

Från dödligt sjuka barn till bot och immunologiskt genombrott

För drygt tio år sedan ställdes S:t Görans barnkliniker i Stockholm inför sju barn med en dittills undantagslöst dödlig, sällsynt sjukdom som inte heller var särskilt känd: familjär hemofagocyterande lymfohistiocytos (FHL). Denna utmaning blev starten för en fruktbar klinisk forskningsverksamhet.

Sjukdomen drabbar vanligen förskolebarn, oftast de första två levnadsåren, och karakteriseras av feber, lever- och mjältförstoring samt cytopeni i form av anemi, trombocytopeni och ibland även neutropeni [1, 2]. Även leverpåverkan med ikterus, transaminasstegring och kraftigt stegrat ferritin samt neurologiska symtom med allt från meningism och encefalit till ataxi och psykomotorisk retardation förekommer. Man finner

också ett abnormt lipidstatus med stegrade triglycerider, koagulationsrubbningsningar med bland annat hypofibrinogenemi samt nedsatt NK-cellsaktivitet och cytotoxisk T-cellsfunktion, trots normalt antal av dessa båda celltyper [1, 2]. Obehandlad är medelöverlevnaden cirka två månader.

Sjukdomen har fått sitt namn av att man på platsen för kroppens immunologiska försvarsbastioner (t ex lever, mjälte och lymfkörtlar) finner en ansamling av T-lymfocyter och makrofager (tidigare benämnda histiocyter), där de senare i typiska fall fagocyterar olika blodkroppar (röda och vita samt trombocyter) (se Figur 4 i Fadeels och medarbetares artikel i detta nummer av Läkartidningen). Sjukdomen är ärftlig (autosomalt recessiv), men herediteten är sällan känd när barnet insjuknar, förutom när något annat barn i familjen tidigare drabbats.

Författare

JAN-INGE HENTER

bitr överläkare, enheten för hematologi och onkologi, docent i pediatrik vid institutionen för kvinnors och barns hälsa, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska sjukhuset

ANNACARIN SAMUELSSON

ST-läkare, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska sjukhuset

KIM ERICSON

med kand, forskarstuderande på institutionen för kvinnors och barns hälsa och på enheten för genetik på centrum för molekylär medicin, Karolinska sjukhuset

SOFIE NILSSON-ARDNOR

tidigare institutionen för kvinnors och barns hälsa, Karolinska sjukhuset; nu ST-läkare, avdelningen för klinisk genetik, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

GÖRAN ELINDER

överläkare, Sachsska barnsjukhuset, universitetslektor i pediatrik, institutionen Södersjukhuset

BENGT FADEEL

med dr, enheten för toxikologi, Institutet för miljömedicin, forskar-AT-läkare, Karolinska sjukhuset; samtliga Karolinska institutet, Stockholm.

Ansamlingen väckte frågor

Ansamlingen på en enda klinik av barn med denna ovanliga sjukdom av helt okänd genes, som dessutom var undantagslöst dödlig, gjorde naturligtvis att många frågor ställdes:

- Hur vanlig är sjukdomen och har den tidigare misstolkats?
- Hur skall diagnosen ställas?
- Kan den behandlas och botas, och i så fall hur?
- Vad orsakar dessa symtom?
- Finns det en bakomliggande (defekt) mekanism till sjukdomen?
- Går det att finna en genetisk förklaring?

Dessa frågor innebar en rejäl utmaning. De har successivt behandlats och nu samtliga fått sitt svar, bland annat genom fruktbar klinisk forskning i Sverige. Den samlade internationella kunskapen var i början av 1980-talet mycket knapp men ett stort stöd var en väl-skriven tysk översiktsartikel av professor Gritta Janka omfattande samtliga dittills publicerade 121 fall [1].

