
Finländsk neuropatologi fram till 2020-talet

OLLI TYNNINEN, ANDERS PAETAU OCH LIISA MYLLYKANGAS

Neuropatologin, som kom till Finland redan i slutet av 1800-talet via professor Ernst Alexander Homén, har nu kommit fram till ett modernt medicinskt stadium. Hit hör, förutom gedigen kunskap i centrala nervsystemets anatomi och patologi, en fördjupning av sjukdomsbilderna genom immunhistokemi, molekylärpatologi och molekylärgenetik. Det är en förutsättning för specificering av sjukdomarna, och kan ge en möjlighet att eftersträva individuellt inriktad terapi.

Inledning

Den finländska neuropatologin (och neurologin) grundades av professor Ernst Alexander Homén (1851–1926) (1). Han hade en gedigen utbildning i klinisk neurovetenskap, bland annat genom internationell vidareutbildning hos Jean-Martin Charcot i Paris. Han skötte professuren i neuropatologi vid Helsingfors universitet 1886–1917. Det ingick även en klinisk avdelning, där patienterna följdes upp grundligt, med den neuropatologiska obduktionen som slutfas. Han hade en blomstrande forskningsgrupp. Något förkortat kan man säga att denna första våg av finländsk neuropatologi framträdde på nytt först via professor Matti Haltia vid Helsingfors universitet på 1970-talet, och strax därefter via professor Hannu Kalimo. Bägge var influerade av den finlandsbördiga professorn Patrick

Sourander vid Göteborgs universitet. Matti Haltia innehade den personliga professuren i neuropatologi vid Helsingfors universitet 1990–2003, och efterträddes av Hannu Kalimo 2004–2011. Vi skribenter representerar den nuvarande fasen av klinisk och vetenskaplig neuropatologi. Det är glädjande att neuropatologin, som är en universitetsanknuten grenspecialitet inom patologi, nu har 2–3 kvalificerade neuropatologer vid alla universitet och universitetssjukhus i Finland. Nu följer en kort beskrivning av den moderna (neuro)kirurgiska och obduktionsbaserade neuropatologin som den utvecklats fram till 2020-talet via modern immunhistokemi, molekylärpatologi och molekylärgenetik samt via ett brett kliniskt samarbete bestående av möten mellan ett flertal klinisk-neuropatologiska multidisciplinära team.

Kirurgisk neuropatologi

Neuropatologerna vid universitetssjukhusen verkar i nära samarbete med kolleger från andra specialiteter (särskilt neurologer, neurokirurger, onkologer, endokrinologer, pediatriker och barnneurologer). Neuropatologen deltar veckovis i multiprofessionella möten (till exempel ett neuro-onkologiskt tumörråd) och i terminsvisa klinikmöten och står dagligen till förfogande för konsultationer i frågor som gäller diagnostiken av neurologiska patienter.

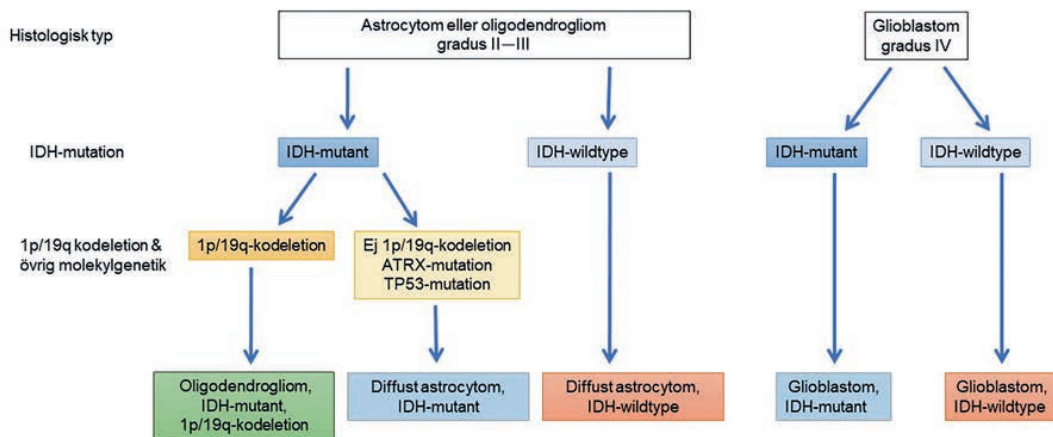
Största delen av verksamheten inom den kirurgiska neuropatologin går ut på diagnostik av tumörer i centrala nervsystemet och hypofysen. Diagnostiken av hjärntumörer har tagit ett stort kliv framåt under 2000-talet med en övergång från en klassificering baserad på enbart histologisk undersökning till en integrerad klassificering som kombinerar histo-

