

A primer központi idegrendszeri limfómák patológiája

MÉHES GÁBOR

Debreceni Egyetem ÁOK, Patológiai Intézet, Debrecen

Levelezési cím:

Dr. Méhes Gábor, Debreceni Egyetem ÁOK, Patológiai Intézet,
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Tel./fax: 06 52 255 245,
e-mail: gabor.mehes@med.unideb.hu

Közlésre érkezett:

2016. február 22.

Elfogadva:

2016. március 20.

A központi idegrendszerben ritkán fordulnak elő limfoproliferatív elváltozások, diagnosztikájuk és kezelésük ennek megfelelően komoly kihívást jelent. A primer központi idegrendszeri (KIR) limfóma és a hozzá sok szempontból hasonló primer okuláris (vitreoretinális) limfóma genomikai és neuroimmunológiai jellegzetességei miatt a 2008-as osztályozás bevezetése óta külön betegségnek tekintendő. Bár még nem minden részletében világos, a jellegzetes lokalizáció a transzformált limfómasejtek és az idegszövetek speciális interakciója révén alakul ki, de feltételezik az idegrendszer különleges immunstátuszának szerepét is. A primer KIR limfóma szövettani azonosítására és az egyéb limfoid folyamatoktól való elkülönítésére gyakran minimális mennyiségű vagy kevésbé reprezentatív minta áll rendelkezésre, ami a teljes hematopatológiai arzenál bevetését szükségessé teheti. *Magy Onkol* 61:81–87, 2017

Kulcsszavak: agresszív limfóma, idegrendszer, antigén, B-sejt, immunitás

Lymphoproliferative diseases of the central nervous system are rare, diagnostics and treatment are accordingly challenging. Since the introduction of the 2008 WHO lymphoma classification, primary CNS DLBCL – also covering the associated primary ocular (vitreoretinal) lymphoma – is a separate entity. The special localization is related with a series of newly recognized genetic, genomic and immunologic features directing to the strong interaction between transformed lymphoma cells, neural tissue components and the local immune response. Histological differentiation is frequently disabled by the limited sampling opportunities and requires the application of all available hematopathologic technologies including immunohistochemistry, cytology, liquor serology, flow cytometry, fluorescence in situ hybridization and polymerase chain reaction with sequencing.

*Méhes G. Primary central nervous system lymphoma: pathogenesis and histomorphology. *Magy Onkol* 61:81–87, 2017*

Keywords: aggressive lymphoma, nervous system, antigen, B-cell, immunity

LIMFOPROLIFERATÍV ELVÁLTOZÁSOK A KÖZPONTI IDEGRENSZERBEN

A viszonylag ritkán jelentkező idegrendszeri limfoproliferatív elváltozások egyaránt lehetnek nem neoplasztikus gyulladással, valamint valódi, klonális eredetű neoplasiák. Utóbbiak döntően malignus non-Hodgkin-limfómák klasszikus megnyilvánulásai.

A primer KIR diffúz nagy B-sejtes limfóma (DLBCL) a 2008-ban bevezetett WHO limfómaklasszifikációban [1] a többi limfoid neopláziától elkülönítve szerepel, és a primer intracerebrális, valamint az intraokuláris limfómákat is magában foglalja. Nem tartoznak ugyanakkor ebbe a kategóriába a szisztémásan jelentkező limfoproliferatív eltérések másodlagos idegrendszeri manifesztációi. Intrakraniálisan ugyanis gyakrabban alakulhatnak ki metasztatikus limfómás góccok, pl. nyirokszövet eredetű (nodális) diffúz nagy B-sejtes limfóma, Burkitt-limfóma, akut limfoblasztos leukémia (ALL), folliculáris limfóma, perifériás T-sejtes limfóma, valamint klasszikus Hodgkin-limfóma, de akár hisztiocitás és dendritikus sejtes daganatok progressziója során [2, 3]. Néha találkozhatunk a dura mater indolens limfómáival – ezek leginkább a mucosa-asszociált nyirokszöveti (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) limfómákkal rokoníthatók.

A diagnózis megállapítása sokszor komoly kihívást jelent, hiszen a sejtes összetétel átfed a gyulladással eredetű kórképekével, és gyakran igen kis mennyiségű vagy rossz minőségű szövettani minta áll csak rendelkezésre. A limfómák között élesen elkülönítendő a primer idegrendszeri és a szisztémás folyamatok manifesztációi.

PRIMER KÖZPONTI IDEGRENSZERI DLBCL (KIR DLBCL)

A KIR DLBCL-ek az összes agytumorkok mintegy 2-3%-át, a non-Hodgkin-limfómák kevesebb mint 1%-át teszik ki. Jellemzően a 6. évtized környékén jelentkeznek, és kissé gyakoribbak férfiakban. Egyes statisztikák az agyi limfómák gyakoriságának folyamatos növekedését állapítják meg, de az adatok elemzésekor nem lehet figyelmen kívül hagyni az utóbbi évtizedekben a képpalkotó és a szövettani diagnosztika területén végbement technikai fejlődés hatását [4].

A primer idegrendszeri limfómák patogenezise

A primer KIR DLBCL különlegessége, hogy a transzformált B-limfoid sejtek növekedése kizárólag a központi idegrendszerre korlátozódik, és a relapszusok is itt jelentkeznek [5]. Ennek magyarázatára többféle elképzelés létezik, melyek azonban jelentős átfedést is mutatnak. 1) Elvileg a B-sejtek transzformációja létrejöhet a perifériás nyirokrendszerben bárhol, azonban a tumorellenes immunválasz a neoplasztikus sejtekhez az idegrendszeren kívül jobban hozzáfér, és képes kiirtani azokat; 2) a már transzformált B-sejtek különleges affinitást mutatnak az idegrendszer bizonyos struktúrái iránt, és a progresszió során lényegében kizárólag ide kolonizálódnak; 3) nem klonogén, premalignus B-sejtek lépnek interakcióba az idegszövetekkel, ahol hosszan időzve

a malignus transzformáció bekövetkezik. A progresszív genetikai tényezőkön túl a különféle gyulladással és kemotaktikus hatások szerepe a B-sejtek idegrendszeri tropizmusában mára nem kérdéses, ebben mind az extracelluláris mátrix, mind a sejtes interakciók meghatározóak lehetnek.

