

Неврологический дебют неходжкинской лимфомы: сложности диагностики

Р.В. Магжанов, К.З. Бахтиярова, В.Ф. Туник, В.К. Долганюк, Н.А. Галлямова, Э.Н. Закирова, Е.В. Первушина

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова (Уфа)

В статье приводится редкий случай системной неходжкинской лимфомы, проявившейся глазодвигательными нарушениями. У больного в дебюте заболевания на фоне интенсивных головных болей появились диплопия и ограничение движений глазных яблок в стороны. Летальный исход наступил при явлениях острой сердечно-легочной недостаточности. При патоморфологическом исследовании обнаружена В-клеточная лимфома множественной локализации, включая поражение центральной нервной системы, сердца, лимфатических узлов, селезенки и печени.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, диплопия, мультисистемные проявления.

Диагностика опухолей лимфоидной ткани – один из наиболее сложных разделов онкологии, что связано с чрезвычайным многообразием нозологических форм этой группы заболеваний, часто протекающих под маской других процессов [1].

Лимфомы встречаются относительно редко и составляют 4–6% всех онкологических заболеваний. За последние 20 лет в экономически развитых странах отмечено увеличение заболеваемости лимфомами приблизительно в 2 раза [4]. Причина этого неясна. Определенный вклад внесла эпидемия СПИДа, так как иммунодефицитные состояния относятся к факторам риска развития лимфопролиферативных заболеваний. Увеличение продолжительности жизни и общее постарение населения также могут быть причинами повышения частоты возникновения лимфом. В целом мужчины болеют приблизительно в 1,7–1,8 раза чаще, чем женщины. Средний возраст заболевших составляет 65 лет, пик заболеваемости – 80–85 лет. Все лимфомы делятся на две большие группы: лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы (НХЛ) [1]. Разнообразие морфологических вариантов НХЛ в разных географических зонах обусловлено популяционными, генетическими различиями и особенностями факторов окружающей среды. В Республике Башкортостан чаще, чем во всех других регионах мира, выявляется В-мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома [2].

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) при распространенных НХЛ встречается с частотой 2,2–29% [9]. Метастатическая лимфома ЦНС встречается реже, чем первичная лимфома [4], при этом метастазирование лимфомы происходит чаще в спинной мозг, чем в головной [9].

Большое количество молекулярно-генетических событий, сопровождающих процесс созревания лимфоцитов, и возможность фатальной ошибки на любом из этапов, объясняют большую гетерогенность лимфом, а также трудности их классификации. Наибольшую диагностическую сложность представляют больные с экстранодальными формами лимфомы. Чаще всего поражаются желудочно-кишечный тракт, кости и ЦНС (большие полушария, мозжечок, твердая мозговая оболочка и т.д.) [6, 8]. Приводим

наблюдение, показательное трудностью ранней клинической диагностики и поздней верификацией окончательного диагноза В-клеточной лимфомы, что обусловило отсутствие специфической терапии.

Больной П., 59 лет, поступил в неврологическое отделение Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова (Уфа) 24.02.2011 с жалобами на интенсивные головные боли, преимущественно в правой половине головы, двоение в глазах, тошноту. Из анамнеза: головные боли начали беспокоить в январе 2011 г. Двоение в глазах появилось остро 22 января 2011 г., пациент заметил это во время езды за рулем автомобиля, за 3–4 дня до этого усилились головные боли. Лечился амбулаторно по месту жительства без улучшения. МРТ головного мозга проведена 31.01.2011: согласно заключению, выявлены признаки хронической цереброваскулярной недостаточности. Выраженность диплопии усилилась 15.02.2011, также увеличилась интенсивность головных болей, появилась периодическая рвота.

Перенесенные заболевания – хронический бронхит, аппендэктомия. Работал мастером в профессиональном лицее.