SKRIBENTERNA

Olli Tynninen, MD, docent, avdelningsöverläkare (neuropatologi), avdelningen för patologi, Helsingfors universitet, HUS Diagnostikcentrum, HUSLAB, Helsingforsregionens universitetscentral-sjukhus

Anders Paetau, MKD, professor h.c., avdelningen för patologi, Helsingfors universitet, HUS Diagnostikcentrum, HUSLAB, Helsingforsregionens universitetscentralsjukhus

Liisa Myllykangas, MD, docent, klinisk lärare, avdelningen för patologi, Helsingfors universitet, HUS Diagnostikcentrum, HUSLAB, Helsingforsregionens universitetscentralsjukhus

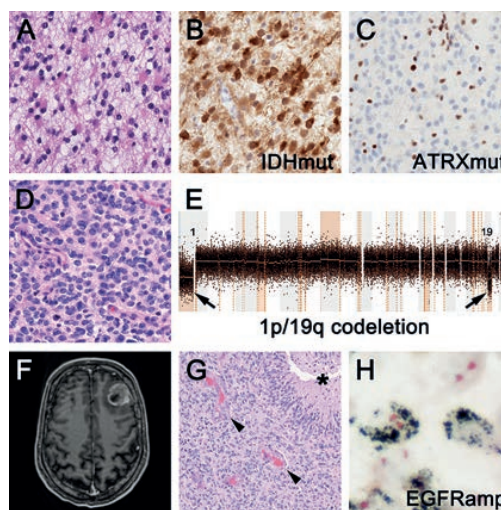


Figur 1. Diagnostisk algoritm för gliom

logiska och molekulärgenetiska förändringar. I WHO:s klassificering av tumörer i centrala nervsystemet introducerades specifika genförändringar första gången 2016 för att definiera vissa tumördiagnoser (2, 3). Tumörernas beteende och malignitetsgrad bedöms fortfarande också utgående från histologiska drag, där tumörerna indelas i grad I–IV.

Studier av molekulärgenetiska förändringar i tumörer, särskilt sedan 1990-talet, har lagt grunden för en reform av tumörklassificeringen. Utgående från ackumulerad information om mutationer i tumörgener, proteinuttryck och signalvägar har det varit möjligt att hitta prognostiskt signifikanta undergrupper av histologiska tumörtyper, och till och med helt nya tumörer. Utvecklingen av sekvenseringsmetoderna för DNA (NGS, next generation sequencing) under 2000-talet har gjort det möjligt att samtidigt studera flera genmutationer och rekombinationer av gener snabbt och kostnadseffektivt med så kallad panelsekvensering (4).

Vid diagnostik av gliom, som är de vanligaste primära hjärntumörerna, är det nödvändigt att undersöka molekulära förändringar. Diffusa gliom indelas i IDH-muterade tumörer med mer gynnsam prognos och IDH-icke-muterade (IDH-wildtype) tumörer (figur 1). Hos vuxna är den mest maligna och vanligaste primära hjärntumören glioblastom, IDH-wildtype, grad IV. De vanligaste molekulärgenetiska förändringarna som används vid diagnostik av glioblastom är amplifiering av EGFR-genen, mutation i TERT-genens promotorregion och samtidig amplifiering av kromosom 7 och deletion av kromosom 10 (+7/-10) (figur 2).



Figur 2. Exempel på molekulärdiagnostik av gliom. A–C) Diffust astrocytom, IDH-mutant, WHO grad II. B) Immunhistokemisk färgning visar mutationen IDH1 R132H i tumörcellerna. C) ATRX-mutation, avsaknad av proteinexpression i tumörens cellkärnor. D–E) Anaplastiskt oligodendrogliom, IDH-mutant, 1p/19q-kodeleterad, WHO grad III. I tumören konstaterades mutationen IDH2 R172W med NGS-panelsekvensering. E) Vid profilering av antalet DNA-kopior ses minskat antal kopior i kromosomarmarna 1p och 19q (1p/19q-kodeletion). F–H) Glioblastom, IDH-wildtype, WHO grad IV. F) På MRI-bilden ses en tumör som accentueras i kanterna av frontalloben med nekros i de centrala delarna. G) Histologi av glioblastom med blodkärlsproliferation (pilar) och nekros med palissadkanter (*). H) Amplifiering av genen EGFR *in situ* vid hybridiseringsundersökning. I tumörcellkärnorna finns tiotal signaler av den amplifierade genen EGFR (svart) och två signaler av kromosom 7 (rött).