A kóros B-sejt-aktiváció biológiája

A KIR DLBCL géneexpresszió alapuló funkcionális besorolás szerint döntő többségében aktivált B-sejtes (ABC) fenotípusú, azaz a neoplasztikus B-sejtek az érés nyiroktüszői szakaszának terminális fázisában rekedtek meg [6]. A biológiai sajátosságok is nagyrészt ezen érési mechanizmussal magyarázhatók. A DLBCL háttérében kimutatott leggyakoribb molekuláris jellegzetességek az agyi folyamatokban is fennállnak, és a prognózist és lefolyást hasonlóképpen befolyásolják. Így gyakori a BCL6, valamint az IRF4/MUM1 transzkripció faktorok deregulációja, azaz folyamatos, esetenként fokozott expressziója, amely a centrum germinativumra jellemző stimulus fennmaradását és aberráns B-sejt-érést eredményez. A végső, plazmasejtes differenciálódáshoz szükséges – az IRF4/MUM1 által indukált – PRDM1 géneexpresszió ugyanakkor az esetek kb. 20%-ában mutáció vagy epigenetikai szabályozás miatt csökkent [7]. A limfómasejtek antigénindukált rekombinációs és szelekciós folyamatokon is keresztülmennek, ennek lenyomata az átrendeződött immunglobulin gének variábilis (V) régióit vizsgálva jól észlelhető [8]. A géntárendeződések, transzlokációk és deléciók háttérében többnyire az érintett gének nem megengedett szomatikus hipermutációi (SHM) állnak, ezek ráadásul nem is kizárólag az immunglobulin gének promotor régióin keresztül vezetnek aktivációhoz. A neoplasztikus folyamat kialakulásában a B-sejteket aktiváló jelátvitelnek számos pontja lehet érintett, ezeket a génhibákat legalább négy csoportra oszthatjuk. 1) A B-sejt-receptor (BCR) az Ig nehéz- és könnyűláncok mellett a CD79A és CD79B alegységeket is magába foglalja. A CD79B és a receptorhoz közvetlenül kapcsolódó SHIP, CBL és BLNK fehérjék géneinek mutációi a B-sejtek differenciálódási, proliferációs és apoptózisjeleit döntően megváltoztatják és sejtkiváltáshoz vezetnek. 2) A BCR-szignál a „BCM komplexen” keresztül fejti ki aktivitását. A BCL10, a CARD11 és a MALT1 gének mutációi és amplifikációi fontos stimulust jelentenek az NF- κ B aktivációs mechanizmusban [9]. A BCM komplex mutációi a pKIR limfómák 25-30%-ában észlelhetők. 3) Az NF- κ B komplex aktivitása az előbbi hatásokon túl a komplex fehérjeinek mutációján keresztül is fokozódhat (NFKB1, NFKB2 és partnereik). 4) Nem teljesen független, de külön aktivációs mechanizmust képvisel a toll-like receptor (TLR) útvonal, melynek különösen fontos eleme a MYD88 adaptorfehérje. Onkogén hatású mutációját a primer KIR limfómák legalább felében kimutatták [10], amely ráadásul az esetek 36%-ában egy meghatározott aminosav cseréjét jelenti (L265P). Az L265P mutációhoz részben a CARD11-mutáció is társul szinergista jelleggel [11].

Genetikai és genomikai tényezők

A feltételezett mechanizmusok áttekintése után világos, hogy a limfómás transzformáció folyamatához igen sokféle genetikai hiba társulhat. Bár a KIR limfómákra jellemző általános hatású kromoszomális vagy genetikai eltérésre nem derült fény, egyre többet tudunk a B-sejtek aktivációjával kapcsolatos szomatikus mutációkról [12]. A leggyakrabban (kb. 30%) a 6p21-23 kromoszómaregió átrendeződését, ill. vesztesét írták le [13]. Ezen belül a BCL6 génlókusz transzlokációi a leggyakoribbak (30%), aminek a folyamat agresszivitásában tulajdonítanak klinikai szerepet [14]. Felmerül, hogy a 6p21 kromoszómaregióban elhelyezkedő MHC gének – kariotipizálással nem észlelhető – deléciói vagy mutációi felelősek a tumorelles immunmechanizmusokban alapvetően szükséges HLA fehérjeexpresszió csökkenéséért [15]. Hasonlóképpen fennállhat az ugyanitt lévő PTPRK (protein tyrosine phosphatase receptor kappa) szuppresszorgén vesztesével kapcsolatos negatív szabályozó hatások hiánya a progresszió során. Az egyéb DLBCL-ek kapcsán kedvezőtlennek tartott MYC/IgVH génfüzió, t(8;14)(q24;q32), vagy az azzal rossz esetben társuló BCL2/IgVH füzió, t(14;18)(q32;q21) a primer KIR limfómákban viszonylag ritka. A malignus fenotípus kialakulásában tehát a klasszikusnak tekintett „dual hit” (vagy a BCL6 túlexpressziójával kiteljesülő „triple hit”) mechanizmus a primer idegrendszeri folyamatok alakulásában nem domináns, igaz, fennállta esetén a legagresszívabb lefolyású folyamatra számíthatunk [16].

Eddig jelentősebb különbséget a génexpresszió szintjén sem lehetett kimutatni a szisztémás (nem idegrendszeri) és a KIR DLBCL között, bár egy-egy esetben azért olvashatunk az idegrendszeri limfómákra jellemző differenciált, aberráns génfunkciókról. Ilyen pl. a CD44 receptorral reagáló oszteopontin adhéziós faktor túlexpressziója [17], vagy a PRKCD (proteinkináz C delta) és a TOX gének biállélis inaktivációja következtében leírt funkciókiesés [18].