При поступлении: состояние средней степени тяжести, пациент пониженного питания, кожные покровы обычной окраски. Дыхание везикулярное, артериальное давление 150/80 мм рт. ст., пульс – 78 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. *В неврологическом статусе:* сознание ясное, адекватен, ориентирован. Менингеальных знаков нет. Птоз верхнего века слева, правый зрачок шире левого, парез отводящих мышц глазных яблок с двух сторон, больше слева; диплопия при взгляде вверх, вниз, влево, монокулярный нистагм при взгляде в стороны, фотореакция сохранена; слабо выраженный хоботковый рефлекс. Парезов в конечностях нет. Глубокие рефлексы высокие, с расширенной рефлексогенной зоной, симптом Бабинского с 2-х сторон. Чувствительных и координаторных расстройств нет.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования

Анализ цереброспинальной жидкости. Ликвор бесцветный, прозрачный, вытекает под высоким давлением, белок – 0,270 г/л, рН – 8,0, цитоз – 3 в 1 мкл.

Анализ крови при поступлении: лейкоцитоз – $12,3 \times 10^9$ /л, СОЭ – 21 мм/час, п – 4%, э – 3%, с – 70%, л – 20%, м – 3%, повышение уровня холестерина – 7,6 ммоль/л и АЛТ – 43,0 Ед/л.

Общий анализ мочи: удельный вес – 1016, белок отрицательный, много уратов.

ЭКГ: синусовый ритм – 67 в минуту, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, нарушение внутрижелудочковой проводимости.

ЭхоКГ: фракция выброса – 57%, зон нарушения локальной сократимости в левом и правом желудочке не выявлено.

Суточный мониторинг артериального давления выявил увеличение показателей нагрузки давлением ночью и недостаточную степень снижения давления во время сна.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: стеноз правой общей сонной артерии (СА) на 10% в области бифуркации, просвет левой СА стенозирован на 10% в устье за счет гетерогенной бляшки, имеется избыточная извитость.

Консультирован *эндокринологом:* узловой зоб II степени, эутиреоз.

Заключение *кардиолога:* ишемическая болезнь сердца, аритмический вариант пароксизмальной формы фибрилляции предсердий (частые пароксизмы).

На *глазном дне* диски зрительных нервов бледноватой окраски, границы ясные, артериолы сужены, калибр крупных сосудов не изменен, сетчатка прозрачная. Поля зрения в норме.

Проведена *селективная церебральная ангиография:* патологии не выявлено.

На *КТ головного мозга* 4.02.2011 и 4.03.2011 патологические изменения не определялись. На повторной *МРТ головного мозга* 24.03.2011 появилась зона изоинтенсивного в режимах T2 и T1WI сигнала с распространением латеро- и инфраселлярно в проекции спинки турецкого седла, умеренно накапливающая контраст. Выявлены признаки компрессии интракраниальной части зрительных и глазодвигательных нервов.

Пациент осмотрен *нейрохирургом*, рекомендованы динамическое наблюдение и повторная МРТ головного мозга. Онколог патологии не выявил. На фоне дегидратационной терапии и дексаметазона отмечалась положительная динамика в виде уменьшения выраженности головных болей.

Пациент был выписан из стационара 29.03.2011. Учитывая сохраняющиеся головные боли и двоение в глазах, постепенное ухудшение состояния, он вновь госпитализирован в неврологическое отделение Республиканской больницы 3.05.2011. При повторной госпитализации жалобы на интенсивные головные боли, тошноту, рвоту на высоте

головных болей, приносящую облегчение, похудание на 6 кг за месяц, двоение в глазах, боли в области шеи, выраженную слабость, одышку.

Объективно: двухсторонний птоз, расходящееся косоглазие больше справа, активных движений глазных яблок нет. Двухсторонний мидриаз, фотореакции нет. Сглажена правая носогубная складка, девиация языка вправо. Глубокие рефлексы оживлены. Отмечались выраженная нестабильность гемодинамики, лабильность пульса и артериального давления, частота сердечных сокращений до 160 ударов в минуту, зарегистрированы 2 пароксизма мерцательной аритмии (15.05.2011 и 19.05.2011) с медикаментозным восстановлением ритма. В отделении наблюдалось повышение температуры тела по вечерам и ночью до 38–39 °С с ознобом, температура снижалась кратковременно после инъекций анальгина, димедрола, кеторола.