Astrocytom och oligodendrogliom hör till de IDH-muterade tumörerna. För diagnosen oligodendrogliom krävs förutom IDH-mutation också påvisande av deletion av kromosomarmarna 1p och 19q (1p/19q-kodeletion, figur 2). Oligodendrogliomen har den mest gynnsamma prognosen av de diffusa gliomen och de klassificeras i grad II–III. Andra IDH-muterade tumörer klassificeras som astrocytom (grad II–IV) och visar ofta mutationer i generna ATRX och TP53.

Mutationer i histon-H3-generna ses i gliom som förekommer i mittlinjen. De bildar en sällsynt och biologiskt aggressiv grupp av tumörer (diffuse midline glioma, H3-mutant, grad IV). H3-muterade gliom upptäckts vanligtvis hos barn i hjärnstammen och mer sällan i ryggmärgen eller i basalganglierna (2).

Hjärntumörer hos barn skiljer sig från tumörer hos vuxna både molekylärt och till sitt kliniska beteende. Det vanligaste gliomet hos barn är benignt pilocytiskt astrocytom (gradus I), där BRAF-genen vanligtvis uppvisar mutationer (BRAF V600E) och rekombinationer (BRAF-KIAA1549-genfusion). IDH-mutationer är däremot sällsynta i gliom hos barn. Histologiskt är många barntumörer primitiva och dåligt differentierade, och tumörgenetik spelar en särskilt viktig roll för deras klassificering och diagnos. Medulloblastom, som är den vanligaste maligna hjärntumören hos barn, indelas i fyra undergrupper baserat på molekylära förändringar: WNT, SHH, grupp 3 och grupp 4. Vid molekylär diagnostik av medulloblastom används flera metoder såsom immunhistokemi, sekvenseringsmetoder, RNA-expressionsstudier och DNA-metyleringsstudier. Molekylär klassificering av medulloblastom gör den prognostiska riskklassificeringen av tumörerna noggrannare och skapar en grund för nya behandlingsstudier (2). Epigenetiska förändringar såsom DNA-metylering har blivit ett viktigt forskningsobjekt inom tumördiagnostiken. Genmetylering kan användas som prediktiva biomarkörer och som ett hjälpmedel vid tumörklassificering. MGMT är ett DNA-reparationsenzym vars promotormetylering används som prediktiv markör för glioblastom och som markör för att förutsäga läkemedelskänslighet. Metyleringsprofilering som mäter metylering i hela genomet kan användas som en metod för klassificering av hjärntumörer (5). Metoden grundar sig på egenskaper hos tumörstamceller och på förändringar i metyleringen av tumörcellernas genom som orsakas av genmutationer och genuttryck. Molekylärt

likartade tumörer påminner om varandra också med avseende på sin metyleringsprofil, och de kan hittas med algoritmer som använder maskininlärning.

Trots framsteg inom tumörers molekylärgenetik har ett genombrott i målstyrd behandling av hjärntumörer låtit vänta på sig.

Obduktionsbaserad neuropatologi

Även om obduktioner för många representerar en svunnen tid har obduktionsneuropatologins betydelse åtminstone inte minskat under de senaste decennierna. Faktum är att antalet neuropatologiska undersökningar, trots avancerad bildiagnostik och andra diagnostiska metoder, har varit konstant eller rentav har ökat under de senaste årtiondena. Det hänger särskilt samman med den senaste tidens ökning av antalet neuropatologiska undersökningar av demenspatienter.

De enormt förbättrade behandlingsresultaten för hjärt-kärlsjukdomar och cancersjukdomar har lett till att allt fler finländare på 2020-talet uppnår mycket hög ålder. I åldersgruppen över 80 år är förekomsten av demenssjukdomar hög, upp till 30–40 procent. Alzheimers sjukdom och demens är redan nu den vanligaste dödsorsaken i denna åldersgrupp. För närvarande uppskattas att det finns nästan 200 000 personer med demens i Finland, och antalet beräknas öka klart under de närmaste decennierna. Den kliniska diagnostiken av neurodegenerativa sjukdomar är dock fortfarande en utmaning. En säker diagnos av demenssjukdomar kan oftast endast ställas vid neuropatologisk undersökning post mortem (6). Nu in på 2020-talet har finländarna betydligt större kunskaper om (demens) sjukdomar, bland annat tack vare internet. I dag är det vanligt att den avlidnas anhöriga begär en neuropatologisk undersökning för att få sin släktings demenssjukdom utredd så exakt som möjligt.