Az idegrendszeri tropizmus immunbiológiája

A pKIR limfómák kialakulásában a B-sejtek mellett az idegrendszert és az immunrendszer elemei is aktívan közreműködnek. Az idegrendszeri tropizmus hátterében erősen gyanítható egyes idegrendszeri extra- és intracelluláris molekulakomplexek szerepe egy esetleges autoreaktív antigénszelekciós folyamat kiindulásaként [19]. Mint említettük, az érett B-sejtes fenotípus azt is feltételezi, hogy az antigénfelismerő B-sejt-receptor működőképese, tehát fennáll a lehetőség a közvetlen környezetből származó, specifikus antigénstimulusok átvételére. Egyre világosabb, hogy a KIR-ből származó egyes antigének az érett B-limfoid eredetű tumorsejtek kialakulásában és fennmaradásában központi szerepet játszanak [20]. A KIR DLBCL-ben funkcionálisan kiszelektálódott BCR variábilis régiók klónozása és a specifikus szekvenciákból levezetett rekombináns antitestek előállítását követően számos (esetenként átlagosan 200) neuronális és extracelluláris mátrix fehérje került a látótérbe, melyek egyébként idegrendszeri gyulladáshoz és neurodegeneratív betegségekben is jelentős szerepet ját-

szanak. Összességében 100 alatti lehet azoknak az idegrendszeri antigéneknek a száma, amelyek a KIR DLBCL-ek patogenezisében – átfedő jelleggel – szerepet kaphatnak. Néhány esetben a fehérje funkciója és a triggerelő mechanizmus már jelenleg is ismert, mint az asztrocita/mikroglia aktiváció kapcsán leírt galectin-3, vagy az endotéleredetű endoglin esetében is [21, 22]. Az eddig kiszűrt antigének ugyanakkor nem mutattak átfedést egyéb, az egyes autoimmun betegségekben már megismert molekulákkal, és egyelőre nem találtak közöttük bakteriális, mikrobiális eredetű antigént sem. A polireaktív antigénstimulus ugyanakkor minden jel szerint folyamatos, és fennmaradásával biztosított a terminális differenciálódásra már nem képes malignus B-sejtek klonális expanziója. A progresszió során a klónszelekciót tovább segítheti a fiziológiához hasonlóan lezajló immunglobulingén variábilis régiók (IgV) szomatikus hipermutációja, mely a BCR affinitását, azaz az antigénfelismerő képességét javítja [23].

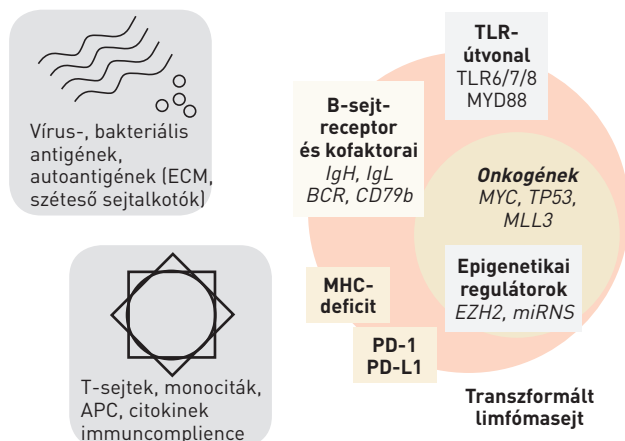
Az antigénspecifikus interakcióhoz a feltételezések szerint a perivaszkuláris tér mikrokörnyezete ideális támogatást nyújt, itt helyezkednek el ugyanis az antigénprezentáló sejtek és az immunválaszt serkentő makrofágok és T-limfociták. A jellegzetes idegrendszeri megjelenésre tehát az idegrendszer sejt és mátrix alkotói megfelelő magyarázattal szolgálhatnak, és az eddig kialakult kép jól beleillik a szisztémás limfómáknál is gyakran emlegetett antigénvezérelt BCR-jelátviteli mechanizmus elméletébe [24].

Az exogén és endogén B-sejt-aktiváció mellett jelentősebb immunológiai deficit is állhat az agyi limfómák progressziójának hátterében. Az idegrendszer elemei – a szem és a here szöveteihez némileg hasonlóan – az immunrendszer elől viszonylagosan rejtve vannak, ráadásul a sejtekben a felismeréshez alapvetően szükséges MHC I és II molekulák funkciójában és az expresszió mértékében is eltéréseket észleltek [25, 26]. Mindezek a tényezők a tumorsejtek eliminációjának csökkenését, gátlását vonhatják maguk után.

A pKIR limfómák kialakulásában jelentős biológiai mechanizmusokat leegyszerűsített formában az 1. ábra foglalja össze.

A PRIMER KIR DLBCL MAKRO- ÉS MIKROSKÓPOS MORFOLÓGIÁJA

A KIR DLBCL kb. 60%-ban szupratentoriális lokalizációjú. A viszonylag jól körülhatárolható szolid tumortömeg (bulky mass) gyakran közvetlenül az agyhártyafelszín vagy az agykamrák szomszédságában helyezkedik el, progresszió során a környező struktúrák infiltrációja jellemző. Mintegy 30%-ban multiplex góccok alakulnak ki, vagy a recidív tumor idővel máshol jelentkezik. A harmadik, ritka megjelenési forma az előzőeknél nagyobb agyi régiókat magába foglaló, viszonylag laza, hálózatos terjedést mutató limfómátózisra cerebri, mely akár a perifériás idegrendszer irányában is mutathat infiltratív hajlamot (neurolimfómátózisra) [27]. A KIR DLBCL-esetek kis részében intraokuláris metasztázis is létrejöhet. Fordított irányban, primeren intraokuláris



1. ÁBRA. A primer KIR limfómák kialakulásában szerepet játszó főbb biológiai és immunológiai mechanizmusok (ECM: extracelluláris mátrix, APC: antigénprezentáló sejt, TLR: toll-like receptor, MHC: major histocompatibility complex, miRNS: mikroRNS)

limfóma esetén a későbbiekben 80%-ban számolni lehet agyi manifestációval. Ugyanakkor szisztémás terjedés – beleértve a csontvelői érintettséget is – lényegében nem alakul ki. Relapszus esetén ismételten a KIR érintettsége jelentkezik.

