

A. Zimpfer<sup>1,2</sup> · M. Wasner<sup>3</sup> · F. Fend<sup>4</sup> · M. Tolnay<sup>1</sup> · S. Dirnhofer<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel, Schweiz

<sup>2</sup> Gemeinschaftspraxis für Pathologie Prof. Koch, Dr. Hellerich, Dr. Venzke, Freiburg

<sup>3</sup> Department für Neurochirurgie, Universitätsspital Basel, Schweiz

<sup>4</sup> Institut für Pathologie der Technischen Universität, München

# Primäres zerebelläres T-Zell-Lymphom

## Fallbericht

### Anamnese und klinischer Befund

Ein 50-jähriger Mann stellte sich mit seit 3 Wochen bestehendem Schwindel bei Positionswechsel, welcher im Liegen sistierte, vor. Einige Male hatte er erbrochen. Er verlor in den vergangenen 9 Monaten 8 kg Gewicht. Seit 17 Jahren wurde er wegen einer Hypertonie behandelt. Bei Aufnahme nahm er Zestril (10 mg 1-mal/Tag) und Acetylsalicylsäure (100 mg 1-mal/Tag) ein. Die klinische Untersuchung zeigte einen Patienten in gutem Allgemein- und Ernährungszustand mit Erhöhung des Blutdrucks (156/110 mmHg), in den neurologischen Tests eine Dysmetrie und zerebelläre Ataxie. Die Sensibilitäts- und Reflexprüfung war ohne pathologische Auffälligkeiten.

### Diagnostik

#### Bildgebung

In der zerebralen Computertomographie (CCT) stellten sich in der rechten Kleinhirnhemisphäre 2 primär metastasenverdächtige, randständig hyperdense, mit Kontrastmittel randständig anreichernde Läsionen mit perifokalem Ödem, Impression des 4. Ventrikels und beginnendem Hydrocephalus occlusivus (Abb. 1) dar. Dadurch war die Indikation zur Kraniotomie gegeben.

#### Histologie

Es wurde eine subokzipitale Kraniotomie mit Tumorresektion rechts zerebellär durchgeführt.

Intraoperativ zeigte sich eine vom Kleinhirnparenchym nicht abgrenzbare, diffus infiltrierende Raumforderung. Zur histopathologischen Untersuchung wurden mehrere, beige-weiße und rötliche, weiche Gewebestücke von 85×80×10 mm eingesandt. Histologisch zeigte sich Kleinhirngewebe mit ausgedehnten lymphoiden Infiltraten, begleitet von Nekrosearealen und Einblutungen. Das lymphoide Infiltrat bestand aus vorwiegend kleinen Lymphozyten mit teilweise irregulären, unregelmäßig eingefalteten Zellkernen, vermischt mit einigen mittelgroßen Zellen und ganz spärlich blastären Zellelementen. Daneben fand sich eine massive Vermehrung von Histiocyten. Auffällig war die deutliche Angiozentrität des Infiltrats (Abb. 2 a) und zusätzlich auch eine gewisse Angiodestruktion mit der Folge der beschriebenen Nekrosen. In histologischen Routinefärbungen (Pas, Ziehl-Neelsen, Grocott) ergaben sich keine Hinweise auf spezifische Erreger.