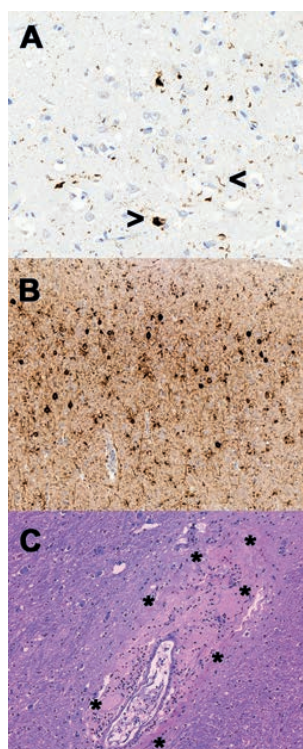
Studier baserade på omfattande neuropatologiskt material de senaste åren har avslöjat att spektret av demenssjukdomar är mycket bredare än vad som tidigare antagits (6). Klassiska demenssjukdomar, såsom Alzheimers sjukdom och lewykroppssjukdom, kan vid noggrannare undersökning delas in i undertyper baserade på distribution eller typ av vävnadsförändringar (7, 8). Helt nya typer av vanliga demenssjukdomar har också upptäckts, exempelvis limbisk TDP43-encefalopati, som har en förekomst på mer än 20 procent i åldersgruppen 80 år och som

därmed hör till de tre vanligaste hjärnsjukdomarna i denna åldersgrupp (9, figur 3A). Det är troligt att olika sjukdomsentiteter, och kanske också undertyperna av de klassiska hjärnsjukdomarna, skiljer sig från varandra vad beträffar patogenesen och eventuellt kommer att kräva helt olika typer av terapeutiska och förebyggande åtgärder i framtiden. Även om dessa nya sjukdomar drabbar miljontals människor världen över, är forskningen kring dem fortfarande i sin linda. Den information som samlas in från neuropatologiska undersökningar kommer att spela en nyckelroll för att bestämma bland annat sjukdomarnas specifika kliniska egenskaper, avbildningsresultat, biomarkörer och genetik.

Vid neuropatologiska undersökningar är det möjligt att på ett heltäckande sätt samla vävnadsprover för moderna undersökningar på gen- och proteinnivå. Det är av stor betydelse särskilt för diagnostiken av ärftliga neurologiska sjukdomar (figur 3B). Genomfattande sekvensering och arraystudier kan nu utföras mycket kostnadseffektivt och snabbt på DNA isolerat från vävnader som tagits tillvara vid obduktioner. Identifiering av genetiska defekter möjliggör genetisk rådgivning och i vissa fall prediktiv genetisk testning för hela släkten. Omfattande prover på färsk vävnad från obduktioner möjliggör också många vetenskapliga forskningsprojekt, där bland annat moderna metoder på RNA- och proteinnivå kan utnyttjas.

Å andra sidan spelar traditionell makroskopisk och mikroskopisk vävnadsanalys en nyckelroll i neuropatologisk diagnostik fortfarande på 2020-talet. Till exempel avslöjade tidiga obduktioner och också neuropatologiska undersökningar av covid-19-patienter den centrala roll som vaskulära förändringar (figur 3C) och störningar i koagulationssystemet spelar vid patogenesen av covid-19. Baserat på dessa fynd började patienter efter den första fasen av epidemin få antikoagulationsbehandling, vilket anses ha bidragit till klart lägre dödlighet under den andra vågen av covid-19. Neuropatologiska studier i hjärnan hos en del covid-19-patienter har visat förändringar i den vita substansen (10), vilket tyder på att avvikande immunologiska reaktioner är involverade i patogenesen hos åtminstone vissa patienter.

Till neuropatologin hör också ett rätt brett utbud av konsultationsaktiviteter. Neuropatologen ger patologer vid andra centralsjukhus konsultationshjälp vid problemfall. Också rättsläkare får konsultation i neuropatolo-



