

Хронический увеит при первичных лимфомах центральной нервной системы

Т.А. Ахадов, С.А. Белов

Центральная клиническая больница РАН, лаборатория МРТ, Москва

Введение

Первичная лимфома известна также как “микроглиома” и “ретикулоклеточная саркома”. Она составляет около 1% от всех интракраниальных опухолей и 2% неходжкинских лимфом [1–3, 17]. Заболевание наиболее часто возникает в пятом и шестом десятилетиях жизни у пациентов со сниженным иммунитетом, в частности при синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД). Частота заболеваемости лимфомами увеличивается до 3% в год [2, 17].

Первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС) относится к внутримозговым опухолям. Чаще она поражает большие полушария, реже мозжечок и ствольные структуры; но встречается и экстракраниальная локализация. Опухоль может быть первично-множественной или солитарной, поражая преимущественно центральные и парацентральные структуры. Для нее характерен инфильтративный рост, малый объемный эффект и слабо выраженный перифокальный отек [4, 10, 12].

Интраокулярные лимфомы – сравнительно редкий вариант высококачественных первичных лимфом ЦНС. Интраокулярная локализация заболевания составляет до 25% случаев неходжкинских лимфом ЦНС и 20% от всех лимфом ЦНС [16, 19].

Так как “глазные” признаки предшествуют неврологической симптоматике в 80% случаев, диагноз труден не только на ранних стадиях болезни, но даже при явных клинических симптомах поражения головного мозга [15, 19]. Опухолевые клетки часто трудно выделить, потому что их жизнеспособность в биопсийном материале стекловидного тела низка, особенно после стероидной терапии. Когда результаты витрэктомии отрицательны, то только биопсия из зоны поражения головного мозга позволяет установить точный гистологический диагноз [8].

Материал и методы

Мы проанализировали данные исследования 13 пациентов, у которых была выявлена и верифицирована интраокулярная лимфома. Среди больных было трое мужчин и девять женщин в возрасте от 36 до 87 лет (средний возраст 57,3 лет). Важно то, что у всех были отвергнуты СПИД или какая-либо форма иммунодефицита. Офтальмологическое исследование, проведенное всем 13 пациентам, было стандартным: осмотр глаз с помощью щелевой лампы, трехмерное ультразвуковое исследование (УЗИ) глаза, флуоресцентная ангиография и витрэктомия (ВЭ). Последняя в 6 случаях при отрицательных результатах первичной ВЭ выполнена повторно.

Клинико-неврологическое обследование проведено всем пациентам. Кроме того, у всех выполнена стерильная пункция для биопсии костного мозга, а у 7 из 13 – люмбальная пункция.

На последнем этапе была произведена МРТ головного мозга и орбит с использованием головной катушки. Толщина срезов при МРТ мозга была 8,0 мм, орбит от 3,0 до 5,0 мм, поле зрения – 22,0 см. Исследование головного мозга проводили в трех проекциях: аксиальной с получением T2 ВИ и коронарной – T1 ВИ в ИП SE, сагиттальной – T1 ВИ в ИП GE или SE. В ряде случаев для дифференциальной диагностики применяли ИП IR, чаще в аксиальной, реже в коронарной проекции. При исследовании орбит получали T1 ВИ и T2 ВИ в ИП SE в аксиальной плоскости. При необходимости контрастного усиления использовали внутривенное введение Gd-DTPA при T1 ВИ. У 2 больных после проведенной стероидной терапии проведена КТ головного мозга. 6 пациентам дополнительно к МРТ головного мозга и орбит выполнена МРТ грудной и брюшной полостей для исключения первичной патологии в этих областях.

Результаты

При офтальмологическом исследовании поражение глаз было обнаружено у всех 13 пациентов. Это был хронический увеит, симптомы которого появились до установления первичной лимфомы ЦНС в сроки от 6 до 60 мес (в среднем 20 мес). Пациенты жалова-