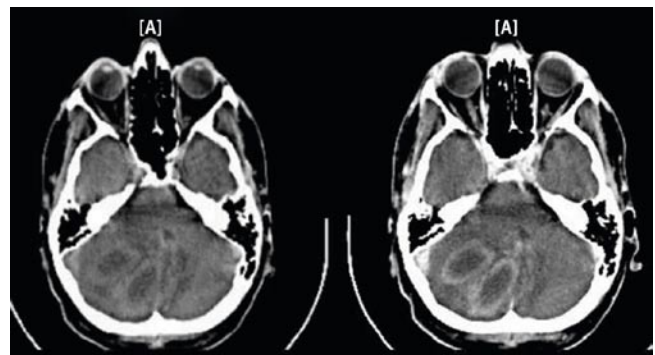
### Immunhistochemie

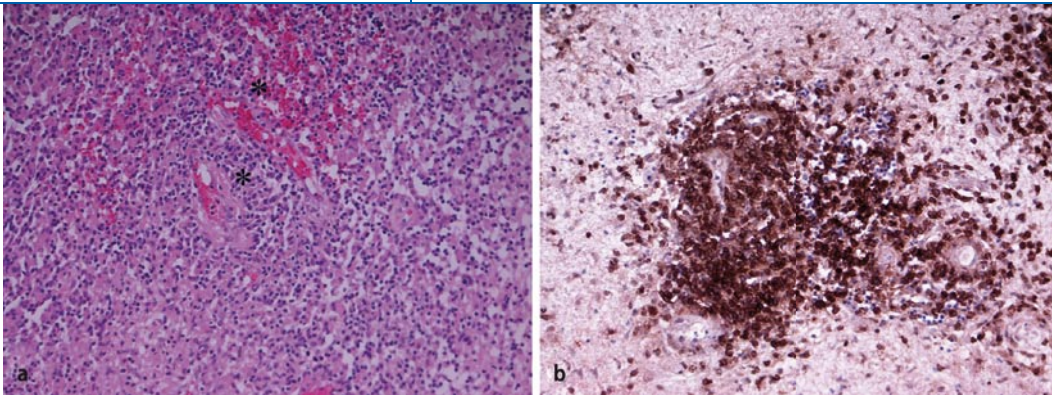
Immunhistochemisch zeigten die lymphoiden Zellen eine kräftige, homogene Expression von CD3, CD5 und CD45RO (Abb. 2 b). Die T-Lymphozyten exprimierten zum größten Teil CD4. CD8 wurde lediglich von wenigen reaktiven T-Zellen exprimiert. Die Terminale desoxynucleotidyltransferase (TdT) war negativ. CD20 war in wenigen B-Zellen positiv. Daneben gab es zahlreiche CD68-positive Histiocyten. Der Mib1-Proliferationsindex betrug bis zu 40%. Ein immunhistochemischer Nachweis des latenten Membranantigen 1 (LMP-1) des Epstein-Barr-Virus (EBV) war negativ.

### Molekularbiologie

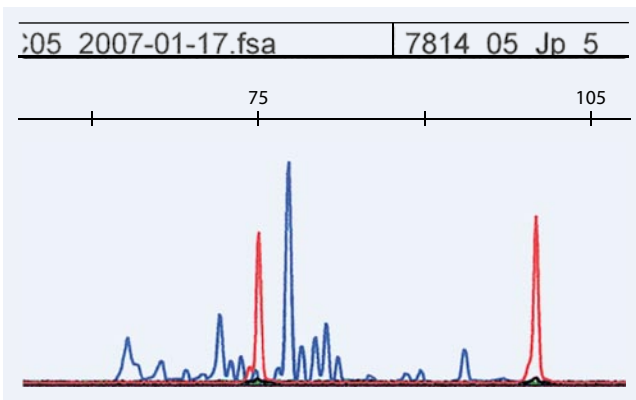
Eine In-situ-Hybridisierung für „Epstein-Barr encoded small RNA“ (EBER) zeigte eine Positivität in maximal 10% aller Zellen. Die durchgeführte Polymerasekettenreaktion (PCR) und Fragmentlängenanalyse zum Nachweis einer klonalen T-Zell-Rezeptor- (TZR-)gamma-Gen-Umlagerung

**Abb. 1** ▶ CCT mit Nachweis von 2 randständig hyperdensen und kontrastmittelaufnehmenden (rechts) Läsionen im rechten Zerebellum





**Abb. 2** ◀ Histologie des primären T-Zell-Lymphoms im Kleinhirn. **a** Es finden sich atypische lymphoide Infiltrate, Angiodestruktionen (\*), Nekrosen und Blutungen. (HE-Färbung, Vergr. 1:100) **b** Starke und homogene Expression des Antigens CD4. Darstellung der Angiozentrität des malignen T-Zell-Infiltrats. CD4-Immunhistochemie (IHC), Vergr. 1:200



**Abb. 3** ◀ Nachweis einer klonalen TZR-Gen-Umlagerung in der Fragmentlängenanalyse nach PCR. Es zeigt sich eine 5fach erhöhte klonale Bande bei 78 bp mit dem Jp-Primer-Set

zeigte eine um das 5fache erhöhte klonale Bande bei 78 bp (Abb. 3). Die Diagnose eines peripheren T-Zell-Lymphoms, „not other specified“ (NOS), mit Manifestation im Kleinhirn wurde damit abschließend gestellt.