Figur 3. Exempel på den moderna neuropatologins möjligheter vid obduktionsdiagnos av hjärnsjukdomar. A) Vävnadsförändringar vid en ny vanlig demenssjukdom, limbisk TDP43-encefalopati, i ett hippocampusprov från en 83 år gammal kvinna. Sjukdomen är associerad med ackumulering av patologiskt TDP-43-protein i nervceller och deras utsprång, särskilt i de limbiska regionerna. (Immunohistokemisk färgning av TDP-43, 200 gångers förstoring, > visar intraneuronal TDP43-inklusion, < visar neurit). B) Vid neuropatologisk undersökning av en 60 år gammal kvinna med Parkinsons sjukdom sågs en onormalt omfattande och svår alfa-synukleinpatologi med histologiska drag av både lewykroppssjukdom och multisystematrofi. Hos patientens 70 år gamla syster observerades en liknande hjärnpatologi (immunohistokemisk alfa-synukleinfärgning, 100 gångers förstoring). I DNA isolerat från levervävnad som togs tillvara vid obduktion identifierades en tidigare orapporterad alfa-synukleinmutation, A53E, i en genpanelstudie (11). Denna mutation har sedan dess identifierats hos sammanlagt tre finländska familjer, och samma mutation (med annan haplotypbakgrund) har senare också rapporterats hos en kanadensisk familj. C) Neuropatologiska studier på covid-19-patienter har visat bland annat petekial blödning, lindrig vaskulit och hypoxisk-ischemisk skada som tyder på försämrad mikrocirkulation. Figuren visar perivaskulär blödning, men nästan ingen inflammation, i hjärnparenkymet i basalganglierna hos en 38-årig patient som dog av covid-19 (hematoxylin-eosinfärgning, 100 gångers förstoring, blödningsområdet avgränsas av stjärnor, (10).

giska frågor vid rättsmedicinsk undersökning av dödsorsaken, och neuropatologen ansvarar för undersökning av centrala nervsystemet, exempelvis vid diagnos av trauma.

Slutord

Genom exemplen på modern finländsk neuropatologi nu på 2020-talet kan vi se att neuropatologin följer de nya strömningar som gäller alla medicinska specialiteter. Neuropatologin blir dock extra krävande på grund av det centrala nervsystemets komplexa struktur och funktion och pletora av sjukdomsbilder. Ett intensivt forskningsarbete kan dock även ha socioekonomisk relevans bland annat med tanke på hur stor belastning demenssjukdomarna är i dagens värld, där vi lever allt längre.

Olli Tynnen

olli.tynnen@helsinki.fi

Anders Paetau

anders.paetau@helsinki.fi

Liisa Myllykangas

liisa.myllykangas@helsinki.fi

Inga bindningar

Summary

Finnish neuropathology brought to the 2020ies

Finnish neuropathology, an official university-based subspecialty of pathology, follows modern trends: On a solid basis of knowledge of the anatomy and traditional pathology of the central nervous system, neuropathology has now entered a new phase, including immunohistochemistry, molecular pathology and molecular genetics, and active networking with basic and clinical neurosciences.

Referenser

1. Haltia M. Ernst Alexander Homén – Banbrytare för neuropatologisk forskning och klinisk neurologi i vårt land. Fin Läkarsällsk Handl 2018;178:63-5.
2. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. red. World Health Organization histological classification of tumours of the central nervous system (Revised 4th edition). Lyon: IARC 2016.
3. Louis DN, Ellison DW, Brat DJ, et al. cIMPACT-NOW: a practical summary of diagnostic points from Round 1 updates. Brain Pathol 2019;29:469-72.
4. Tynnen O, Haapasalo O, Kytölä S, Paetau A. Pahanlaatuisuusaste ei yksin riitä – molekyyliutkimukset tarkentavat gliomien diagnostiikkaa. Duodecim 2020;136:1202-8.
5. Capper D, Jones DTW, Sill M, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. Nature 2018;555:469-74.
6. Myllykangas L. Yleisten aivorapneumasairauksien laajeneva kirjo. Duodecim 2021 (i tryck).
7. Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, et al. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. Lancet Neurol 2011;10:785-96.
8. Raunio A, Kaivola K, Tuimala J, Kero M, Oinas M, Polvikoski T, Paetau A, Tienari PJ, Myllykangas L. Lewy-related pathology exhibits two anatomically and genetically distinct progression patterns: a population-based study of Finns aged 85. Acta Neuropathol 2019;138:771-82.
9. Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. Brain 2019;142:1503-27.
10. Kantonen J, Mahzabin S, Mäyränpää MI, Tynnen O, Paetau A, Andersson N, Sajantila A, Vapalahti O, Carpén O, Kekäläinen E, Kantele A, Myllykangas L. Neuropathologic features of four autopsied COVID-19 patients. Brain Pathol 2020 30(6):1012-6.
11. Pasanen P, Myllykangas L, Siitonen M, Raunio A, Kaakkola S, Lyytinen J, Tienari PJ, Pöyhönen M, Paetau A. Novel α -synuclein mutation A53E associated with atypical multiple system atrophy and Parkinson's disease-type pathology. Neurobiology of Aging 2014;35:2180.e1-5.