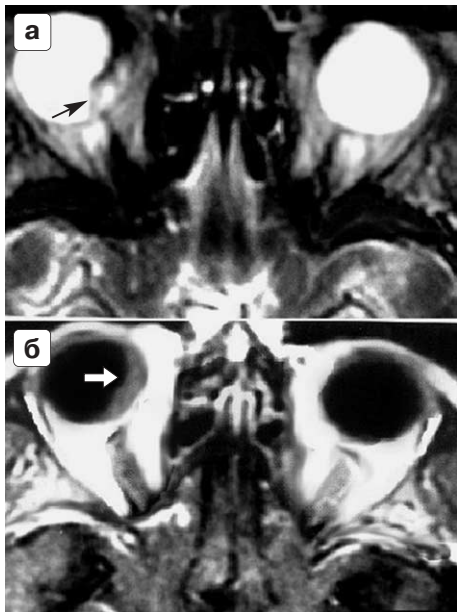


Рис. 1. МРТ орбит. Интраокулярная лимфома. Аксиальная проекция: а – Т2 ВИ ИП SE – стрелка указывает на патологическое образование в медио-дорсальном отделе правого глаза с неоднородным МР-сигналом за счет кровоизлияния; б – Т1 ВИ ИП SE после внутривенного введения 20 мл парамагнетика – по медио-дорсальному контуру правого глаза отмечается слабое накопление препарата в лимфоме (стрелка).

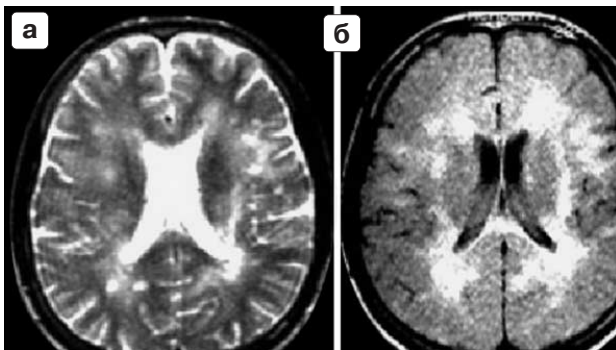


Рис. 2. МРТ головного мозга. Первично-множественная лимфома. Аксиальная проекция ИП SE Т2 ВИ (а), ИП IR (б): визуализируются множественные очаги с гиперинтенсивным сигналом, имеется слабо выраженный перифокальный отек.

лись на изолированный хронический увеит неясной этиологии, стойкий к стероидной терапии. Клиническими признаками увеита были: снижение зрения (9), изменение полей зрения (5) и очаговое выпадение его (9). Офтальмоскопия во всех наблюдениях показала помутнение стекловидного тела. Передняя камера была вовлечена в процесс у 8 больных, а задняя – у всех 13. Признаков поражения зрительного нерва не было. У трех пациентов было повышенное внутриглазное давление.

Флюоресцентная ангиография у всех больных позволила распознать ретинальные и субретинальные поражения, которые проявлялись как гипофлюоресцентные зоны.

При первичной витректомии у 7 пациентов были получены положительные данные и у 6 – отрицательные. У последних она была повторена и в конечном итоге привела к цитологическому диагнозу – лимфома.

Неврологический дефицит центрального характера был у 3 пациентов: в форме мозжечкового синдрома (1) и гемипареза (2), еще у 3 пациентов имелись умеренные неврологические нарушения в виде нарушения походки.

Люмбальная пункция, выполненная у 7 пациентов, показала нормальный лимфоцитоз у 6 и только у 1 больного была основанием для правильного цитологического диагноза. Наличие внутричерепной гипертензии у 3 пациентов послужило противопоказанием для люмбальной пункции.

Результаты исследования стернального пунктата в 11 случаях были сомнительными. Только у двух больных они послужили основанием для диагноза. В одном случае была распознана системная лимфома, в другом – неходжкинская лимфома.

При гистологическом исследовании трех оперированных больных, у которых лимфомы представляли собой объемные образования, во всех случаях были выявлены В- и Т-лимфоциты.

При МРТ орбит ретинальная опухоль обнаружена у 5 пациентов. Ретинальные поражения характеризовались слабо усиленным МР-сигналом на Т1 ВИ. На Т2 ВИ сигнал от них был гипоинтенсивным по сравнению с сигналом глазного яблока и изоинтенсивным со зрительным нервом (рис. 1). В одном наблюдении МР-сигнал был неоднородным за счет геморрагического компонента.

Патологические изменения головного мозга по данным МРТ были выявлены у всех 13 больных. Во всех случаях изменения головного

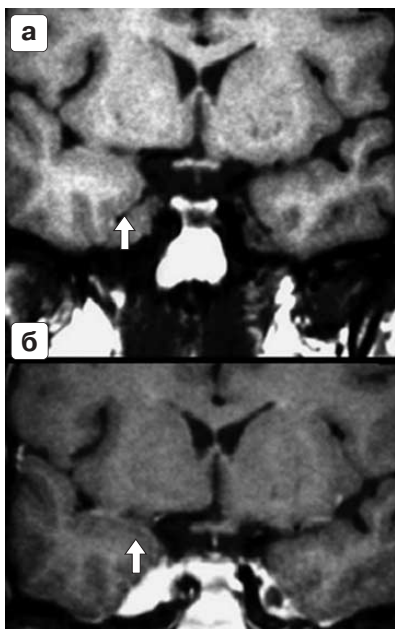


Рис. 3. МРТ головного мозга. Первичная солидная лимфома. Коронарная проекция ИП SE T1 ВИ: а – в основании правой височной доли имеется зона со слабо гипоинтенсивным МР-сигналом (стрелка); б – после внутривенного введения Gd-DTPA отмечается интенсивное накопление препарата в лимфоме (стрелка).