### Therapie und Verlauf

Nach der Operation kam es zu keinen progredienten neurologischen Ausfällen. Eine postoperativ durchgeführte CCT zeigte eine gute Entlastung, konnte einen Resttumor aber nicht ausschließen. Staging-Untersuchungen ergaben keine eindeutigen Hinweise auf eine extradurale Lymphommanifestation. Der Patient erhielt Methotrexat (MTX, Hochdosistherapie, nur intravenöse Gabe, 4 g/m<sup>2</sup>) jeweils am Tag 1 in 2-wöchigen Zyklen. Eine vor Gabe des 3. Zyklus durchgeführte MRT des Schädels zeigte keine residualen Tumorteile. Die 3. Zyklusgabe MTX unterblieb wegen Thrombopenie.

Im weiteren Verlauf entwickelte der Patient septische Temperaturen und Atemnot. Eine *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie wurde diagnostiziert. Der Zustand des Patienten verbesserte sich im Verlauf von

3–4 Wochen. Er war unter intermittierender druckkontrollierter „Bilevel positive airway pressure-“ (BiPAP-)Beatmung und Sauerstoffgabe respiratorisch stabil. Allerdings trat 10 Wochen nach Diagnosestellung der Tod im Rahmen eines plötzlichen Herz-Kreislauf-Stillstandes bei Kammerflimmern ein. Die durchgeführte Autopsie zeigte eine chronische organisierende Pneumonie aller Lungenlappen ohne Nachweis von *Pneumocystis carinii*.

Die Hirnsektion ergab einen postoperativen rechtszerebellären 30×20×20 mm messenden Substanzdefekt. Im Zerebellum war kein Residualtumor nachweisbar. Weder im restlichen zentralen Nervensystem (ZNS) noch in anderen Organ-systemen ergaben sich Hinweise für eine weitere Lymphommanifestation.

### Diskussion

Primäre Lymphome des ZNS (PZNSL) sind mit 1–2% aller Non-Hodgkin-Lymphome selten [8]. In der Regel handelt es sich um B-Zell-Lymphome [1]. Ein primäres T-Zell-Lymphom des ZNS (PTZL ZNS) fand sich in 2–8,5% groß-

er ZNS-Lymphom-Fallserien [1, 8]. Die PTZL ZNS treten bei Immunsupprimierten und bei Patienten ohne bekannten Immundefekt auf [4, 5]. Es sind mehr Männer als Frauen betroffen.

Die Literaturdaten zeigen einen Lymphombefall des Hirnstamms, Zerebellum und selten auch des Rückenmarks in etwa 1/3 der Fälle und einen Befall des Großhirns in 2/3 der PTZL ZNS. Eine bessere Prognose der PTZL ZNS mit niedriggradiger Morphologie wurde diskutiert, aber in der bisher größten Serie von 45 Fällen als nicht signifikant bewertet [8].

Da das PTZL ZNS des immunkompetenten Patienten ein sehr seltenes Ereignis ist, fehlen im Gegensatz zu PTZL ZNS im Rahmen einer Immunsuppression oder auch im Gegensatz zu den „häufigeren“ B-Zell-Lymphomen des ZNS hier klare Therapiekonzepte. Die immunkompetenten Patienten mit PTZL ZNS werden im Rahmen von Studien mit B-Zell-Lymphomen des ZNS geführt und in den meisten Fällen mit einer Hochdosis-MTX-Therapie oder MTX-basierten Polychemotherapie behandelt [5, 8]. Die Überlebensraten beziehen sich somit auf die gesamte Population der PZNSL bei immunkompetenten Patienten mit primär gutem Ansprechen von 2/3 der Patienten auf die durchgeführte MTX-Therapie. Patienten dieser Gruppe erleiden jedoch fast durchweg innerhalb von 2–5 Jahren ein Rezidiv und versterben im Vergleich früher als Patienten mit systemischem Befall durch ein großzelliges B-Zell-Lymphom [5].

Die Pathogenese der PZNSL – sowohl der B- als auch der T-Zell-Lymphome – ist ungeklärt. Eine Hypothese geht davon aus, dass ein maligner lymphoide Zellklon mittels speziellen Adhäsionsmolekülen das Gehirn besiedelt (zitiert und

besprochen in [2, 5]). Bei immunsupprimierten Patienten wurde eine Infektion mit dem EBV in 50–100% der Fälle mit B-Zell-Phänotyp nachgewiesen [3, 6], was eine infektiöse Ätiologie wahrscheinlich macht. Zu den PZNSL mit T-Phänotyp gibt es diesbezüglich keine größeren Studien. Bei nichtimmunsupprimierten Patienten sind nur wenige Fälle mit einer EBV-Infektion oder eine Infektion mit dem humanen T-lymphotropischen Virus 1 (HTLV-1) beschrieben worden [4, 8]. Wir fanden in unserem Fall nur vereinzelte EBER-positive, LMP1-negative Zellen, was für reaktive „Bystander-Lymphozyten“ und gegen eine kausalpathogenetische Rolle von EBV spricht.