Az agy parenchymájában növekedő limfóma szolid, tumor-szerű formában terjed, bár ez jellegzetes módon többnyire a perivaszkuláris terek mentén halad előre, amit a szövettani vizsgálat kapcsán a folyamat széli részein lehet a legjobban megfigyelni [2. ábra]. Az erek közötti agyszövetállományt a daganatsejtek később diffúzan infiltrálják, a tumor centrálisabb területeire nekrosis, bevérzés jellemző. A DLBCL-sejtek a jól megtartott szolid területekben viszonylag nagy, blasztszerű morfológiát mutatnak, leggyakrabban aktivált, 1-3 nukleolusszal rendelkező hiperkromáziás sejtmagjuk van, a citoplazma változatos mértékű, inkább keskeny. Az agresszív, anaplasztikus esetekben időnként egészen elvadult küllemű daganatos óriássejtek jelentkeznek. A tumorsejtek a relatív hypoxia következtében ugyanakkor gyakran zsugorodottak, piknotikusak, ráadásul az érintett területbe gyulladásos, reaktív sejtek (limfociták, makrofágok, aktivált gliasejtek, asztrociták) tömegei vándorolnak, mindez a diffúz limfóma képét torzítja és a folyamat megítélését csak nehezíti.

Szerencsére a sejtes összetétel tekintetében az immunhisztokémia sok mindent egyértelművé tesz. A B-sejtes markerek (CD20, CD22, CD79a) még a károsodott szövetrészekben is meggyőző pozitivitást mutatnak. A KIR DLBCL legnagyobb részét (kb. 90%) aktivált B-sejtes (ABC) fenotípust mutat, ami az IRF4/MUM1 expresszió kapcsán egyértelmű. Az esetleges centrum germinativum eredetű CD10-pozitivitás (10-15%-ban) mutatja, BCL6-expresszió mintegy 70%-ban

jellemző. A MYC-expresszió a jelen felfogás szerint agresszivitásra utal, ezt jelzi a magas sejtproliferációs aktivitás is (mitóizszám >20/10×hpf, Ki-67-index >60%).

PRIMER INTRAOKULÁRIS LIMFÓMA

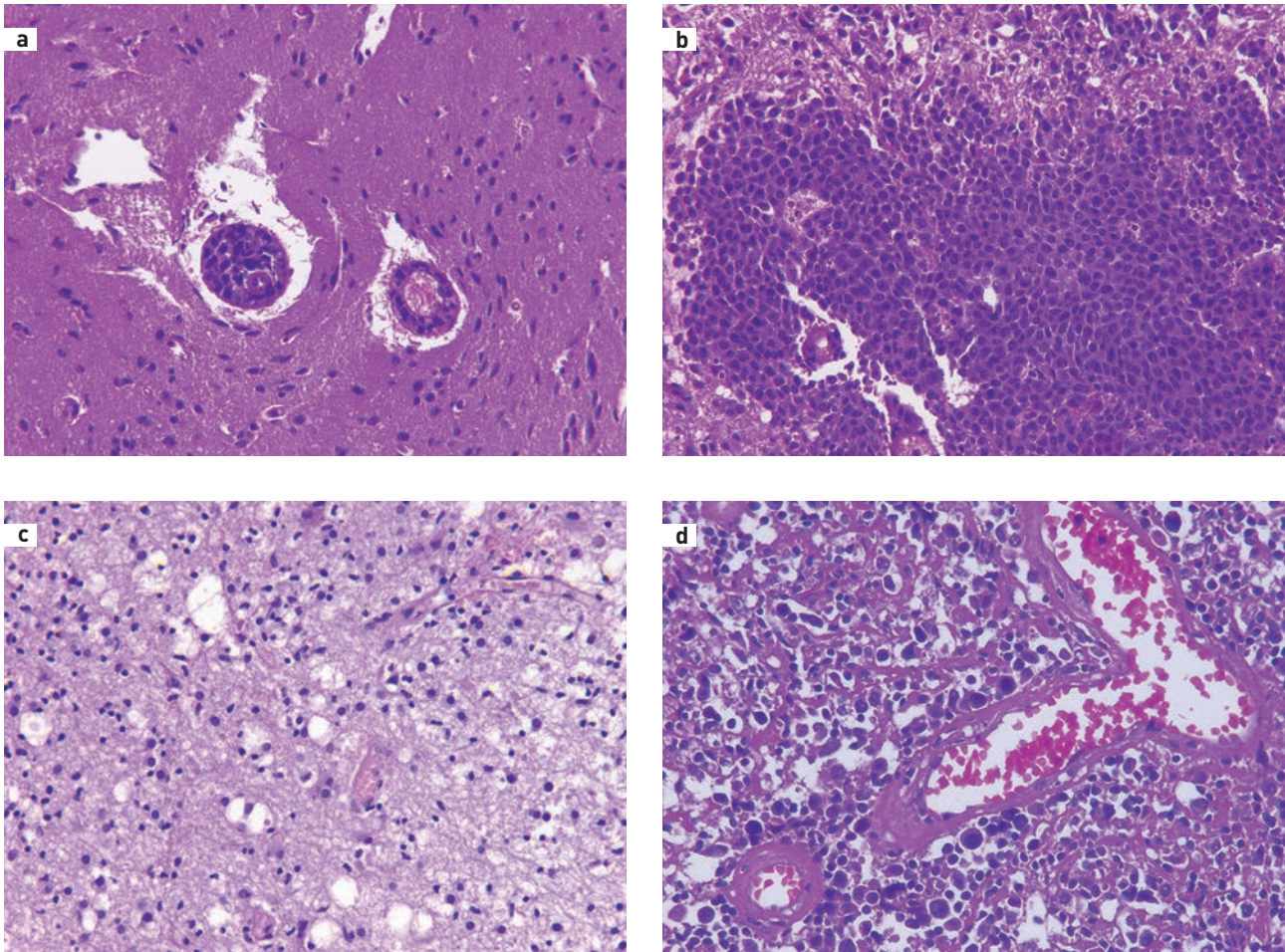
A lokalizáció és a terjedés útvonala miatt a primer központi idegrendszeri limfómákhoz sorolják a ritka, de diagnosztikus és terápiás szempontból is komoly kihívást jelentő intraokuláris limfoproliferatív folyamatokat [28]. Bár valóban ritka daganatról van szó, gyakorisága a 70-es és a 90-es évek között megnégyszereződött (az USA-ban jelenleg 1/100 000 lakos). A klasszikusan retinálisan, vitreoretinálisan elhelyezkedő agresszív limfóma progresszív nem specifikus uveitisre utaló tünetekkel jelentkezik. Ezzel szemben a szemkörnyéki, intraorbitális limfómák (kötőhártya, könnymirigyek) döntően kifejezetten lassan növekvő, indolens formák, és lényegében a MALT-limfóma kérdéskörébe tartoznak [29].

