

值得注意的原发性中枢神经系统淋巴瘤诊断陷阱

李智

【关键词】 淋巴瘤； 中枢神经系统； 脑炎； 误诊； 诊断,鉴别； 综述

【Key words】 Lymphoma; Central nervous system; Encephalitis; Diagnostic errors; Diagnosis, differential; Review

Remarkable pitfalls in the diagnosis of primary central nervous system lymphoma

Li Zhi

Department of Pathology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

(Email: lizhi@mail.sysu.edu.cn)

原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)起源于神经系统,主要累及脑、玻璃体、视神经、脑脊膜、脑神经和脊神经根,是具有高度侵袭性的颅内恶性肿瘤。原发性中枢神经系统淋巴瘤占颅内肿瘤的0.80%~6.60%,近年来发病率呈明显升高之趋势。因其对放射治疗和药物化疗敏感,若术前能够明确诊断,患者可避免外科手术之痛苦,而且局部手术切除亦是导致原发性中枢神经系统淋巴瘤不良预后的因素之一。因此术前明确诊断对于选择治疗方案至关重要。然而,由于其临床表现复杂多样,极易误诊。

一、临床和影像学诊断陷阱

原发性中枢神经系统淋巴瘤病程较短,约6个月,主要症状与体征为其占位效应或弥漫性脑水肿所引起的头痛、呕吐等颅内高压症状,可伴有精神障碍。其局灶性体征取决于肿瘤部位和范围,可表现有癫痫发作、视乳头水肿、肢体瘫痪,以及失语、构音障碍等。外周血淋巴细胞比例可增高,但无特异性。几乎所有患者脑脊液蛋白定量升高,约半数患者脑脊液中可检出肿瘤细胞且淋巴细胞比例增高。约80%的患者脑电图异常,呈局灶性或弥漫性病变。但上述这些临床表现并无特异性,因此在发病早期易被误诊为炎症而采用抗炎治疗。由于肿瘤细胞对糖皮质激素类药物比较敏感,部分患者经激素治疗后症状和病灶很快消退,但数周或数月后

又再度复发,这种缓解-复发性神经系统损害症状大多被误诊为多发性硬化(MS)。CT主要呈现均匀的等或稍高密度;MRI则以等信号为主,肿瘤灶明显强化,但较少出现囊性变、坏死、钙化等改变。(1)与脑膜瘤相鉴别:来自脑膜和脑表面的原发性中枢神经系统淋巴瘤应注意与脑膜瘤相鉴别。二者在影像学上病灶密度、信号表现相同,但前者脑血管造影检查显示乏血管,此与脑膜瘤双重供血可资鉴别。(2)与脑胶质瘤相鉴别:发生于脑实质者易与胶质瘤相混淆,但后者肿瘤灶发生坏死和囊性变更为常见,磁共振波谱(MRS)分析对鉴别诊断有益。(3)与颅内转移瘤或炎症相鉴别:原发性中枢神经系统淋巴瘤多为单发病灶,而其多发者在影像学上易被误诊为颅内转移瘤或炎症。对于影像学检查肿瘤灶中心出现坏死和环形强化者,更多应考虑颅内转移瘤的可能。本期《中枢神经系统原发性间变性大细胞淋巴瘤》一文报告的病例,临床表现和影像特征均倾向炎症,且患者对糖皮质激素类药物敏感,但停药后病情又反复且临床进展迅速。因此,对于临床表现多样、病情进展迅速、病程较短、临床症状反复的颅内占位性病损,应考虑原发性中枢神经系统淋巴瘤的可能,需尽早施行立体定向脑组织活检以明确诊断。

二、组织病理学诊断陷阱

1. 是否为组织细胞和泡沫细胞反应 由于糖皮质激素具有溶解淋巴细胞之特性,治疗常导致淋巴瘤组织变性坏死,继而引起大量组织细胞浸润和泡沫细胞反应。因此,脑组织活检前1周内接受过糖皮质激素类药物治疗的患者,镜下可表现为弥漫性

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.01.003

作者单位:510080 广州,中山大学附属第一医院病理科,
Email:lizhi@mail.sysu.edu.cn

呈片状的大量组织细胞和泡沫细胞反应,完全失去淋巴瘤之组织学构象。在临床实际工作中,大多数患者均在激素治疗后方接受组织活检,给病理诊断带来很大困难。因此,在明确患者临床治疗经过后,应停用激素至少 1 周后再行组织活检,切忌轻易诊断泡沫细胞反应而延误病情。