### Differenzialdiagnose mittels Immunhistochemie

Mittels Immunhistochemie können die meisten PTZL ZNS von anderen Entitäten wie B-Zell-Lymphomen, primären oder sekundären ZNS-Tumoren wie u. a. High-grade-Gliomen, Karzinometastasen, dem malignen Melanom und primitiven neuroektodermalen Tumoren differenziert werden.

Allerdings ist die histopathologische und immunhistochemische Untersuchung gerade bei niedriggradiger Morphologie wie im vorliegenden Fall nicht immer ausreichend, um ein PTZL ZNS sicher von entzündlichen demyelinisierenden Läsionen, Vaskulitiden, viralen oder bakteriellen Schädigungen sowie von diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen des ZNS mit zahlreichen reaktiven T-Lymphozyten zu differenzieren [3, 7, 10]. In einigen Fällen wurde primär aufgrund der erhöhten Lymphozytenzahl in der Liquorpunktionsflüssigkeit die Verdachtsdiagnose einer viralen Meningoenzephalitis gestellt und erst nach zeitintensivem Ausschluss viraler, bakterieller und funktionaler Infektionen (einschließlich *Herpes simplex*-Virus, Zytomegalievirus, Varizella-Zoster-Virus, EBV, HIV, Borrelien und *Toxoplasma gondii*) der Weg zur Diagnose eines PTZL ZNS verfolgt [9].

Bei klinischem Lymphomverdacht sollte, um Zeitverzögerungen zu vermeiden, eine frühe Hirnbiopsie angestrebt werden. Gezielte immunhistochemische Untersuchungen, inklusive T-Zell-Marker,

NK-Zell-Marker und Marker für zytotoxische Proteine, wie auch der Nachweis einer monoklonalen *TZR<sub>gamma</sub>*-Gen-Umlagerung sollten zur Differenzierung der PTZL ZNS von inflammatorischen Läsionen oder auch Unterscheidung zwischen T-Zell-reichen diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen vom PTZL ZNS zum diagnostischen Standard gehören.

### Fazit für die Praxis

**Die Diagnose eines primären T-Zell-Lymphoms des ZNS erfordert eine komplexe Diagnostik mit gezielter Immunhistochemie und dem Nachweis einer klonalen *TZR*-Gen-Umlagerung zum Ausschluss eines reaktiven, entzündlichen Prozesses.**

**Die Differenzialdiagnose bleibt aber besonders bei Vorliegen nur kleiner hämorrhagischer Gewebefragmente schwierig. Die Integration der klinischen Angaben und der Bildgebung mit der Histologie, Immunhistochemie und molekulargenetischen Daten ist deshalb in diesen Fällen essenziell.**

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. S. Dirnhöfer**  
Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel  
Schönbeinstrasse 40, 4031 Basel  
sdirnhoefer@uhbs.ch

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

- Burke JS (2001) Waldeyer's ring, sinonasal region, salivary gland, thyroid gland, central nervous system, and other extranodal lymphomas and lymphoid hyperplasia. In: Knowles DM (ed) Neoplastic haematopathology. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, pp 1370–1372
- Ferreri AJM, Abrey LE, Blay JY et al. (2003) Summary statement on primary central nervous system lymphomas from the Eighth International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, June 12 to 15, 2002. J Clin Oncol 21: 2407–2414
- Grant JW, Isaacson PG (1992) Primary central nervous system lymphoma. Brain Pathology 2: 97–109
- Hayabuchi N, Shibamoto Y, Onizuka Y et al. (1999) Primary central nervous system lymphoma in Japan: a nationwide survey. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44: 265–272
- Hochberg FH, Baehring JM, Hochberg EP (2007) Primary CNS lymphoma. Nat Clin Prac Neurol 3: 24–35

Pathologie 2008 · 29:301–304  
DOI 10.1007/s00292-007-0951-5  
© Springer Medizin Verlag 2007