На *КТ органов грудной клетки и брюшной полости* 17.05.2011 выявлены множественные лимфатические узлы с неровными контурами – паравазальной, паратрахеальной, бифуркационной и бронхиальной групп, нижние яремные лимфоузлы (больше слева) с обеих сторон до 16 мм по короткой оси, а также парааортальные, паракавазные, печеночные лимфатические узлы, сливающиеся в конгломераты.

На *КТ головного мозга* 12.05.2011 появилось объемное образование головного мозга интра- и параселлярной локализации. Турецкое седло: спинка частично разрушена, в полости седла с распространением вправо, влево и назад определяется гиперденсивное (ок. 50 НУ) образование с ровными достаточно четкими контурами размером 44x25x12 мм, спускается назад до ската, суживая препонтичную цистерну и разрушая верхнюю и левую стенки клиновидной пазухи, располагаясь книзу от левой внутренней сонной артерии.

Контрольная *МРТ хиазмально-селлярной области* 13.05.2011 в сравнении с предыдущей МРТ (от 24.03.2011) определила отрицательную динамику: ранее выявленное объемное образование, расположенное интраселлярно, распространяющееся супра- и пара- (больше влево) и ретроселлярно, увеличилось в размерах до 24x42x20 мм, компримирует супраселлярную цистерну, распространяется на спинку турецкого седла и скат, умеренно пролабирует в основную пазуху. Заключение: интра-, пара-, инфра- и супраселлярное объемное образование (рис. 1).

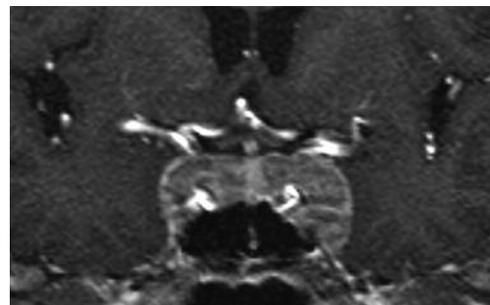


рис. 1: Лимфома с эндо-параселлярным ростом.

На МР-томограммах в режиме T1 после контрастного усиления определяется опухоль с негетерогенным накоплением контраста, с прорастанием обоих кавернозных синусов; сифоны внутренних сонных артерий с обеих сторон в строге опухоли, без признаков компрессии.

В анализе крови при повторной госпитализации: незначительный лейкоцитоз, лимфопения – 9%, ускоренное СОЭ – 23 мм/час.

Пациент консультирован гематологом 18.05.2011: по результатам клинических данных, лабораторно-инструментальных исследований можно предполагать В-клеточную злокачественную лимфому, генерализованную форму с поражением головного мозга, селезенки, внутрибрюшных лимфоузлов; группа IV, стадия IV. Осложнение: ДВС-синдром, мочекишный диатез. Гистологическая верификация диагноза не проведена в связи с тяжестью состояния.

На 16-е сутки после поступления в стационар состояние пациента резко ухудшилось, появились интенсивные давящие боли в области сердца. Несмотря на проводимые лечебные мероприятия, 19.05.2011 в 08:15 больной скончался на фоне нарастающей сердечно-легочной недостаточности.

На аутопсии: интима аорты на 60% площади имеет липоматозные бляшки. Миокард: трансмуральная ишемия левого желудочка в области задней стенки от основания до верушки. Лимфатические узлы брюшной, грудной полости спаяны между собой, диаметром до 4–5 см, расположены парааортально, забрюшинно, прижимая воротную вену, а также легочную артерию и бронхи. В области турецкого седла определяется опухоль размером 3х3х3 см, сдавление гипофиза, зрительных нервов. Поражение миокарда, перикарда, селезенки, почек, печени. Сочетанный некроз миокарда – коронарогенный и метастатический опухолевый.