A primer vitreoretinális limfómák (PVRL) legnagyobb részét diffúz nagy B-sejtes limfómák, melyek jellegzetes tropizmust mutatnak a szem, és társult formában a szemideg, esetleg az agy egyéb régiói iránt. A PVRL a későbbiekben mintegy 60-80%-ban agyi progressziót mutat [30].

Kialakulásukban valamely okuláris fertőzés antigénstimulált B-sejt-növekedésre gyakorolt hatását feltételezik, mely egy transzformált, agresszív klón kiszelektálódásával végződik. Ugyanakkor a B-sejtekre ható bizonyos retinális eredetű kemokinek szerepére is fény derült, a retina pigmentepitéliumból ugyanis B-sejt-kemokinreceptor (CXCR4 és CXCR5) és stromális eredetű növekedési faktor (SCDF-1) termelődését tudták kimutatni [31]. További szempont, hogy a szem szövetei az immunrendszerrel viszonylagosan védett helynek számítanak.

A limfómás daganatsejtek többnyire a retina pigmentepitélium alatti rétegében, a Bruch-membrán fölött proliferálnak, ezzel párhuzamosan a retina atrófiája, ill. degenerációja jelentkezik. Az 50-60 éves korban jelentkező tünetek ennek megfelelően meglehetősen szerteágazóak, a betegek leginkább lassan progresszív látászavarra, homályos látásra panaszkodnak. A természetileg jellegzetes „fehér szem” tünet mellett fluoreszcens angiográfiával keringéskiesést, pontszerű fehér léziókat lehet megfigyelni. Lényeges eltérés a csarnokvízben mérhető citokinszintek eltolódása, az IL-10 emelkedése és az IL-10/IL-6 arány növekedése [32]. A végső diagnózis felállítása ugyanakkor a limfómasejtek citológiai vagy szövettani kimutatásával történik, és ebben természetesen segít a limfómadiagnosztikában rendelkezésre álló teljes immunhisztokémiai arzenál. Mintavétel a folyamat kiterjedtségétől függően történhet célzottan a retinából, a nervus opticusból, az üvegtestből vagy a csarnokvízből [33]. Fontos támpont lehet a B-sejtek klonalitásának molekuláris vizsgálata, amennyiben a minta erre alkalmas és a lehetőség rendelkezésre áll. A többi KIR limfómához hasonlóan gyakori a MYD88 gén mutációja (kb. 70%), így kérdéses esetekben ennek igazolása is hasznos lehet.

A vitreoretinális limfóma kezelésénél alapvető a kiterjedés mértékének megállapítása, a szemre lokalizált forma esetén



2. ÁBRA. Az agyszövetben terjedő KIR limfóma jellegzetes szövettani mintázatai. Leggyakrabban a perivaszkuláris lokalizációt mutató forma jelentkezik, a neoplasztikus sejtek a Virchow–Robin-térben proliferálnak, melyet a parenchyma ödémás duzzanata kísér [a]. Az agyi erek irányából viszonylag korán konfluáló, szolid limfómás infiltrátumok alakulnak ki [b]. A limfóma sejtei egyesével vándorolva intersticiális terjedést is mutathatnak, melyet a fehérállomány felbomlása, demielinizáció kísér [c]. A legagresszívebb esetekben a limfóma anaplasztikus vagy szarkomatózus átalakuláson megy keresztül, melyben nem ritkák a tumoros óriássejtek [d] (hematoxilin-eozin festés, 20-szoros nagyítás)

ugyanis lokális terápia, az agyra is áttérjedő esetekben szisztemás kezelés szükséges neuroonkológus és hematológus bevonásával.

KIR LIMFÓMÁK IMMUNDEFICIENS ÁLLAPOTOKBAN

Az immundeficienciához társuló KIR limfóma nem szorosan tartozik a primer folyamat kategóriájába, bár lényegében hasonló eloszlású, igen agresszív, multifokális B-sejtes folyamatokról van szó. Az elkülönítés oka az etiológiában és a lefolyásban keresendő: a B-sejtes transzformáció hátterében szinte valamennyi esetben latens EBV-fertőzés mutatható ki, és a kimenetel kifejezetten kedvezőtlen [34]. Az EBV latenciafehérjék (LMP-1) immunhisztokémiai, ill. a vírusgenom *in situ* hibridizációval történő igazolása a szövettani diagnózist támogatja. A limfóma szövödményként leggyakrabban szervtranszplantáció vagy autoimmun kórképek miatt huzamosan immunszupprimált betegekben, valamint AIDS kapcsán alakul ki [35].