Närmare en på hundra kan vara anlagsbärare

När sju barn samma vår vinter behandlas på en barnklinik för en sjukdom

Sammanfattat

- FHL (familjär hemofagocyterande lymfohistiocytos) är en ovanlig, ärftlig sjukdom som drabbar barn under första levnadsåren.
- FHL kännetecknas av feber, lever- och mjältförstoring, cytopeni och en massiv ansamling av lymfocyter och makrofager i inre organ, ofta med fagocytos av röda blodkroppar (s k hemofagocytos).
- Laboratiemässigt finner man stegrade triglycerider, koagulationsrubbningsningar med bl a hypofibrinogenemi, förhöjda nivåer av inflammatoriska cytokiner samt nedsatt cytotoxisk T-cells- och NK-cellsfunktion.
- FHL tillhör gruppen histiocytoser, dit även Langerhanscellshistiocytos (LCH) och sekundära, ofta virusutlösta, hemofagocytiska syndrom räknas; gemensamt för dessa tillstånd är en proliferation och ansamling av dendritiska celler eller makrofager.
- FHL var för 15 år sedan undantagslöst dödlig, men med ett nytt behandlingsprotokoll (HLH-94), som baseras på en kombination av etoposid, kortison och cyklosporin A samt på allogen benmärgstransplantation, kan idag närmare vartannat barn räddas.
- Genetisk och molekylär kartläggning av FHL har nyligen visat att sjukdomen beror på en mutation i en gen som är av fundamental betydelse för immunsystemets reglering.

som sällan finns beskriven i läroböcker i pediatrik ställer man sig lätt frågan om sjukdomen tidigare misstolkats och hur vanlig den egentligen är. Inga sådana

FAKTARUTA 1

Förenklad klassifikation av histiocytosjukdomar (baserad på Fava och medarbetare [4])

Sjukdomar relaterade till dendritiska celler

- Langerhanscellshistiocytos (tidigare benämnd histiocytosis X, innefattar eosinofila granulom, Hand-Schüller-Christians sjukdom och Letterer-Siwes sjukdom)

Sjukdomar relaterade till makrofager

- Familjär hemofagocyterande lymfohistiocytos (FHL), primär (ärfvlig) hemofagocyterande lymfohistiocytos (uppträder ibland utan känd ärfvlighet, ofta utlöst av infektioner)
- Sekundär hemofagocyterande lymfohistiocytos
 - Infektionsassocierat (alternativt virusassocierat) hemofagocytiskt syndrom (IAHS/VAHS)
 - Malignitetsassocierat hemofagocytiskt syndrom (MAHS)
 - Andra, t ex fat overload syndrome (efter parenteral nutrition med lipider)

data fanns tillgängliga i litteraturen. Utöver en bred nationell enkätundersökning gjordes en eftergranskning, med utgångspunkt från att alla drabbade barn dör, av dödsorsaken för samtliga barn <15 år som avlidit i Sverige åren 1971–1986, inalles 19 542 barn. Med hjälp av Statistiska centralbyråns dödsorsaksregister utvaldes 1 882 avlidna barn med diagnoser av differentialdiagnostiskt intresse, dödsbevisen analyserades varefter journalerna granskades och PAD efterundersöktes, tillsammans med docent Åke Öst, då verksam på patologen på Karolinska sjukhuset, vilket resulterade i att diagnosen FHL kunde ställas för 32 barn (lika många flickor som pojkar). Detta gav en årlig incidens motsvarande 1,2/1 000 000 barn, dvs 1:50 000 levande födda, vilket rimligen är en viss underskattning [3]. Detta innebär i sin tur att i Sverige är, grovt räknat, 1:100 bärare av sjukdomsanlaget.

Incidensen av FHL är alltså något lägre än den för såväl aplastisk anemi som levertumörer hos barn (2 per miljon och år). Bland ärftliga sjukdomar är den av samma storleksordning som svår kombinerad immundefekt (SCID) och något mindre vanlig än fenyylketonuri (PKU) (1:20 000). Sjukdomen finns beskriven i hela världen och eftersom den är autosomalt recessiv drabbar den särskilt etniska grupper där ingifte är vanligt.