мозга были характерны для лимфомы. У 8 пациентов лимфома проявлялась как первично-множественная (рис. 2), у 4 – она была соли-



Рис. 5. МРТ головного мозга. Первично-множественная лимфома. Аксиальная проекция ИП IR E1: а – четко визуализируются гипоинтенсивные очаги; ИП IR E2: б – сигнал от очагов гиперинтенсивный, сливающийся с сигналом перифокального отека.

тарным объемным образованием (рис. 3) с экспансивным ростом, а у одного имелось лептоменингеальное поражение (рис. 4). У 3 из 4 больных, у которых лимфома была одиночным объемным образованием, были ясные клинические проявления с выраженным неврологическим дефицитом. У остальных больных либо имелись умеренные нарушения походки (3), либо неврологическая симптоматика отсутствовала (7).

Солитарные поражения по топике располагались в мозжечке (1), левой теменной доле (1) и хиазмоселлярной области (2). При первично-множественной лимфоме очаги поражения чаще все выявлялись перивентрикулярно в белом веществе, мозолистом теле, стволе, мозжечке, подкорковых структурах и супратенториально в основании мозга. Визуально они имели гиперинтенсивный сигнал на T2 ВИ. На изображениях в ИП IR МР-сигнал был слабо гиперинтенсивным (рис. 5). “Нативные” T1 ВИ независимо от импульсной последовательности были неинформативны. Введение Gd-DTPA у всех больных при интракраниальной и у 9 при интраокулярной топике дало осязаемый положительный эффект за счет выраженного “усиления”, который обусловлен не только нарушением гематоэнцефалического барьера, но и сосуди-

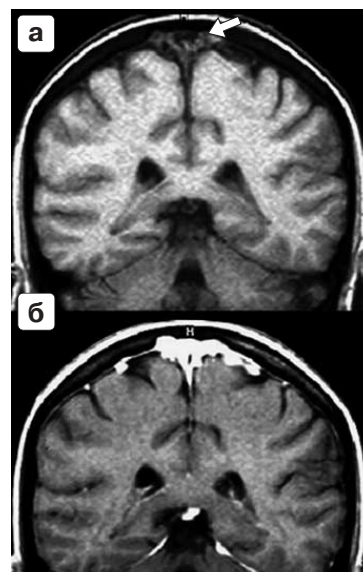


Рис. 4. МРТ головного мозга. Лимфома – лептоменингеальный рост. Коронарная проекция ИП SE T1 ВИ. До введения Gd-DTPA центрально и парасагиттально имеется зона со слабо гипоинтенсивным МР-сигналом (стрелка); б – после введения Gd-DTPA отмечается интенсивное накопление препарата в лимфоме.

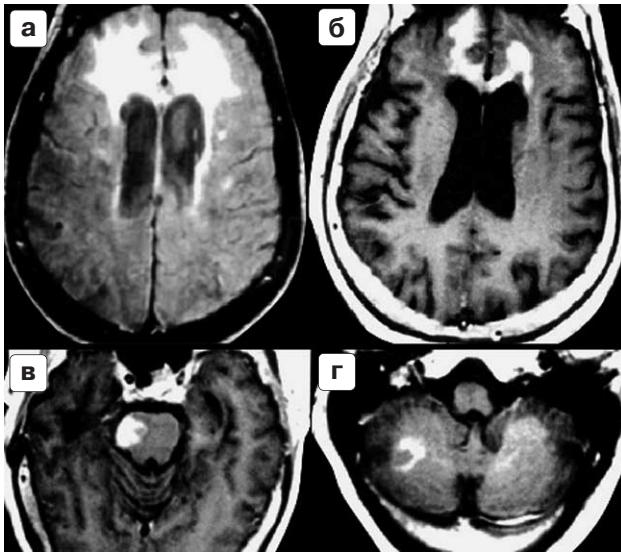


Рис. 6. МРТ головного мозга. Первично-множественная лимфома. Аксиальная проекция FLAIR, срез на уровне боковых желудочков. Имеется гиперинтенсивный МР-сигнал от лобных долей и паравентрикулярно (а), ИП SE T1 ВИ – срезы на уровне боковых желудочков (б), ножек мозга (в) и мозжечка (г) после внутривенного введения Gd-DTPA – визуализируются очаги, интенсивно накопившие парамагнетик.