A KÖZPONTI IDEGRENSZER T-SEJTES LIMFÓMÁI

A KIR primer T-sejtes limfómái az összes KIR limfóma csupán kb. 5%-át teszik ki. Az európai/amerikai átlagnál (2,0–3,6%) jelentősen gyakoribbnak tűnik jelentkezése Ázsiában (Japánban 8,5%, Koreában 16,7%), azonban a T-sejtes folyamat még így is ritkaságnak számít [36]. A primer agyi jellegre vonatkozóan általánosságban érvényesek a DLBCL-nél felsorolt körülmények. Lokalizációját tekintve 60%-ban valamelyik féltekében észlelik, míg a fennmaradó 40% mélyebb agytörzsi struktúrákban helyezkedik el. Az eltérés tünettana természetesen a folyamat lokalizációjától függ.

Szövettanilag és biológiailag jelentős különbségeket az egyéb helyeken megjelenő perifériás T-sejtes limfómákhoz képest nem ismerünk. A korrekt szövettani diagnózishoz a morfológiai gyanú igazolására a CD3, CD4, CD5, CD8, CD56, TIA1, perforin és granzim-B T-sejtes markerek mellett a CD30 és az ALK1 (anaplasztikus nagysejtes limfóma, ALCL), va-

lamint az EBV-etiológiára utaló LMP1-expresszió vizsgálata is hasznos. A T-sejtes eredet tisztázatlan jellege esetén a T-sejt-receptor (TCR) gén klonális átrendeződésének molekuláris analizését célszerű elvégeztetni, melyre a paraffinos szövetblokkból izolált DNS is alkalmas.

A neoplasztikus T-sejtek gyakrabban becsapós jelleggel kisméretű vagy középnagy sejtek. A dominánsan perivaszkuláris elrendeződés itt is jellemző, de az aggregátumok mellett előfordulnak a fehérállományban lazán szétszórta, diffúz mintázattal terjedő formák. Gliózis, hisztiocitaszaporulat és nekrozis is gyakran jelentkezik. Jelentősebb prognosztikai különbség a sokféle ismert fenotipikus és molekuláris marker ellenére ez idáig nem került leírásra. Hacsak valamely speciális altípus nem egyértelműen elkülöníthető, perifériás T-sejtes limfóma (PTCL), tovább nem osztályozható (NOS) diagnózis kerül felállításra. Kisméretű agyi biopsziákban az egzakt szövettani diagnózis kimondása sokszor lehet problémás.

AGYI LIMFÓMÁT UTÁNZÓ SZÖVETTANI ELTÉRÉSEK

A KIR limfómák szövettani differenciáldiagnosztikája igen összetett, ez részben a korlátozott mintavételi lehetőségek miatt alakul így. Az egyéb primer agyi neoplasiák (gliómák, csírasejtes daganatok, metasztatizisok) túl az elkülönítés egyes nem neoplasztikus limfoproliferációktól különösen nehéz lehet.

Egyes diffúz eloszlású szubakut, vagy krónikus gyulladós kórképek (encephalitisek, vasculitisek) és a limfómák jelentős képalkotó morfológiai (CT, MRI) átfedést mutatnak, ráadásul szövettanilag kifejezett limfoid szaporulattal járnak, melyekben dominál a B-sejtes jelenlét, és ez gyakran perivaszkuláris elhelyezkedésű. A diagnózis biztosítása érdekében a limfoid sejtek klonalitásának vizsgálata gyakran szükséges immunhisztokémiai és molekuláris módszerek alkalmazásával.

Tumorszerű formában jelentkezik a granulomatózus gyulladások egy része (szarkoidózis, tuberkulózis), és a bizonytalan etiológiájú „inflammatorikus pszeudotumor”, mely limfoplazmicitás beszűrődéssel, fibroblaszt- és/vagy gliaszaporulattal járó körülírt, poliklonális elváltozás.

A Rosai–Dorfman-betegség intrakraniális manifesztációja a nyirokcsomó-eltéréshez hasonlóan intenzív hisztiociták és limfoplazmicitás reakcióval jár. A meningeális lokalizáció gyakoribb (akár meningeómát is utánozhat), míg az intracerebrális megjelenés ritkaságnak számít (37). A helyes diagnózis azért fontos, mert a folyamat gyógyhajlama jó, lényegében spontán regresszióra lehet számítani.

Az alapvetően tüdő kiindulású limfomatoid granulomatózis újabb a klonális limfoproliferatív betegségek közé sorolandó. Extrapulmonális formái között agyi manifesztáció is lehetséges (38), de leírtak primer agyi kiindulású eseteket is (39). A limfómaszerű, de vegyes sejtes elváltozás Epstein–Barr-vírus-fertőzés hatására növekedésnek induló éretlen B-sejtek proliferációja következtében alakul ki.

Különleges szöveti elváltozás a képalkotókkal többnyire „pszeudotumor” képében jelentkező fokális demielinizációs lézió, mely KIR limfómákhoz társuló körülírt – sclerosis

multiplex jellegű – agyparenchyma-pusztulást és vegyes gyulladós beszűrődést takar (40). A lézió a feltételezések szerint lokális hiperergias immunreakció eredménye, és statisztikailag is bizonyított, hogy a fokális demielinizáció elsődleges észlelését követően gyakran csak később jelentkezik agyi limfóma (41, 42).