Histiocytos inte en utan flera sjukdomar

FHL är en ovanlig sjukdom, men

andra histiocytoser, såsom Langerhanscellshistiocytos (som tidigare kallades histiocytosis X) och sekundära hemofagocytiska syndrom, är vanligare och är inte sällan misstolkade. Vi vill därför ge en kort översikt över olika former av histiocytos. Med histiocytos menas förenklat uttryckt en grupp sjukdomar som karakteriseras av en proliferation och ackumulering av vad som förr kallades histiocyter, numera vanligen dels dendritiska celler (som huvudsakligen är antigenpresenterande), dels makrofager (huvudsakligen antigenprocessande) [4]. Den vanligaste sjukdomen bland de förstnämnda är Langerhanscellshistiocytos (LCH), som innefattar de sjukdomar vilka tidigare benämndes eosinofilt granulom, Hand-Schüller-Christians sjukdom och Letterer-Siwes sjukdom [5]. Se även Faktaruta 1.

Bland de makrofagrelaterade sjukdomarna är hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH) vanligast. Den inbegriper två olika tillstånd som kan vara svåra att skilja från varandra. Det ena är just sjukdomen FHL (primär HLH), en autosomalt recessiv sjukdom som huvudsakligen drabbar barn. Det andra tillståndet (sekundär HLH) kallas ibland infektionsassocierat (alternativt virusassocierat) hemofagocytiskt syndrom (IAHS eller VAHS) och syftar på en makrofagaktivering som utvecklas sekundärt till en kraftig immunologisk aktivering, t ex en svår infektion [6, 7]. Detta tillstånd kan också uppstå i anslutning till maligniteter (malignitetsassocierat hemofagocytiskt syndrom, MAHS) och långvarig intravenös nutrition med lipider (fat overload syndrome) [7].

Diagnostiska kriterier har utvecklats

Uppenbarligen har diagnostiken av FHL varit svår. För vår del underlätta-

FAKTARUTA 2

Diagnostiska kriterier för hemofagocyterande lymfohistiocytos [6]

- Feber
- Splenomegali
- Cytopeni (i minst två linjer; Hb < 90 g/l, trombocyter < $100 \times 10^9/l$, neutrofila < $1,0 \times 10^9/l$)
- Hypertriglyceridemi ($\geq 2,0$ mmol/l) och/eller hypofibrinogenemi ($\leq 1,5$ g/l)
- Hemofagocytos (i t ex benmärg, mjälte, lever, lymfkörtlar)

Observera att alla symtom inte alltid ses. Det kan därför ibland vara nödvändigt att påbörja behandling vid stark klinisk misstanke om sjukdomen, trots att alla kriterier inte är uppfyllda. Särskilt svårt kan det vara att påvisa hemofagocytos i benmärg. Förnyad provtagning alternativt undersökning av annat organ kan då övervägas.

Följande fynd ger ökat stöd för diagnosen:

- nedsatt NK-cellsaktivitet
- histologisk leverbild som liknar den vid kronisk akut hepatit
- pleiocytos i likvor (mononukleära celler)

des den av att vår första patient var familjens andra sjuka barn, där det äldsta barnet diagnostiserats på ett grannsjukhus. För att underlätta diagnostiken, och samtidigt förenkla den internationella vetenskapliga kommunikationen, utvecklades ett förslag till diagnostiska

Figur 1. Vid FHL kan det i levern uppstå en, ibland omfattande, infiltration av framför allt lymfocyter men även makrofager i portafälten. Ibland är dessa makrofager hemofagocyterande, men detta fenomen kan vara lättare att påvisa i mjälten, även om provtagning från mjälten samtidigt är mer riskfylld (se Figur 4 i Fadeels och medarbetares artikel i detta nummer av Läkartidningen).