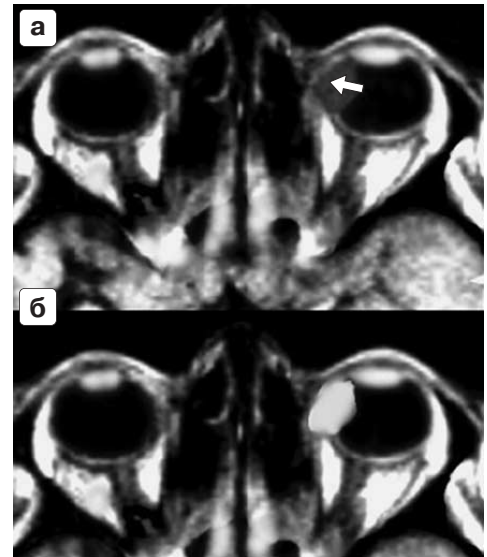


Рис. 7. МРТ головного мозга. МРТ орбит. Интраокулярная лимфома. Аксиальная проекция. а – T1 ВИ ИП SE до введения парамагнетика – стрелка указывает на патологическое образование в передне-медиальном отделе левого глаза с гипоинтенсивным МР-сигналом; б – T1 ВИ ИП SE после введения 20 мл парамагнетика – гиперинтенсивный МР-сигнал от лимфомы за счет выраженного накопления препарата.

стым фактором (рис. 6, 7). Контрастное “усиление” во всех случаях было гомогенным, за исключением одного случая, когда очаг в полушарии мозжечка имел кольцеобразную форму.

Обсуждение

Первичная лимфома поражает головной и спинной мозг, а также глаза. Глазные проявления первичной лимфомы ЦНС отличны от таковых при системных лимфомах. При первых поражается стекловидное тело, а при вторых в процесс вовлекаются, кроме стекловидного тела, роговица, склера, радужка, сетчатка и диск или непосредственно сам зрительный нерв (в 50–80%), а в 90% случаев процесс бывает двусторонним [7, 8, 11]. Распространение системных лимфом идет лептоменингеально по субарахноидальным пространствам, окружающим зрительный нерв.

Хронический увеит может быть единственным проявлением интраокулярной лимфомы ЦНС, оставаясь изолированным процессом в течение длительного периода.

Клинический диагноз труден изначально, потому что изолированный хронический

увеит был главным и практически единственным признаком болезни. Он мог быть вызван целым рядом заболеваний (токсоплазмоз, васкулит, саркоидоз, хориоидо-ретинопатия, туберкулез) [8, 15, 19]. При КТ и МРТ в ранних стадиях заболевания обычно невозможно обнаружить витреальные и хориоидальные поражения, так как размер первичных интраокулярных лимфом очень мал [8]. В нашем исследовании при МРТ орбит интраокулярные поражения были установлены у 5 из 13 пациентов. Но у всех 13 больных были выявлены эквиваленты лимфомы головного мозга.

Единственный достоверный диагностический критерий – присутствие лимфоидных элементов [7, 9]. Однако опухолевые клетки трудно выделить, потому что их жизнеспособность в биопсийном материале стекловидного тела и ликворе низка, так как клетки часто денатурированы предыдущей стероидной терапией, что обуславливает ложнонегативную цитологическую оценку [14, 15]. Исследования ликвора в 30% случаев бывают основанием для распознавания лимфомы [8]. Когда данные ВЭ и люмбальной пункции отрицательны, для достоверного диагноза

и своевременного лечения необходимо проводить биопсию из зоны мозгового поражения [5, 6, 16].

Первичная лимфома ЦНС, локализуясь в больших полушариях, реже в мозжечке и стволовых структурах, чаще всего выказывает большую тропность к ликворным пространствам — желудочкам и субарахноидальным пространствам [4, 10, 12, 17, 18]. Она может быть первично-множественной или солитарной. И в том и другом случае для нее характерен инфильтративный рост и соответственно малый объемный эффект.

В 90% для первичных лимфом ЦНС характерен гиперинтенсивный МР-сигнал на T2 ВИ и гомогенное контрастное усиление на T1 ВИ при введении препаратов Gd-DTPA (до 75%), в то время как при системных лимфомах и иммунодефиците наблюдается кольцеподобное усиление [1, 13, 17, 19].