PATOLÓGIAI KIVIZSGÁLÁS KIR LIMFOPROLIFERATÍV BETEGSÉG GYANÚJA ESETÉN

Nyilvánvaló, hogy a beteg kezdeti klinikai tünetei megalapozzák egy koponya-CT, később további képalkotó vizsgálatok indikációját. Amennyiben az agyi térfoglalásra utaló gyanú fennáll, szemészeti (szemfenék) vizsgálattal a koponyaüri nyomás fokozódásán túl az esetlegesen fellépő infiltratív vitreoretinális folyamat is felismerhető. A kivizsgálás elengedhetetlen része a likvor összetételének és sejtes elemeinek a vizsgálata. Ezen belül a jövőben fokozódhat a jelentősége egyes citokinek (pl. IL-10) esetében mérhető eltéréseknek (43). Ha a feltételek adottak, a kenetből származó citológiai észleléseket támogathatja a likvor sejtjeinek áramláscitometriai elemzése, ennek során akár a sejtes eredet (B-sejt, T-sejt, plazmasejt, hisztiocita, könnyűlánc-expresszió stb.) is tisztázható. Ezzel párhuzamosan vérszerológiai módszerekkel a beteg immunstátusza, az esetleges virális etiológia (EBV, HIV) is felmérhető.

A biztos diagnózist ugyanakkor a legtöbb esetben végső soron az érintett terület sztereotaxiás biopsziája és szövettani vizsgálata biztosítja. Ezt célszerű korán, bármely kezelés, de főleg egy esetleges (pl. gyulladáscsökkentés céljából alkalmazott) kortikoszteroidterápia megkezdése előtt elvégezni, mivel a sejtes összetétel ennek hatására jelentős mértékben változik. Szteroidkezelés eredményeképpen ugyanis a limfómás B-sejtek nagy tömegei elpusztulnak, és helyüket nem specifikus gyulladós sejtek, így T-sejtek, makrofágok, asztrociták veszik át. Előfordulhat tehát, hogy a kezelés következtében a biopsziás minta az alapelváltozást nem reprezentálja („vanishing lymphoma”).

A szövettani vizsgálathoz a primer agydaganat és metasztatikus daganat kizárását követően a limfómadiagnosztikában használt immunhisztokémiai panelek alkalmazása szükséges. Javasolt tehát a minta hematopatológussal történő konzultációja. A KIR limfóma diagnózisához a gyakorlatban a B-sejtes (CD20, PAX5) és T-sejtes (CD3, CD5) markerek mellett a CD10, BCL6 és a MUM1/IRF4 panel elvégzése is szükséges a megfelelő besoroláshoz. Jelentős atípiák esetén CD30-, ALK- és MYC-expresszió vizsgálata is szóba jöhet, a sejtproliferációt a Ki-67 fehérje expressziójának százalékos meghatározása (Ki-67-index) tükrözi. A hisztiociták vagy dendritikus sejtes eredet a limfómapanel bizonytalansága esetén a megfelelő markerekkel közelíthető meg, de a neoplasztikus jelleg mellett a reaktív eltérés lehetőségét mindig mérlegelni kell.

A limfoid infiltrátum csekély mértéke és vegyes sejtes összetétele sajnos a diagnózist illetően gyakran komoly fejtörést okoz. A laza parenchymális és perivaszkuláris infiltrátum krónikus gyulladás, vasculitis képét utánozhatja. Ilyenkor felbecsülhetetlen értékű lehetőség a paraffinos metszetből

izolált DNS PCR-vizsgálata az immunglobulin nehéz- és/vagy könnyűlánc variábilis régióiban (IgVH, IgVLkappa, IgVLLambda) klonálisan jelen lévő génátrendeződések kimutatására. A klonális génátrendeződés jól jelzi a morfológiailag sokszor bizonytalan, megfoghatatlan B-sejtes neoplasztikus folyamat meghúzódását a háttérben, ez természetesen igaz

a T-sejt-receptor alegységek génjeinek vizsgálatára is T-sejtes limfóma ritka eseteiben. A PCR-rel kimutatott, specifikus Ig variábilis régió fragmentumok molekulásúlyuk alapján a betegség követésére is alkalmasak, hiszen ismételt mintavétel esetén a klonális jelleg az eredetihez viszonyítható.

