

大脑淋巴瘤病临床及病理学研究进展

王雅杰 朴月善 卢德宏

【摘要】 大脑淋巴瘤病是中枢神经系统淋巴瘤的特殊类型。临床症状主要表现为进展迅速的认知功能障碍,影像学显示弥漫性脑白质病变,组织病理学呈现脑白质内恶性淋巴细胞弥漫性浸润。大脑淋巴瘤病已经成为脑白质病变鉴别诊断的重要病因之一,因此尽早进行病理检查对疾病预后具有重要意义。目前国内外关于大脑淋巴瘤病的认识仅基于一些病例报道,系统分析较少。在本文中,我们对国外相关病例进行回顾,共收集 17 例大脑淋巴瘤病患者的临床及病理资料并对其进行总结,以期对该病能有更深入全面的了解。

【关键词】 淋巴瘤; 中枢神经系统肿瘤; 脑白质病,进行性多灶性; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2012.05.020

Progress in clinicopathologic research of lymphomatosis cerebri

WANG Ya-jie, PIAO Yue-shan, LU De-hong

Department of Pathology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: LU De-hong (Email: ludehong@yahoo.com.cn)

【Abstract】 Lymphomatosis cerebri (LC) is a rare variant of primary central nervous system lymphoma. It presents usually as rapidly progressive dementia and is accompanied by extensive white matter changes without formation of a cohesive mass in magnetic resonance imaging (MRI). The main pathological feature is diffuse infiltration in the white matter by individual neoplastic cells without formation of a cohesive tumor mass. The neurobehavioral deficits manifested by the patients demonstrate that lymphomatosis cerebri is an additional neoplastic cause of white matter dementia and can be added to the growing list of disorders responsible for this syndrome. Early pathological examination is important for specific treatment and interventions. Although more attention has been paid on lymphomatosis cerebri in clinical course, the knowledge about this disease is still on the base of case reports and lacks of systematic analysis both at home and abroad. We reviewed the case reports abroad and collected clinical and pathological data of 17 individuals who were diagnosed lymphomatosis cerebri through biopsy and (or) autopsy in the hope of deep and overall recognition of this disease.

【Key words】 Lymphoma; Central nervous system neoplasms; Leukoencephalopathy, progressive multifocal; Review

【Fund Project】 Science and Technology Programs of Beijing Municipal Commission of Education (No. KM-201110025014)

随着现代影像学技术的迅速发展,神经系统多发病变的诊断和治疗有了很大的进步。最近,一种表现为脑白质内广泛病变的疾病——大脑淋巴瘤病(LC),引起了神经科和神经病理科医师的重视。大脑淋巴瘤病是一种特殊类型的原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL),于 20 世纪 60 和 70 年代由神经病理学家在组织活检及尸体解剖病例中发现。

临床主要表现为共济失调和痴呆,组织活检或尸体解剖可以发现脑组织中弥漫性恶性淋巴细胞浸润,无肿块形成^[1-2]。由于该病恶性细胞浸润方式与大脑胶质瘤病(GC)相似,1999 年 Bakshi 等^[3]将具有以上特征的原发性中枢神经系统淋巴瘤称为“大脑淋巴瘤病”。近年来,随着影像学尤其是 MRI 诊断技术的普及和发展,脑白质相关疾病的诊断有了很大的进步,对于这一特殊类型的原发性中枢神经系统淋巴瘤也有了更进一步的认识。此类患者的典型 MRI 改变呈现双侧大脑半球弥漫性病变,类似白质脑病样改变,增强后病灶无强化;临床上多以进展

基金项目:北京市教育委员会科技及人文计划项目(项目编号:KM-201110025014)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院病理科

通讯作者:卢德宏(Email:ludehong@yahoo.com.cn)

迅速的认知功能障碍发病;病理学表现为脑白质内弥漫性淋巴细胞浸润,无明确肿块形成。目前,关于大脑淋巴瘤病的文献报道较少,国内尚无相关报道。在国外文献报道中,影像学及病理学资料完善的病例共 17 例^[3-13],发病年龄 39~80 岁,中位年龄 64 岁,其中男性 11 例,女性 6 例。本文对此 17 例患者的临床表现及病理资料进行归纳总结。