A. Zimpfer · M. Wasner · F. Fend · M. Tolnay · S. Dirnhöfer

### Primäres zerebelläres T-Zell-Lymphom

#### Zusammenfassung

Primäre T-Zell-Lymphome des zentralen Nervensystems (ZNS) sind selten. Sie müssen differenzialdiagnostisch von reaktiven Läsionen unterschieden werden. Die Diagnosestellung sollte integrativ unter Verwendung von immunhistochemischen, molekulargenetischen und/oder zytogenetischen Methoden erfolgen. Wir beschreiben den Fall eines 50-jährigen Mannes, bei welchem ein primäres zerebelläres T-Zell-Lymphom diagnostiziert und eine klonale T-Zell-Rezeptorgen-Umlagerung nachgewiesen wurde. Nach 2 Zyklen Chemotherapie entwickelte der Patient eine *Pneumocystis carinii*-Pneumonie und verstarb 10 Wochen nach Diagnosestellung. Die Autopsie ergab keinen Residualtumor im ZNS.

#### Schlüsselwörter

Extranodale Non-Hodgkin-Lymphome · T-Zell-Lymphom · ZNS-Lymphom

### Primary cerebellar T-cell lymphoma

#### Abstract

Primary central nervous system T-cell lymphomas are rare and have to be differentiated from reactive lesions. It is therefore essential to use all possible tools to establish the diagnosis, including immunohistochemistry, molecular genetic analysis, and/or cytogenetic methods. In this paper we present the case of a primary cerebellar T-cell lymphoma in a 50-year-old man; a clonal T-cell receptor gene rearrangement was documented. After two cycles of methotrexate therapy the patient developed *Pneumocystis carinii*-induced pneumonia, dying 10 weeks after his diagnosis. The autopsy did not reveal any residual tumour.

#### Keywords

Extranodal non-Hodgkin lymphoma · T-cell lymphoma · CNS lymphoma



6. Jellinger KA, Paulus W (1995) Primary central nervous system lymphomas – new pathological developments. *J Neurooncol* 24: 33–36
7. Postler E, Bornemann A, Skalej M et al. (1999) Intracranial inflammatory tumors: a survey of their various etiologies by presentation of 5 cases. *J Neurooncol* 43: 209–217
8. Shenkier TN, Blay J, O'Neill BP et al. (2005) Primary CNS lymphoma of T-cell origin: a descriptive analysis from the international Primary CNS Lymphoma Collaborative Group. *J Clin Oncology* 10: 2233–2239
9. Stark AM, Tiemann M, Dörner L et al. (2004) Primary peripheral T-cell lymphoma of the central nervous system. *Zentralbl Neurochir* 65: 191–194
10. Wanschitz J, Hainfeller JA, Simonitsch I et al. (1997) Non-HTLV-1 associated pleomorphic T-cell lymphoma of the brain mimicking post-vaccinal acute inflammatory demyelination. *Neuropathol Appl Neurobiol* 23: 43–49

# Termine

Möchten Sie eine Veranstaltung ankündigen?  
Bitte tragen Sie Ihre Termine auf der Kongress-Seite von [DerPathologe.de](http://DerPathologe.de) ein.  
Wir freuen uns auf Ihre Veranstaltungshinweise!

## August 2008

Bern, Schweiz 25.-27.08.2008

### **Virtopsy Basic Course**

*Auskunft:* Frau Sandra Salzmänn, Institute of Forensic Medicine, Buehlstrasse 20, CH-3012 Bern, Schweiz,  
Fon: +41 (0)31 631 84 22,  
Fax: +41 (0)31 631 84 15,  
[sandra.salzmänn@irm.unibe.ch](mailto:sandra.salzmänn@irm.unibe.ch),  
[www.virtopsy.com](http://www.virtopsy.com)

Graz, Österreich 25.-27.08.2008

### **Postgraduate Course Lung, Pleural & Mediastinal Diseases**

Part I: Common Diseases  
*Auskunft:* Frau Mag. Edith Kleinförchner, Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 25, 8036 Graz, Österreich,  
Fon: 0043 (0) 316 380 4407,  
Fax: 0043 (0) 316 380 9638,  
[edith.kleinförchner@meduni-graz.at](mailto:edith.kleinförchner@meduni-graz.at),  
<http://pathologie.meduni-graz.at/Pathologie/veranstaltungen.htm>