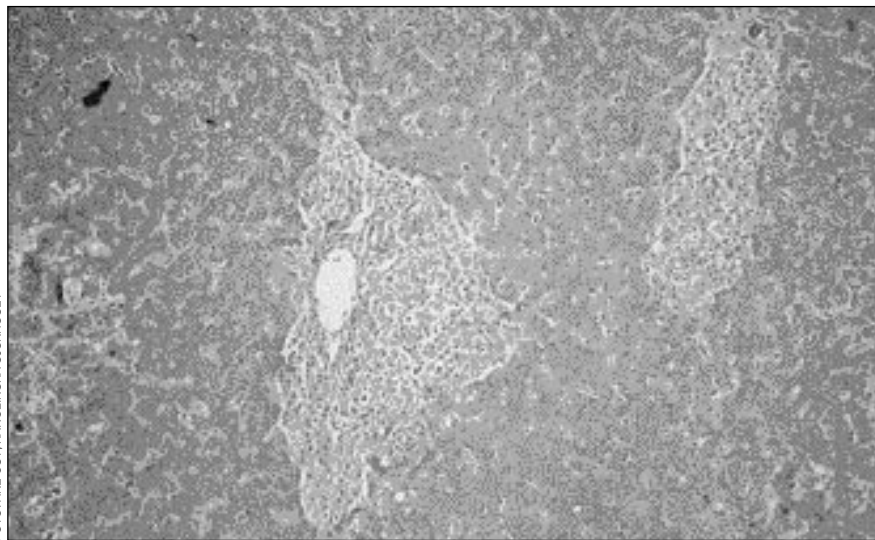


FOTO: ÅKE ÖST, KAROLINSKA SJUKHuset

kriterier, baserat på svenska erfarenheter. Efter några smärre modifieringar antogs förslaget (Faktaruta 2) av internationella »The Histiocyte Society» (Faktaruta 3), och dessa diagnostiska kriterier är nu de som används internationellt [6].

Sjukdomen FHL kan likna många andra tillstånd. Viktiga differentialdiagnoser är långdragna viroser (t ex Epstein-Barr-virus, EBV, och cytomegalovirus, CMV), hepatit (histologiskt liknar leverbildnen kronisk aktiv hepatit) (Figur 1), encefalit, aplastisk anemi och kollagenoser (t ex systemisk juvenil reumatoid artrit) men även neurometabola sjukdomar och cerebrala degenerativa sjukdomar [8, 9] (Figur 2, jämför även Figur 4 i Fadeels och medarbetares artikel i detta nummer av Läkartidningen).

Vissa barn insjuknar redan intrauterint, vilket kan ge upphov till såväl intrauterin fosterdöd som perinatale diagnostiska problem.

Mer ovanliga differentialdiagnoser är X-bundet lymfoproliferativt syndrom (XLP), Chediak-Higashis sjukdom och den visceral formen av Langerhanscellshistiocytos (enligt tidigare nomenklatur Letterer-Siwe sjukdom). Det kan även vara svårt att differentiera mellan FHL och sekundära makrofa-

Figur 2. Inflammatoriska celler i CNS kan aktiveras vid FHL med risk för omfattande skador. Detta kan begränsas till en hjärnhinnetvättning men kan också ge upphov till allt från kramper och kranialnervspareser till hemipares, psykomotorisk retardation, hjärnödem och död. Här visas ett tvärsnitt från storhjärnan hos en gosse med avancerad FHL i CNS. Det finns stora områden med vävnadsdestruktion, till exempel vid den svarta pilen.

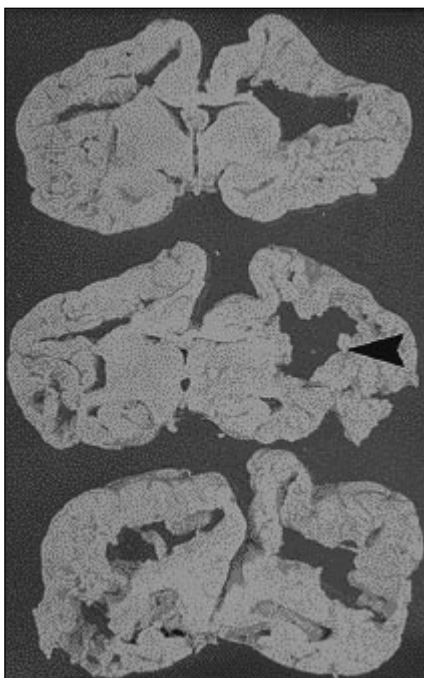


FOTO: INGER NENNESMO, HUDDINGE SJUKHUS

gaktiverade syndrom (IAHS/VAHS) [6, 7].