一、临床表现

大脑淋巴瘤病患者典型临床表现为进展迅速的痴呆和步态不稳^[7]。文献报道的 17 例患者中均出现不同程度的痴呆症状,如健忘、语言障碍、定向力障碍、认知功能障碍和生活工作能力下降等。其中 8 例表现有步态异常或平衡障碍;9 例发生性格改变,如躁狂、抑郁、冷漠等^[3-5,7,10-11];4 例存在面肌无力或瘫痪;3 例出现视物模糊、视物成双及复视;肌阵挛及双手静止震颤各 1 例;癫痫发作 1 例;另外还有部分患者伴有乏力、嗜睡等不典型的症状与体征。

目前认为,大脑淋巴瘤病多发生于免疫功能正常的人群。在笔者所检索到的 17 例患者中 11 例接受了血清人类免疫缺陷病毒(HIV)检测,未发现阳性病例。但 Thurnher 等^[14]报告的一例人类免疫缺陷病毒阳性患者也出现了恶性淋巴瘤弥漫浸润脑白质的影像及病理改变,其发病机制是否与免疫系统正常患者相同,尚不明确。在进行脑脊液检测的 3 例患者中 2 例发现异型性淋巴细胞^[4]、1 例白细胞计数和蛋白质水平轻至中度升高。

二、影像学表现

大脑淋巴瘤病患者 MRI 典型表现为 T₂WI 及 FLAIR 序列脑内弥漫性病变呈高信号改变,可能与恶性淋巴瘤细胞弥漫浸润脑白质有关,也可侵及灰质,几乎所有患者双侧大脑半球均受累,可累及基底节区、脑干、丘脑、小脑和胼胝体等脑区;T₁WI 弥漫性病变多呈低或等信号。CT 表现多不典型,仅呈现稍低或等密度,肿瘤界限不清。一般情况下,增强后病灶多无强化,可能与血-脑脊液屏障保存尚完整有关^[12,15]。但 17 例患者中 5 例病灶逐渐出现点灶状强化,可能与疾病后期肿瘤侵袭性增强有关^[8]。但也有学者认为,在疾病过程中出现强化病灶的患者是否能归入大脑淋巴瘤病的范畴仍值得商榷^[6]。17 例中有 2 例接受扩散加权成像(DWI)和表观扩散系数(ADC)检查,病灶呈稍高信号改变,提示影像学所表现的白质病变可能与脑实质血管源性水肿有关^[6];2 例行正电子发射计算机断层显像(PET)检

测,病灶区域分别表现为高代谢及低代谢状态。

三、病理学改变

对 17 例患者中的 6 例进行了尸体解剖,大体标本观察未发现明确的病灶。光学显微镜下主要表现为脑白质肿瘤细胞呈弥漫性浸润生长,可累及灰质及脑膜,部分肿瘤细胞有围绕血管周围生长的现象,无组织结构破坏^[10],无明确肿块形成,肿瘤细胞极少呈大片状聚集^[6],无明确坏死;可见细胞异型性,核分裂象易见,有核仁;可伴胶质细胞增生、噬神经现象;部分病例可出现微小脱髓鞘改变,但无大片状脱髓鞘改变。恶性淋巴细胞累及的范围十分广泛,可见于双侧大脑半球、基底节区、小脑、丘脑及胼胝体等部位,与影像学改变基本一致。当出现肿瘤性 B 细胞及非肿瘤性 T 细胞在血管周围聚集时,低倍镜下观察易与病毒性脑炎相混淆。