2. 是肿瘤坏死还是脱髓鞘病变 在一些因临床倾向多发性硬化而行脑组织活检的病例中,由于糖皮质激素治疗导致肿瘤细胞坏死,使脑组织中存在大量淋巴细胞、浆细胞、组织细胞和泡沫细胞,并伴有不同程度的反应性星形胶质细胞增生。此时易误诊为脱髓鞘假瘤或多发性硬化,甚至由于局部区域星形胶质细胞密度增加而被误诊为星形细胞瘤伴灶性坏死。在这种情况下,建议行髓鞘染色和免疫组织化学染色[神经微丝蛋白(NF)染色]以协助判断病灶内髓鞘和轴索存在状态。因为无论是脱髓鞘假瘤还是多发性硬化的脱髓鞘改变,均表现为选择性髓鞘缺失而轴索保留,上述染色方法可观察到髓鞘缺失(髓鞘染色阴性)和轴索不同程度损伤(神经微丝蛋白染色阳性)。经糖皮质激素治疗的原发性中枢神经系统淋巴瘤患者,其肿瘤细胞坏死区域内既无髓鞘亦不存在轴索,可排除脱髓鞘病变而考虑淋巴瘤的可能。但在一些少见的脱髓鞘病例中,髓鞘和轴索亦可局灶性完全消失,仅见泡沫细胞,表现为脑组织软化灶,此时较难与淋巴瘤相鉴别。但是淋巴瘤肿瘤细胞呈浸润性生长,与周围组织分界不清,不同于脱髓鞘病变的斑块状改变和与正常脑组织分界清楚;若小块组织活检难以鉴别,则应停用激素 1 周以上再行组织活检。

3. 是炎症还是淋巴瘤 肿瘤性淋巴细胞围绕血管形成血管周围“袖套”状结构,系原发性中枢神经系统淋巴瘤的特征性病理改变,即使是肿瘤周围脑组织,这种血管壁浸润现象亦清晰可见。对于一些淋巴瘤细胞缺乏片状分布表现的病例,这种血管周围“袖套”状结构或淋巴细胞样肿瘤细胞沿毛细血管呈线状排列是诊断的重要线索。但这种病理改变可见于多种中枢神经系统疾病,如病毒性脑炎、脱髓鞘疾病、神经节细胞胶质瘤、肥胖细胞型星形细胞瘤等。因此,对于小块脑组织标本,一旦观察到血管周围“袖套”状结构,则应注意鉴别诊断。原发性中枢神经系统淋巴瘤病灶可出现不规则坏死,其周围可见灶性反应性增生的星形胶质细胞和小胶质细胞,以及 CD68⁺巨噬细胞,这些病理改变配合

血管周围“袖套”状构象时易误诊为脑炎。除观察到淋巴细胞异型性和免疫组织化学染色显示单克隆性 B 或 T 细胞表型外,网状纤维染色则具有更为重要的鉴别诊断价值。浸润血管壁的肿瘤细胞被纤细的胶原纤维包绕,网状纤维染色显示肿瘤细胞被网状纤维包绕的特征性表现,这是脑炎或胶质瘤血管周围“袖套”状结构所不具备的。有时,小细胞性胶质母细胞瘤肿瘤细胞形态小而圆,与淋巴瘤细胞十分相似,这些肿瘤细胞尽管与血管关系密切,但不会浸润血管壁,也不会出现特殊的网状纤维包绕现象。

4. 是原发性中枢神经系统淋巴瘤还是系统性淋巴瘤累及中枢神经系统 对于组织清晰且有足量存活肿瘤细胞的脑组织标本,通过细致的组织形态学观察及必要的免疫组织化学染色和特殊染色、基因检测等手段,明确诊断和分型并不困难,但应注意鉴别诊断。弥漫性大 B 细胞淋巴瘤是原发性中枢神经系统淋巴瘤最为常见的组织学类型,根据世界卫生组织的定义,在确定无其他部位淋巴瘤时方能明确诊断。弥漫性大 B 细胞淋巴瘤在 Ann Arbor 分期中属 I 期病变,但如果是系统性淋巴瘤累及中枢神经系统,则为 IV 期。原发性中枢神经系统淋巴瘤由于肿瘤生长部位具有特殊性,患者预后不良,即使联合放射治疗和药物化疗,其中位生存期也仅为 1~3 年,并不适用于 Ann Arbor 分期。对于缺乏临床资料的中枢神经系统淋巴瘤病例,可于明确淋巴瘤及其具体分型后,提示临床医师:考虑为原发性中枢神经系统淋巴瘤,建议进行全身检查以排除系统性淋巴瘤累及中枢神经系统的可能。

由于原发性中枢神经系统淋巴瘤缺乏特征性临床和影像学表现,脑组织活检可因切除的组织过少而观察局限或组织学假象等导致诊断困难,或因各种诊断陷阱而延误病情。只有充分了解其临床过程、影像学特点和组织病理学表现,方能避免可能出现的诊断陷阱而得出正确结论。

(收稿日期:2012-12-21)

本期广告目次

申捷(齐鲁制药有限公司).....	封二
凯时(北京泰德制药股份有限公司).....	前插 1
步长倍通(菏泽步长制药有限公司).....	封三
赛捷康(珠海赛隆药业有限公司).....	封四