Гистологически: опухолевые лимфоциты немного крупнее малого лимфоцита. Ядра округлые, с несколько неправильным контуром, с маленькими ядрышками. Ободок цитоплазмы узкий, слабо базофильный. Митозы многочисленные. Рост диффузный. Поскольку В-клеточная лимфобластная лимфома морфологически не отличима от Т-клеточной лимфобластной лимфомы, их дифференциация возможна лишь при иммуногистохимическом исследовании. Иммунотипирование выявило следующие В-клеточные антигены: CD19+, CD20+, CD37+, CD38+, CD21+, CD23+, HLA-DR+, CD34+.

Патологоанатомический диагноз: Ишемическая болезнь сердца. Острый обширный muralный инфаркт миокарда задней стенки левого желудочка, стадия острого некроза. Стенозирующий атеросклероз венечных артерий тяжелой степени с кальцинозом. Диффузная генерализованная В-клеточная лимфома, высокой степени злокачественности, центробластная с экстранодальным поражением. Осложнения: Пароксизмальность формы мерцательной аритмии. Отек и набухание головного мозга. Легочно-дыхательная недостаточность.

Обсуждение

Самый распространенный вид лимфом – диффузная В-крупноклеточная лимфома; разные регистры указывают частоту от 30 до 40%. Как морфологически, так и прогностически она представляет собой разнобразный спектр заболеваний, течение характеризуется склонностью к быстрой генерализации опухолевого роста, что определяет крайне неблагоприятный прогноз и высокую летальность больных: 5-летняя выживаемость составляет в среднем 38%, а медиана выживаемости нелеченых больных не превышает 1 года [5].

Своеобразие данного случая заключается в появлении глазодвигательных нарушений в результате сдавления III, VI черепных нервов лимфоидной тканью без отчетливых клинических признаков лимфомы, без видимых изменений на МРТ и КТ головного мозга, в безудержном полиорганном прогрессировании с необычно распространенным поражением ЦНС. Гистологическая картина поражения мозга в представленном наблюдении характеризовалась инфильтрацией злокачественными В-лимфоидными клетками полости турецкого седла, клиновидной пазухи.

В американской литературе описан первый случай манифестации неходжкинской лимфомы с хиазмального синдрома с гиперпролактинемией и гипопитуитаризмом [11], известны дебюты с поражения ЦНС, которые проявлялись афазией, нарушениями чувствительности, тригеминальной невралгией, дезориентацией, синдромом паркинсонизма [3, 4, 7]. Трудности своевременного выявления экстранодальных лимфом обусловлены отсутствием специфических клинических симптомов, нормальными показателями периферической крови и биоптата костного мозга [5].

При повторной госпитализации в отделение неврологии у представленного пациента было заподозрено злокачественное новообразование с поражением ЦНС, учитывая наличие обшемозговых и очаговых неврологических симптомов, сочетающихся с такими общесоматическими проявлениями болезни, как необъяснимая потеря массы тела, персистирующая или рецидивирующая лихорадка > 38 °С, признаки астении, ночной профузный пот. Прижизненная диагностика В-клеточной лимфомы в данном случае была затруднена вследствие тяжести состояния пациента и стремительного нарастания неврологических симптомов. Среди причин позднего выявления заболевания у больного можно назвать низкую специфичность начальных симптомов болезни, стертые проявления основных локализаций лимфомы в ранней стадии, выраженную агрессивность опухолевого роста и недостаточную осведомленность врачей различных специальностей о вариантах дебюта злокачественных гематологических заболеваний. Клинический и этиологический полиморфизм лимфом неходжкинской группы обуславливает значительные трудности в ранней диагностике данной патологии, которая принципиально важна для своевременного начала специфической терапии.

