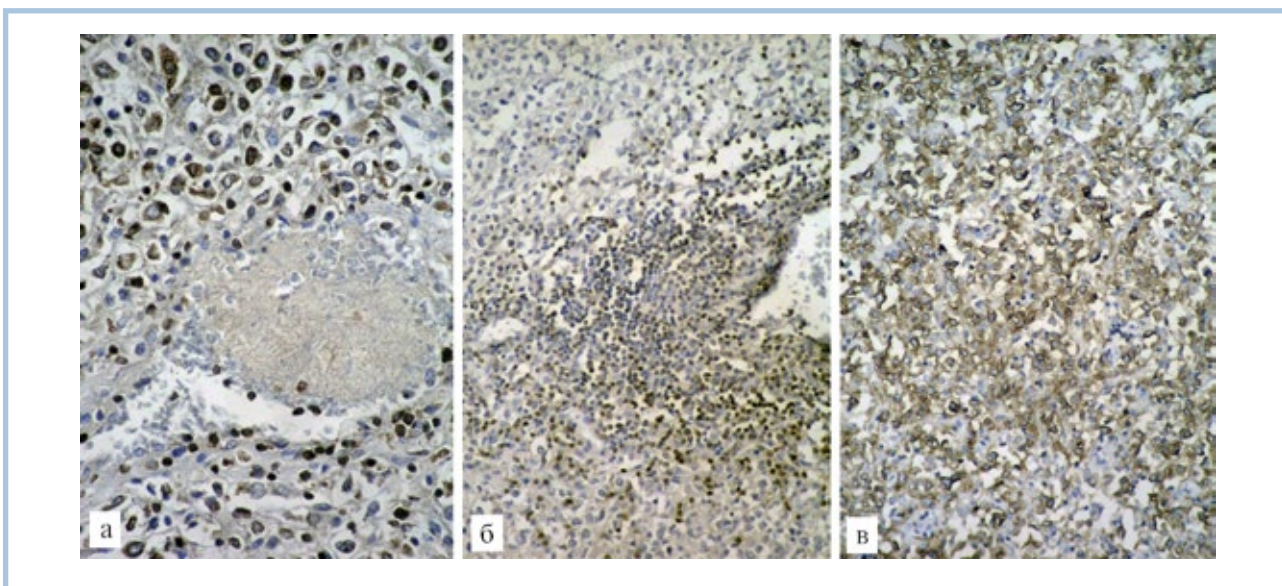


Рис. 4. Иммуногистохимический профиль опухоли.

а — экспрессия опухолевыми клетками Vcl-2, $\times 200$; б — отсутствие экспрессии опухолевыми клетками CD3, экспрессия CD3-неизмененными лимфоцитами, $\times 100$; в — экспрессия опухолевыми клетками CD20, $\times 200$.

На основании макроскопического исследования головного мозга, учитывая клинико-анамнестические данные, предварительно был поставлен диагноз подострого склерозирующего панэнцефалита как основного заболевания.

При проведении микроскопического исследования в ткани головного мозга выявлена диффузная инфильтрация мозговой ткани клетками относительно крупного размера, с бледной цитоплазмой и светлыми полиморфными ядрами. Довольно часто обнаруживались крупные атипичные клетки с нечетким контуром цитоплазмы и фигуры митоза. Описанные клеточные инфильтраты располагались преимущественно вокруг кровеносных сосудов и были окружены зрелыми лимфоцитами (рис. 3).

Учитывая приведенную выше микроскопическую картину, была заподозрена диффузная экстранодальная лимфома.

Для уточнения диагноза проведено ИГХ-исследование с антителами к Vcl2, CD3, CD20. Реакция с Vcl2 и CD20 в клетках опухоли была положительная, CD3-опухолевые клетки не экспрессировали, однако экспрессия маркера CD-3 отмечалась в большинстве неизмененных лимфоцитов, окружавших периваскулярные опухолевые инфильтраты (рис. 4).

На основании проведенных исследований поставлен окончательный диагноз: экстранодальная диффузная В-крупноклеточная лимфома полушарий головного мозга с мультицентрическим характером роста.