Läkemedelsinducerad regress före benmärgstransplantation

Efter att en rad olika behandlingar prövats, gavs på försök cytotostatikapreparatet teniposid (VM-26, Vumon), ett podofyllotoxinderivat besläktat med etoposid (VP-16, Vepesid), i kombination med kortison, vilket gav en dramatisk förbättring [10]. »We were ready to bury her but she stood up like a rose», beskrev en finsk kollega senare effekten. Flertalet barn nådde en partiell remission, men dessvärre visade det sig att sjukdomen kom tillbaka när behandlingen avslutades. Sex av de sju barnen överlevde visserligen mer än sex månader men endast tre barn levde mer än ett år. Det blev alltmer uppenbart att det fordrades något ytterligare för att bota barnen.

I Paris hade man liknande erfarenheter och på Hôpital Necker gjordes, under ledning av Alain Fischer, en allogen benmärgstransplantation med lyckat resultat [2, 11]. De två av våra ursprungliga patienter som hade lämpliga donatorer genomgick också benmärgstransplantation och är nu botade.

Sjukdomen är vanligen mycket aggressiv och det var svårt både att få drabbade barn i remission och att bibehålla remission under tiden en benmärgsdonator eftersöktes, men även att genomföra benmärgstransplantation. Flertalet barn dog. Vid ett möte i San Francisco 1993 beslutades att, som en förlängning av arbetet med de diagnostiska kriterierna, utveckla terapeutiska riktlinjer vilka efter intensivt internationellt samarbete färdigställdes året därpå [13]. Detta behandlingsprotokoll (HLH-94) baseras på en kombination av etoposid (VP-16), kortison och cyklosporin A [12], i syfte att dämpa de aktiverade T-lymfocyterna, allt avslutat med allogen benmärgstransplantation inkluderande även etoposid i konditioneringen [13]. Protokollerna är i första hand avsett för FHL men används också med framgång vid t ex livshotande EBV-VAHS [14]. Behandlingen och den internationella uppföljningen koordineras från Stockholm.

Resultatet har överträffat förväntningarna. Protokollerna har accepterats internationellt, och det finns nu data inrapporterade för närmare 300 barn från över 20 länder på alla kontinenter. I detta blandade material är överlevnaden vid FHL ca 50 procent, och vid vissa centra än bättre [15], vilket i jämförelse med 0 procent i början av 80-talet får betraktas som en stor framgång. Vi har också informerats om ett barn som fått denna cytotostatikabehandling intrauterint (vecka 26 respektive 29), varvid

FAKTARUTA 3

The Histiocyte Society och patientföreningar

- The Histiocyte Society, bildad 1985, är en aktiv och välfungerande internationell organisation, med säte i USA, som samlar läkare och forskare som är intresserade av histiocytära sjukdomar.

- Det finns också en aktiv associerad internationell föräldra- och patientförening: The Histiocytosis Association of America (an international partnership in search of a cure).

- I Sverige ges stöd till patienter och forskning genom de regionala barncancerföreningarna och Barncancerfonden (<http://www.barncancerfonden.se>). Det finns även en föräldraförening för föräldrar till barn med histiocytos.

sjukdomen gick i partiell regress. Där efter förlöstes barnet med kejsarsnitt i vecka 32 och genomgick senare benmärgstransplantation.

Den immunologiska bakgrunden klarnar alltmer

De drabbade barnen hade en brokig symtombild, men vad som orsakade dessa symtom var till en början oklart. Tidiga studier, gjorda i samarbete med professor Peter Nilsson-Ehle vid kliniskt kemiska laboratoriet i Lund, kunde visa att det märkliga lipidmönstret med massiv hypertriglyceridemi (inte sällan >5 mmol/l) i kombination med låga värden för HDL-kolesterol och HDL-triglycerider, sena metaboliter i lipidmetabolismen, kunde förklaras av extremt låg aktivitet av det lipolytiska enzymet lipoproteinlipas [16].

Detta var särskilt intressant eftersom låg aktivitet av lipoproteinlipas kan orsakas av inflammatoriska cytokiner [16]. Dit hör interleukin(IL)-1, IL-2, IL-6, tumor necrosis factor(TNF)- α och interferon- γ , vilka samtliga produceras av makrofager och lymfocyter, som båda finns i överskott vid FHL. Ytterligare studier visade att den symtombild och många av de laboratoriefynd man kan iaktta vid FHL kan förklaras av ett kraftigt cytokinpåslag – en hypercytokinemi [17].