Заключение

Интраокулярная лимфома — редкая форма высокозлокачественной первичной лимфомы ЦНС. Диагноз труден в начале заболевания и требует качественного цитологического исследования. МРТ головного мозга при хроническом увеите должна выполняться так, чтобы были получены достаточно тонкие срезы не только головного мозга, но и орбит, потому что размеры интраокулярных поражений очень малы.

МРТ — наиболее чувствительный метод для обнаружения мозговых повреждений даже при субклиническом течении заболевания. Для лучшей выявляемости не только внутримозговых, но и интраокулярных проявлений лимфомы следует использовать внутривенное введение магнитно-резонансных контрастных средств. Введение Gd-DTPA дает ощутимый положительный эффект за счет выраженного “усиления”, который обусловлен не только нарушением гематоэнцефалического барьера, но и за счет сосудистого фактора. Последнее объясняется тем, что лимфомные узлы чаще располагаются периваскулярно.

Список литературы

1. *Ахадов Т.А.* Магнитно-резонансная томография головного мозга при опухолях. М.: Наука, 2003. С. 179–188.
2. *Мацко Д.Е., Кориунов А.Г.* Атлас опухолей центральной нервной системы. СПб., 1998.
3. *Atlas S.W., Grossman R.I., Gomori J.M. et al.* Hemorrhagic intracranial malignant neoplasms. Spin-echo MR imaging // *Radiology*. 1987. V. 164. P. 71–87.
4. *Bergmann M., Kuchelmeister K. et al.* Primary intracerebral non-Hodgkin's lymphoma. A clinicopathologic study // *Zentralbl. Neurochir.* 1993. V. 54. P. 110–118.
5. *Braus D.F., Schwachheimer K. et al.* Primary cerebral malignant non-Hodgkin's lymphomas. a retrospective clinical study // *J. Neurol.* 1992. V. 239. P. 117–124.
6. *Brown S.M., Jampol L.M., Cantrill H.L.* Intraocular lymphoma presenting as retinal vasculitis // *Surv. Ophthalmol.* 1994. V. 39. P. 133–140.
7. *Buettner H., Boiling J.P.* Intravitreal large-cell lymphoma // *Review Mayo Clin. Proc.* 1993. V. 68. P. 1011–1015.
8. *DeAngelis L.M., Yahalom J. et al.* Combined modality therapy for primary CNS lymphoma // *J. Clin. Oncology*. 1992. № 10. P. 635–643.
9. *Davis J.L., Solomon D. et al.* Immunocytochemical staining of vitreous cells. Indications, techniques and results // *Ophthalmology*. 1992. V. 99. P. 250–256.
10. *Hochberg F.H., Miller D.C.* Primary central nervous system lymphoma // *J. Neurosurg.* 1988. V. 68. P. 835–853.
11. *Qualman S.J., Mendeelsohn G. et al.* Intraocular lymphoma. Natural history based on a clinicopathologic study of eight cases and review of the literature // *Cancer*. 1983. V. 52. P. 878–886.
12. *Fine H.A., Mayer R.J.* Primary central nervous system lymphoma // *Ann. Intern. Med.* 1993. V. 119. P. 1093–1104.
13. *Krueck W.G., Schmiel U.P. et al.* MR assessment of radiation-induced blood-brain barrier permeability changes in rat glioma model // *Am. J. Neuroradiol.* 1994. V. 15. P. 625–632.
14. *Peterson K., Gordon K.B. et al.* The clinical spectrum on jocular lymphoma // *Cancer*. 1993. V. 72. P. 843–849.
15. *Ridley M.E., McDonald H.R. et al.* Retinal manifestations of ocular lymphoma (reticulum cell sarcoma) // *Ophthalmology*. 1992. V. 99. P. 1153–1161.
16. *Rockwood E. J., Zakov Z.N., Bay J. W.* Combined malignant lymphoma of the eye and CNS (reticulum-cell sarcoma) // *J. Neurosurg.* 1984. V. 61. P. 369–374.
17. *Roman-Golstein S.M., Goldman D.L. et al.* MR of primary CNS lymphoma in immunologically normal patients // *Am. J. Neuroradiol.* 1992. V. 13. P. 1207–1213.
18. *Tomlinson F.H., Kurtin P.J. et al.* Primary intracerebral malignant lymphoma. A clinicopathological study of 89 patients // *J. Neurosurg.* 1995. V. 82. P. 558–566.
19. *Whitcup S.M., De Smet M.D. et al.* Intraocular lymphoma. Clinical and histopathologic diagnosis // *Ophthalmology*. 1993. V. 100. P. 1399–1406.