原发性中枢神经系统淋巴瘤大部分为 B 细胞型,因此大脑淋巴瘤病的主要类型也是 B 细胞型。经免疫组织化学染色,17 例患者中的 16 例被诊断为 B 细胞型淋巴瘤,其中弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 7 例、淋巴浆细胞性淋巴瘤 2 例,还有 1 例为 T 细胞型淋巴瘤。有一例大脑淋巴瘤患者在尸体解剖中偶然发现多器官血管内大 B 细胞淋巴瘤(IVLBCL)^[11],由于血管内大 B 细胞淋巴瘤极少累及中枢神经系统,即使受累亦仅表现为中枢神经系统内肿瘤形成,因此考虑颅内病变由血管内大 B 细胞淋巴瘤导致的可能性不大。然而,由于该例患者血管内大 B 细胞淋巴瘤和大脑淋巴瘤病均起源于 B 细胞,故 Hishikawa 等推测这两种病变为同一种肿瘤的不同表现形式,而非两种独立的肿瘤类型。

四、诊断与鉴别诊断

目前,仅根据临床表现及影像学诊断大脑淋巴瘤病比较困难,明确诊断仍然需要依靠组织病理学活检或尸体解剖。

大脑淋巴瘤病的临床及影像学表现不典型,在临床中常被误诊为其他脑白质病,17 例患者中 9 例初步诊断时分别被考虑为大脑胶质瘤病、病毒感染、自身免疫性炎症或代谢性疾病等,因此,大脑淋巴瘤病应注意与以下疾病相鉴别。(1)大脑胶质瘤病:为弥漫浸润性胶质瘤。临床症状及体征与发病部位有关,可表现为精神状态变化、脑神经功能丧失、脊髓小脑功能障碍等。影像学呈现受累脑组织弥漫肿胀,病变侵及 3 个及 3 个以上脑叶,常为双侧性、无组织结构破坏、无局部肿块形成,T₂WI 或

FLAIR 序列呈高信号;当疾病进展时,病灶可出现强化。大脑胶质瘤病的典型组织结构为增生的小胶质细胞,胶质成分中星形胶质细胞表型易见,肿瘤侵犯及脑白质时可破坏髓鞘,但保留轴突,大部分典型的大脑胶质瘤病无微血管增生和坏死。根据是否存在肿瘤包块,可将大脑胶质瘤病分为原发性和继发性或大脑胶质瘤病 I 型和 II 型。亦有部分大脑淋巴瘤病患者可于疾病后期出现肿块^[6],此类患者是否可以诊断为大脑淋巴瘤病或可否与大脑胶质瘤病分型类比,归入另一类型大脑淋巴瘤病,尚待进一步研究。(2)宾斯旺格病(Binswanger's disease, BD):又称皮质下动脉粥样硬化性脑病,为血管性痴呆的一种。其临床表现与大脑淋巴瘤病有相似之处,但起病较为缓慢,以慢性进行性痴呆为临床特征,病情呈逐渐进展加重,可伴有步态不稳、小便失禁,患者大多伴有明显的神经系统局灶性体征。Binswanger 病的典型影像学表现为大脑额、枕、顶叶及脑室周围白质对称或不对称长 T₁、长 T₂ 信号,脑室对称性扩大,大脑皮质萎缩,常合并基底节区及深部白质多发性腔隙性梗死。大多数学者认为,Binswanger 病是高血压及动脉粥样硬化引起的脑深部白质血液循环障碍,由此引发大脑广泛的缺血性脱髓鞘改变,即由大脑皮质下动脉粥样硬化致供血不足而造成的弥漫性脑白质变性。病变主要位于皮质下白质,特别是脑室周围白质,一般不累及灰质或仅轻度受累,大脑皮质及皮质与髓质交界处弓形神经纤维则极少受累。

五、治疗及预后

原发性中枢神经系统淋巴瘤的治疗主要采用以大剂量甲氨蝶呤为基础的药物化疗及全脑放射治疗,大多数患者预后不良,5 年生存率仅为 20%~25%^[16]。虽然目前尚无系统的流行病学统计资料,但是大脑淋巴瘤病患者的预后可能更差,17 例中的 16 例无论是否接受系统治疗,其临床症状均呈现持续性加重,最终死亡,仅一例接受糖皮质激素及全脑放射治疗的患者,随访 10 个月内病情仍处于相对缓解状态。