Nästa fråga blev: Vad orsakar denna hypercytokinemi? Var den bakomliggande orsaken en dysreglering av dessa cytokiner? Eller fanns det en annan förklaring till de sjuka barnens ackumulering av lymfocyter och makrofager? Vi spekulerade kring en defekt »broms» i immunsystemet och kring att vissa immunologiska stimuli, t ex virusinfektioner, kunde utlösa skov av sjukdomen hos genetiskt predisponerade individer. Den obesvarade frågan var hur sjukdo-

men skulle förklaras på molekylär nivå.

I mitten av 90-talet kom en misstanke att växa sig allt starkare. Det började med ett »misslyckat» försök. I avsikt att komplettera tidigare cytokinstudier analyserades serumnivåerna av IL-1-familjen vid FHL, och till vår förvåning fann vi låga nivåer av inflammatoriska cytokiner (IL-1 α resp IL-1 β) men höga nivåer av antagonisten (IL-1-receptor-antagonist) [18]. Teoretiskt skulle detta möjligen kunna förklaras av en nedsatt funktion hos IL-1 β converting enzyme (ICE), som klyver en inaktiv IL-1 β -prekursor till aktivt IL-1 β . Av särskilt intresse var att ICE har betydelse vid programmerad celledöd (apoptos) – kanske kunde det finnas ett samband. Detta pockade på vidare utforskning, och kontakt etablerades med professor Sten Orrenius på Institutet för miljömedicin (IMM), Karolinska institutet, svensk nestor inom apoptosforskning [19].

Genetisk förklaring

Kopplingsanalys som gjordes av forskargrupper i Frankrike och England kunde tidigt förra året visa att FHL är en genetiskt heterogen sjukdom med koppling till kromosom 9 (9q21.3–22), kromosom 10 (10q21–22) och minst ett annat hittills oidentifierat lokus. Helt nyligen, i samarbete med forskare i Frankrike och USA, visades att åtta barn med FHL hade en genetisk defekt i perforeringen på kromosom 10 (10q21–22) [20]. (En mer detaljerad redogörelse för sambandet mellan perforeringen och regleringen av apoptos hos dessa patienter ges i Fadeels och medarbetares artikel i detta nummer av Läkartidningen.) Fortsatt forskning inriktar sig nu bland annat på att finna dessa andra gener och motsvarande biologiska mekanismer, som vi antar också har med apoptosregleringen att göra.

FHL är ju än så länge en kriteriediagnos, men i framtiden kommer det att bli möjligt med direkt DNA-diagnostik vid vissa mer vanligt förekommande mutationer och screening för familjära mutationer. Denna kunskap kommer att ge möjlighet till både förbättrad diagnostik för enskilda patienter, vilket har betydelse vid ställningstagande till bencmrgstransplantation, och fosterdiagnostik för drabbade familjer.

Det senaste decenniet har således in- neburit att ytterligare en sjukdom fått sin förklaring, den tidigare undantags- löst dödliga sjukdomen FHL. Vägen dit har varit ett fruktbart forskningssamar- bete mellan kliniker och prekliniska forskare (»translational research»), vil- ket i det aktuella fallet omfattat allt från lipidmetabolism via cytokinreglering till apoptosforskning och genetiska stu- dies. Orsaken till FHL visade sig till slut vara en defekt programmerad celledöd.

Samtidigt som detta är ett framsteg i kli- nisk pediatrik och immunologisk forskning är det också ett genombrott i apoptosforskningen.