IRODALOM

- Kluin PM, Deckert M, Ferry JA. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS. In: World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Eds. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, IARC Press, Lyon 2008
- Bataille B, Delwail V, Menet E, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg* 92:261–266, 2000
- Lim T, Kim SJ, Kim K, et al. Primary CNS lymphoma other than DLBCL: a descriptive analysis of clinical features and treatment outcomes. *Ann Hematol* 90:1391–1398, 2011
- Villano JL, Koshy M, Shaikh H, et al. Age, gender and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer* 105:1414–1418, 2011
- Gerstner ER, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol* 67:291–297, 2010
- Montesinos-Rongen M, Brunn A, Benink S, et al. Gene expression profiling suggests primary central nervous system lymphomas to be derived from late germinal center B cell. *Leukemia* 22:400–405, 2008
- Courts C, Montesinos-Rongen M, Brunn A, et al. Recurrent inactivation of the PRDM1 gene in primary central nervous system lymphoma. *J Neuropathol Exp Neurol* 67:720–727, 2008
- Pels H, Montesinos-Rongen M, Schaller C, et al. VH gene analysis of primary CNS lymphomas. *J Neurol Sci* 228:143–147, 2005
- Knies N, Alankus B, Weilemann A, et al. Lymphomagenic CARD11/BCL10/MALT1 signaling drives malignant B-cell proliferation via cooperative NF- κ B and JNK activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112:E7230–7238, 2015
- Montesinos-Rongen M, Godlewska E, Brunn A, et al. Activating L265P mutations of the MYD88 gene are common in primary central nervous system lymphoma. *Acta Neuropathol* 122:791–792, 2011
- Nakamura T, Tateishi K, Niwa T, et al. Recurrent mutations of CD79B and MYD88 are the hallmark of primary central nervous system lymphomas. *Neuropathol Appl Neurobiol* 42:279–290, 2016
- Rickert CH, Dockhorn-Dworniczak B, Simon R, et al. Chromosomal imbalances in primary lymphomas of the central nervous system. *Am J Pathol* 155:1445–1451, 1999
- Schwindt H, Vater I, Kreuz M. Chromosomal imbalances and partial uniparental disomies in primary central nervous system lymphoma. *Leukemia* 23:1875–1884, 2009
- Cady FM, O'Neill BP, Law ME, et al. Del(6)(q22) and BCL6 rearrangements in primary CNS lymphoma are indicators of an aggressive clinical course. *J Clin Oncol* 26:4814–4819, 2008
- Jordanova ES, Philippo K, Giphart MJ, et al. Mutations in the HLA class II genes leading to loss of expression of HLA-DR and HLA-DQ in diffuse large B-cell lymphoma. *Immunogenetics* 55:203–209, 2003
- Johnson NA, Savage KJ, Ludkovski O, et al. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival. *Blood* 114:2273–2279, 2009
- Yuan J, Gu K, He J, Sharma S. Preferential up-regulation of osteopontin in primary central nervous system lymphoma does not correlate with putative receptor CD44v6 or CD44H expression. *Hum Pathol* 44:606–611, 2013
- Braggio E, Van Wier S, Ojha J, et al. Genome-wide analysis uncovers novel recurrent alterations in primary central nervous system lymphomas. *Clin Cancer Res* 21:3986–3994, 2015
- Seda V, Mraz M. B-cell receptor signalling and its crosstalk with other pathways in normal and malignant cells. *Eur J Haematol* 94:193–205, 2015
- Montesinos-Rongen M, Purschke FG, Brunn A, et al. Primary central nervous system (CNS) lymphoma B cell receptors recognize CNS proteins. *J Immunol* 195:1312–1319, 2015
- Shin T. The pleiotropic effects of galectin 3 in neuroinflammation: a review. *Acta Histochem* 115:407–411, 2013
- Sugita Y, Takase Y, Mori D, et al. Endoglin (CD105) is expressed on endothelial cells in primary central nervous system lymphomas and correlates with survival. *J Neurooncol* 82:249–256, 2007
- Montesinos-Rongen M, Schafer E, Siebert R, et al. Genes regulating the B cell receptor pathway are recurrently mutated in primary central nervous system lymphoma. *Acta Neuropathol* 124:905–906, 2012
- Booman M, Szuhai K, Rosenwald A, et al. Genomic alterations and gene expression in primary diffuse large B-cell lymphomas of immune-privileged sites: the importance of apoptosis and immunomodulatory pathways. *J Pathol* 216:209–217, 2008
- Elmer BM, McAllister AK. Major histocompatibility complex class I proteins in brain development and plasticity. *Trends Neurosci* 35:660–670, 2012
- Galand C, Donnou S, Molina TJ. Influence of tumor location on the composition of immune infiltrate and its impact on patient survival. Lessons from DCBCL and animal models. *Front Immunol* 3:98, 2012
- Lagarde S, Tabouret E, Matta M, et al. Primary neurolymphomatosis diagnosis and treatment: a retrospective study. *J Neurol Sci* 342:178–181, 2014
- Hoang-Xuan K, Bessel E, Bromberg J, et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *Lancet Oncol* 16:e322–332, 2015
- Bernardini FP, Bazzan M. Lymphoproliferative disease of the orbit. *Curr Opin Ophthalmol* 18:398–401, 2007
- Levasseur SD, Wittenberg LA, White VA. Vitreoretinal lymphoma: a 20-year review of incidence, clinical and cytologic features, treatment, and outcomes. *JAMA Ophthalmol* 131:50–55, 2013
- Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, et al. Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium. *Oncologist* 16:1589–1599, 2011
- Caraballo JN, Snyder MR, Johnston PB, et al. Vitreoretinal lymphoma versus uveitis: cytokine profile and correlations. *Ocul Immunol Inflamm* 22:34–41, 2014
- Blumenkranz MS, Ward T, Murphy S, et al. Applications and limitations of vitreoretinal biopsy techniques in intraocular large cell lymphoma. *Retina* 12(Suppl 3):S64–70, 1992
- Cohen M, Narbaitz M, Metrebian F, et al. Epstein-Barr virus positive diffuse large B-cell lymphoma predict poor outcome, regardless of the age. *Int J Cancer* 135:2816–2824, 2014
- Kleinschmidt-Demasters BK, Damek DM, Lillehei KO, et al. Epstein Barr virus-associated primary CNS lymphomas in elderly patients on immunosuppressive medications. *J Neuropathol Exp Neurol* 67:1103–1111, 2008
- Menon MP, Nicolae A, Meeker H, et al. Primary CNS T-cell lymphomas: a clinical, morphologic, immunophenotypic and molecular analysis. *Am J Surg Pathol* 39:1719–1729, 2015
- Lüdemann W, Banan R, Samii A, et al. Cerebral Rosai-Dorfman disease. *Childs Nerv Syst* 31:529–532, 2015
- Liu H, Chen J, Yu D, Hu J. Lymphomatoid granulomatosis involving the central nervous system: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 7:1843–1846, 2014
- Lucantoni C, De Bonis P, Doglietto F, et al. Primary cerebral lymphomatoid granulomatosis: report of four cases and literature review. *J Neurooncol* 94:235–242, 2009
- Alderson L, Fetell MR, Sisti M, et al. Sentinel lesions of primary CNS lymphoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:102–105, 1996
- Ohe Y, Hayashi T, Mishima K, et al. Central nervous system lymphoma initially diagnosed as tumefactive multiple sclerosis after brain biopsy. *Intern Med* 52:483–488, 2013
- Husseini L, Saleh A, Reifenberger G, et al. Inflammatory demyelinating brain lesions heralding primary CNS lymphoma. *Can J Neurol Sci* 39:6–10, 2012
- Sasayama T, Nakamizo S, Nishihara M, et al. Cerebrospinal fluid interleukin-10 is a potentially useful biomarker in immunocompetent primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Neuro Oncol* 14:368–380, 2012