Graz, Österreich 28.-30.08.2008

### **Postgraduate Course Lung, Pleural & Mediastinal Diseases**

Part II: Rare Diseases  
*Auskunft:* Frau Mag. Edith Kleinförchner, Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 25, 8036 Graz, Österreich,  
Fon: 0043 (0) 316 380 4407,  
Fax: 0043 (0) 316 380 9638,  
[edith.kleinförchner@meduni-graz.at](mailto:edith.kleinförchner@meduni-graz.at),  
<http://pathologie.meduni-graz.at/Pathologie/veranstaltungen.htm>

## September 2008

Mainz 08.-10.09.2008

### **Endomikroskopie-Kurs**

*Themen:* Konfokale Endomikroskopie/Workshop  
*Auskunft:* Frau Heike Orlando, Pentax Europe GmbH, Julius-Vosseler-Str. 104, 22527 Hamburg,  
Fon: 040 56192381,  
Fax: 040 5604213,  
[orlando.heike@pentax.de](mailto:orlando.heike@pentax.de),  
[www.endomicroscopy.com](http://www.endomicroscopy.com)

Wien, Österreich 11.-13.09.2008

### **Gemeinschaftstagung der Schweizer und Österreichischen Gesellschaft für Senologie unter Beteiligung der Deutschen Gesellschaft für Senologie**

*Themen:* Brustkrebs im 21. Jahrhundert - Vision und Wirklichkeit  
*Auskunft:* Ärztezentrale Med.Info, Helfertorferstrasse 4, 1014 Wien, Österreich,  
Fon: (+43/1) 531 16 - 48,  
Fax: (+43/1) 531 16 - 16,  
[azmedinfo@media.co.at](mailto:azmedinfo@media.co.at),  
[www.wenologie.at](http://www.wenologie.at)

Mannheim 21.-24.09.2008

### **5. Jahrestagung der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)**

Laboratory Diagnostics: From Bench to Bedside  
*Themen:* Klinische Chemie, Laboratoriumsmedizin  
*Auskunft:* Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH, Markt 8, 07743 Jena,  
Fon: +49 (0)3641 353 30,  
Fax: +49 (0)3641 353 32 71,  
[www.conventus.de](http://www.conventus.de)

## Oktober 2008

Graz, Österreich 08.-10.10.2008

### **Postgraduate Course Diagnostic Breast Pathologie**

*Auskunft:* Frau Mag. Edith Kleinförchner, Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 25, 8036 Graz, Österreich,  
Fon: 00 43 (0) 316 380 4407,  
Fax: 00 43 (0) 316 380 9638,  
[edith.kleinförchner@meduni-graz.at](mailto:edith.kleinförchner@meduni-graz.at),  
<http://pathologie.meduni-graz.at/Pathologie/veranstaltungen.htm>

Graz, Österreich 27.-28.10.2008

### **Postgraduate Course Lung, Pleural & Mediastinal Diseases**

Part III: Mediastinal Diseases  
*Auskunft:* Frau Mag. Edith Kleinförchner, Medizinische Universität, Auenbruggerplatz 25, 8036 Graz, Österreich,  
Fon: 0043 (0) 316 380 4407,  
Fax: 0043 (0) 316 380 9638,  
[edith.kleinförchner@meduni-graz.at](mailto:edith.kleinförchner@meduni-graz.at),  
<http://pathologie.meduni-graz.at/Pathologie/veranstaltungen.htm>

## November 2008

Mainz 03.-05.11.2008

### **Endomikroskopie-Kurs**

*Themen:* Konfokale Endomikroskopie/Workshop  
*Auskunft:* Frau Heike Orlando, Pentax Europe GmbH, Julius-Vosseler-Str. 104, 22527 Hamburg,  
Fon: 040 56192381,  
Fax: 040 5604213,  
[orlando.heike@pentax.de](mailto:orlando.heike@pentax.de),  
[www.endomicroscopy.com](http://www.endomicroscopy.com)

Berlin 11.11.2008

### **Berliner Gesellschaft für Pathologie (e.V.)**

386. Wissenschaftliche Sitzung  
*Themen:* Mammakarzinom - update  
*Auskunft:* Herr Prof. Dr. Hartmut Lobeck, Klinikum Ernst von Bergmann, Charlottenstraße 72, 14467 Potsdam,  
Fon: 0331-2416501,  
Fax: 0331-2416500,  
[hlobeck@klinikumebv.de](mailto:hlobeck@klinikumebv.de),  
[www.klinikumebv.de](http://www.klinikumebv.de)



Weitere Termine finden Sie im Internet unter [DerPathologe.de](http://DerPathologe.de)