Referenser

1. Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 1983; 140: 221.
2. Henter JI, Arico M, Elinder G, Imashuku S, Janka G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (primary HLH). *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 417-33.
3. Henter JI, Söder O, Öst Å, Elinder G. Incidence and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 428-35.
4. Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES, Wiess LM, Arico M et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 157-66.
5. Egeler RM, D'Angio GJ. Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 1995; 127(1): 1-11.
6. Henter JI, Elinder G, Öst Å, and the FHL Study Group of the Histiocyte Society. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 1991; 18: 29-33.
7. Janka G, Elinder G, Imashuku S, Schneider M, Henter JI. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes: Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 435-44.
8. Henter JI, Elinder G. Cerebromeningeal hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Lancet* 1992; 1: 104-7.
9. Henter JI, Nennesmo I. Neuropathological findings and neurological symptoms in 23 children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr* 1997; 130: 358-65.
10. Henter JI, Elinder G, Finkel Y, Söder O. Successful induction with chemotherapy including teniposide in familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis. *Lancet* 1986; 2: 1402.
11. Jandolo N, de Graeff-Meeder ER, Cavazzana-Calvo M, Haddad E, Le Deist F, Benkerrou M et al. Treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with bone marrow transplantation from HLA genetically nonidentical donors. *Blood* 1997; 90: 4743-8.
12. Stephan JL, Donadieu J, Le Deist F, Blanche S, Griscelli C, Fischer A. Treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins, steroids, and cyclosporin A. *Blood* 1993; 82: 2319-23.
13. Henter JI, Arico M, Egeler M, Elinder G, Filipovich A, Favara B et al. HLH-94: A treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28: 342-7.
14. Imashuku S, Hibi S, Ohara T, Iwai A, Sako M, Kato M et al. Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. *Blood* 1999; 93: 1869-74.
15. Durken M, Horstmann M, Bieling P, Erttmann R, Kabisch H, Loliger C et al. Improved outcome in hemophagocytic lymphohistiocytosis after bone marrow transplantation from related and unrelated donors: a single-centre experience of 12 patients. *Br J Haematol* 1999; 106: 1052-8.
16. Henter JI, Carlson LA, Nilsson-Ehle P, Söder O, Elinder G. Lipoprotein alterations and plasma lipoprotein lipase reduction in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand*, 1991; 80: 675-81.

17. Henter JI, Söder O, Hansson M, Elinder G, Andersson B, Andersson U. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1991; 78: 2918-22.
18. Henter JI, Andersson B, Elinder G, Jakobson Å, Lübeck PO, Söder O. Elevated circulating IL-1 receptor antagonist but not IL-1 agonists in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27: 21-5.
19. Fadeel B, Orrenius S, Henter JI. Induction of apoptosis and caspase activation in cells obtained from familial hemophagocytic lymphohistiocytosis patients. *Br J Haematol* 1999; 106: 406-15.
20. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, Bhawan S, Certain S, Mathew PA et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999; 286: 1957-9.

Summary

Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, treatment and pathophysiological mechanisms

Jan-Inge Henter, AnnaCarin Samuelsson, Kim Ericson, Sofie Nilsson-Ardnor, Göran Elinder, Bengt Fadeel

Läkartidningen 2000; 97: 1405-8.

Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) is an invariably fatal disease typically seen in infancy and early childhood, with a median survival without therapy of two months. It is characterized by prolonged fever, hepatosplenomegaly, cytopenia, and deficient NK-cell activity and T-cell cytotoxic capacity. Severe neurological symptoms as well as coagulation disorders and abnormalities in liver function and lipid status may also develop. Since the mid 1980's there has been a remarkable increase in our understanding of this disease. In a large-scale international collaborative effort mediated through the Histiocyte Society, diagnostic criteria and an international treatment protocol (HLH-94) based on immunochemotherapy and BMT have been developed. A large proportion of affected children can now be cured and, moreover, successful chemotherapy in utero of FHL has been achieved. It has been shown that the symptoms and signs are mediated through a pronounced hypercytokinemia. Previous suggestions that FHL may be caused by a deficiency in apoptosis were recently confirmed when perforin gene defects were described, which may well explain the disastrous lymphohistiocytic accumulation and subsequent T-cell activation.

Correspondence: Jan-Inge Henter, Department of Pediatrics, Karolinska sjukhuset, SE-171 76 Stockholm, Sweden.

E-mail: jan-inge.henter@kbh.ki.se

Se även artiklarna på sidorna 1389 och 1395 i detta nummer.