数十年前,由于缺乏现代神经影像学诊断技术,大脑淋巴瘤病仅能通过尸体解剖偶然发现,随着现代影像学技术,尤其是 T₂WI 和 FLAIR 序列检查技术的发展和临床普及应用,对该病的活体诊断具有一定的提示作用,虽然患者的临床影像学表现并无特异性,但遇到弥漫性脑白质病变影像学改变

时,临床诊断上应注意大脑淋巴瘤病的鉴别,而最终明确诊断仍须通过组织病理学检查。对于临床疑似病例,应尽早进行脑组织活检,以便尽早进行治疗,改善患者预后。目前大脑淋巴瘤病病例数较少,明确的临床诊断标准、病理分型及预后仍有待于大量临床资料的积累及证实。

参 考 文 献

- [1] Foncin JF, Faucher JN. Primary and borderline brain lymphosarcoma: a neuropathological review of nine cases. *Acta Neuropathol Suppl*, 1975, Suppl 6:107-113.
- [2] Fisher D, Mantell BS, Urich H. The clinical diagnosis and treatment of microgliomatosis: report of a case. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1969, 32:474-478.
- [3] Bakshi R, Mazziotta JC, Mischel PS, et al. Lymphomatosis cerebri presenting as a rapidly progressive dementia: clinical, neuroimaging and pathologic findings. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 1999, 10:152-157.
- [4] Rollins KE, Kleinschmidt-DeMasters BK, Corboy JR, et al. Lymphomatosis cerebri as a cause of white matter dementia. *Human Pathol*, 2005, 36:282-290.
- [5] Raz E, Tinelli E, Antonelli M, et al. MRI findings in lymphomatosis cerebri: description of a case and revision of the literature. *J Neuroimaging*, 2011, 21:E183-186.
- [6] Sugie M, Ishihara K, Kato H, et al. Primary central nervous system lymphoma initially mimicking lymphomatosis cerebri: an autopsy case report. *Neuropathology*, 2009, 29:704-707.
- [7] Lewerenz J, Ding X, Matschke J, et al. Dementia and leukoencephalopathy due to lymphomatosis cerebri. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78:777-778.
- [8] Leschziner G, Rudge P, Lucas S, et al. Lymphomatosis cerebri presenting as a rapidly progressive dementia with a high methylmalonic acid. *J Neurol*, 2011, 258:1489-1493.
- [9] Vital A, Sibon I. A 64-year-old woman with progressive dementia and leukoencephalopathy. *Brain Pathol*, 2007, 17:117-118.
- [10] Pandit L, Chickabasaviah Y, Raghothaman A, et al. Lymphomatosis cerebri: a rare cause of leukoencephalopathy. *J Neurol Sci*, 2010, 293:122-124.
- [11] Hishikawa N, Niwa H, Hara T, et al. An autopsy case of lymphomatosis cerebri showing pathological changes of intravascular large B-cell lymphoma in visceral organs. *Neuropathology*, 2011, 31:612-619.
- [12] Carlson BA. Rapidly progressive dementia caused by nonenhancing primary lymphoma of the central nervous system. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1996, 17:1695-1697.
- [13] Kanai R, Shibuya M, Hata T, et al. A case of lymphomatosis cerebri diagnosed in an early phase and treated by whole brain radiation: case report and literature review. *J Neurooncol*, 2008, 86:83-88.
- [14] Thurnher MM, Rieger A, Kleibl-Popov C, et al. Primary central nervous system lymphoma in AIDS: a wider spectrum of CT and MRI findings. *Neuroradiology*, 2001, 43:29-35.
- [15] Terae S, Ogata A. Nonenhancing primary central nervous system lymphoma. *Neuroradiology*, 1996, 38:34-37.
- [16] Weaver JD, Vinters HV, Koretz B, et al. Lymphomatosis cerebri presenting as rapidly progressive dementia. *Neurologist*, 2007, 13:150-153.

(收稿日期:2012-08-07)