Таким образом, в приведенном наблюдении первичная лимфома головного мозга длительное время протекала под маской воспалительного поражения и не выявлена при жизни с помощью доступных клинических, лабораторных и инструментальных исследований. Основной объективной причиной, приведшей к постановке ошибочного клинического диагноза, следует считать отсутствие специфических МРТ-признаков первично-множественной ПЛЦНС и относительную редкость данного заболевания.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: И.И.С., И.В.К.

Сбор и обработка материала: И.В.К., С.Н.С.

Написание текста: С.Н.С., Н.И.В.

Редактирование: А.К.П., О.А.Т.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Зинкевич Я.П., Цимбалюк В.И., Главачкий А.Я., Костюк А.Р., Болюх А.А., Попов А.А., Шевелев М.Н., Пипис Л.Ю. Стереотаксическая биопсия в дифференциальной диагностике лимфом головного мозга. *Клиническая онкология*. 2013; 3:138-141. [Zinkevich YaP, Tsimbalyuk VI, Glavatskii AY, Kostyuk AR, Bolyukh AA, Popov AA, Shevelev MN, Pipias LY. Stereotactic biopsy in the brain lymphomas. *Klinicheskaya onkologiya*. 2013;(3):138-141. (In Russ.)].
2. Губкин А.В., Звонков Е.Е., Кременецкая А.М., Криволапов Ю.А., Пересторонина Т.Н., Капланская И.Б., Лошаков В.А., Голанов А.В., Кобяков Г.Л., Кравченко С.К. Первичные лимфопрлиферативные заболевания центральной нервной системы. *Клиническая онкогематология*. 2008;1(4):323-333. [Gubkin AV, Zvonkov EE, Kremenetskaya AM, Krivolapov YuA, Perestoronina TN, Kaplanskaya IB, Loshakov VA, Golanov AV, Kobayakov GL, Kravchenko SK. Primary central nervous system lymphomas. *Klinicheskaya onkologematologiya*. 2008;1(4):323-333. (In Russ.)].
3. Lister A, Abrey LE, Sandlund JT. Central nervous system lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2002;283-296. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2002.1.283>
4. Pittman BB, North JB, Blumbers PC. Primary central nervous system lymphoma. A report of 9 cases and review of the literature. *Oncology*. 1991;48(3):184-187.
5. Vermeiren P, Vantilborgh A, Offner F. Central nervous system: report of a single center case series. *Acta Clin Belg*. 2011;66(3):205-208. <https://doi.org/10.2143/ACB.66.3.2062548>
6. Jellinger KA, Paulus W. Primary central nervous system lymphomas — an update. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1992;119(1):7-27. <https://doi.org/10.1007/bf01209483>
7. Волошин С.В., Криволапов Ю.А., Шуваев В.А., Шмидт А.В., Фоминых М.С., Потихонова Н.А., Губарина Н.К., Абдулкадыров К.М. Первичная диффузная В-клеточная лимфома центральной нервной системы: современные представления о патогенезе, диагностике и принципах лечения. *Вестник гематологии*. 2011;7(3):22-34. [Voloshin SV, Krivolapov YuA, Shuvaev VA, Shmidt AV, Fominykh MS, Potikhonova NA, Gubarina NK, Abdulkadyrov KM. Primary diffuse large B-cell central nervous system lymphoma: contemporary presentation about pathogenesis, management and treatment. *Vestnik gematologii*. 2011;7(3):22-34. (In Russ.)].
8. Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(8):1281-1288. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.8819>
9. Миненко С.В., Ларина Ю.В., Птушкин В.В., Хуажева Н.К., Лунин В.В., Пересторонина Т.Н., Биячьев Э.Р., Пшонкин А.В., Семочкин С.В., Шейх Ж.В., Яковлев В.Я., Алексеев В.Г. Лечение лимфом центральной нервной системы — обзор литературы и собственные данные. *Онкогематология*. 2011;3:50-56. [Minenko SV, Larina YuV, Ptushkin VV, Khuazheva NK, Lunin VV, Perestronina TN, Biyachuev ER, Pshonkin AV, Semochkin SV, Sheikh ZhV, Yakovlev VYa, Alekseev V.G. Treatment of central nervous system lymphoma — literature review and own experiences. *Onkogematologiya*. 2011;(3):50-56. (In Russ.)].

Поступила 20.09.2016