Список литературы

1. Гематология: руководство для врачей (под ред. Н.Н. Мамаева, С.И. Рябова). СПб.: СпецЛит, 2008.
2. Гончарова О.В., Лунатов О.Н. Оценка распространенности неходжкинских лимфом. Мед. Вестн. Башкортостана 2009; 1: 25–28.
3. Akaza M., Tsunemi T., Sanjo N. et al. Malignant lymphoma presented as left trigeminal neuralgia. Rinsho Shinkeigaku 2009; 49: 432–436.
4. Arai A., Taomoto K., Yokoyama M. et al. A case of CNS metastasis from gastric MALT lymphoma. No Shinkei Geka 2009; 37: 1235–1240.
5. Hunt K.E., Reichard K.K. Diffuse large B-cell lymphoma. Arch. Pathol. Lab. Med. 2008; 132: 118–124.
6. Kawano N., Ochiai H., Yoshida S. et al. Clinical features and treatment outcomes of isolated secondary central nervous system lymphomas in Miyazaki Prefecture. Int. J. Clin. Oncol. 2012; 17: 336–340.
7. Kobayashi Z., Tsuchiya K., Machida A. et al. Metastatic CNS lymphoma presenting with periventricular dissemination – MRI and neuropathological findings in an autopsy case. J. Neurol. Sci. 2009; 277: 109–113.
8. Miranda R.N., Glantz L.K., Myint M.A. et al. Stage IE non-Hodgkin's lymphoma involving the dura: A clinicopathologic study of five cases. Arch. Pathol. Lab. Med. 1996; 120: 254–260.
9. Muzaffar S., Siddiqui M.S., Siddiqui I. et al. Central nervous system lymphomas: a histologic and immunophenotypic analysis. J. Pak. Med. Assoc. 2000; 50: 141–144.
10. Ono K., Arimoto H., Wada K. et al. Multicentric involvement of non-Hodgkin's lymphoma in the central nervous system and testis-case report. Neurol. Med. Chir. 2004; 44: 493–496.
11. Sumrall A., Herrin V. Recurrent, transformed non-Hodgkin's lymphoma presenting as chiasmal syndrome with hyperprolactinemia and hypopituitarism. J. Miss. State Med. Assoc. 2010; 51: 35–36.

Neurological debut of non-Hodgkin's lymphoma: the complexity of diagnosis

R.V. Magzhanov, K.Z. Bakhtiyarova, V.F. Tunik, V.K. Dolganyuk, N.A. Galliamova, E.N. Zakirova, E.V. Pervushina

*Bashkir State Medical University;
G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital (Ufa)*

Keywords: non-Hodgkin's lymphoma, diplopia, multisystem manifestations.

A rare case of system non-Hodgkin's lymphoma manifested with oculomotor abnormalities is presented in the paper. In the patient examined, initial symptoms were diplopia and restriction of the lateral eye movements; these symptoms appeared on the back-

ground of the intense headaches. The death resulted from the acute cardio-pulmonary failure. On postmortem study, B-cell lymphoma of multiple localizations, including the central nervous system, heart, lymph nodes, spleen and liver, was found.

Контактный адрес: Бахтиярова Клара Закиевна – докт. мед. наук, проф. каф. неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 450087 Уфа, ул. Достоевского, д. 132. Тел./факс: +7 (3472) 511-007. E-mail: bsmu-neuro@yandex.ru;

Магжанов Р.В. – зав. каф. неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Туник В.Ф. – зав. неврол. отд. РКБ им. Г.Г. Куватова;

Долганюк В.К. – врач неврол. отд. РКБ им. Г.Г. Куватова;

Галлямова Н.А. – врач неврол. отд. РКБ им. Г.Г. Куватова;

Первушина Е.В. – врач неврол. отд. РКБ им. Г.Г. Куватова;

Закирова Э.Н. – врач отд. МРТ РКБ им. Г.Г. Куватова.