

Gåtfulla sjukdomar hos barn

# Frågor återstår trots stora framsteg i forskningen kring LCH och HLH

Langerhans' cellhistiocyto (LCH) och hemofagocyterande lymfocyt (HLH), vilka tillhör sjukdomsgruppen histiocyto, drabbar främst barn i förskoleåldern. Mekanismerna bakom sjukdomarna är i stora delar oklara, och de är svåra att behandla. Dock har ett behandlingsprotokoll, som följs upp och koordineras internationellt vid Astrid Lindgrens barnsjukhus i Stockholm, möjliggjort förbättring av behandlingen. Över huvud taget är kunskaps- och erfarenhetsutbyte mellan kolleger från olika länder av stor betydelse när det gäller dessa ovanliga sjukdomar.

**BENGT FADEEL**

leg läkare, docent, enheten för molekylär toxikologi, Institutet för miljömedicin, Karolinska institutet

**HELENA TROTTESTAM**

leg läkare, barncancerforskningsenheten, Astrid Lindgrens barnsjukhus

**MARTINA LÖFSTEDT**

datamanager, barncancerforskningsenheten, Astrid Lindgrens barnsjukhus

**DÉSIRÉE GAVHED**

med dr, barncancerforskningsenheten, Astrid Lindgrens barnsjukhus

**JAN-INGE HENTER**

professor, överläkare, barncancerforskningsenheten, Astrid Lindgrens barnsjukhus; samtliga i Stockholm  
*jan.inge.henter@kbh.ki.se*

|| Histiocyto är inte en utan flera sjukdomar. Dessa karakteriseras av en ansamling och proliferation av vad som förr kallades histiocyter, men som numera benämns dels dendritiska celler, vars främsta uppgift är att presentera antigenen, dels makrofager, huvudsakligen antigenprocessande celler [1, 2].

**LCH och HLH – histiocyto sjukdomar**

Den vanligaste sjukdomen i den förstnämnda kategorin är Langerhans' cellhistiocyto (LCH), som omfattar de tillstånd som tidigare benämndes eosinofilt granulom, Hand-Schüller-Christians sjukdom och Letterer-Siwe's sjukdom och som därefter fick den gemensamma, men kryptiska, beteckningen »histiocyto-sis X« [3].

Bland de makrofagrelaterade sjukdomarna är hemofagocyterande lymfocyt (HLH) vanligast förekommande. HLH kan vara primär och yttrar sig då som en autosomalt recessiv, dödlig sjukdom som drabbar främst barn under de första levnadsåren. Sekundär HLH syftar på den makrofagaktivering som utvecklas sekundärt till en kraftig immunologisk aktivering, t ex en svår infektion, och kan också vara dödlig men är ibland ett övergående tillstånd.

**Svårbehandlade sjukdomar**

LCH och HLH är ovanliga och ibland svårbehandlade sjukdomar, och utbyte av kunskap och erfarenheter mellan kolleger i olika länder är därför av stor betydelse, liksom internationella behandlingsstudier, vilket sker inom ramen för the Histiocyte Society.

Barn som drabbas av HLH insjuknar med hög feber, uttalad cytopeni och hepatosplenomegali samt i många fall även neurologiska symtom. Hemofagocyto, varvid makrofager slukar framför allt röda blodkroppar, ses ofta i benmärg eller mjälte. Till den kliniska bilden hör även en nedsatt NK(natural killer)-cellsaktivitet och cytotoxisk T-cellsfunktion trots ett normalt antal av dessa celler. Obehandlad leder sjukdomen undantagslöst till döden [2].

**Protokoll möjliggör bättre behandling**

Under de senaste tio åren har emellertid ett framgångsrikt behandlingsprotokoll utarbetats. Detta protokoll baseras på en kombination av immunmodulerande terapi (cyklosporin A, kortison) och cytostatika (etoposid) samt allogen benmärgstransplantation och har lett till att närmare vartannat barn idag kan räddas [4].

Behandlingen och den internationella uppföljningen koordineras från Astrid Lindgrens barnsjukhus i Stockholm, och ovanstående studier resulterade nyligen i ett arbete som belönades med Barncancerfondens jubileumspris för bästa vetenskapliga publikation under de gångna 20 åren (se [www.barncancerfonden.se](http://www.barncancerfonden.se)).

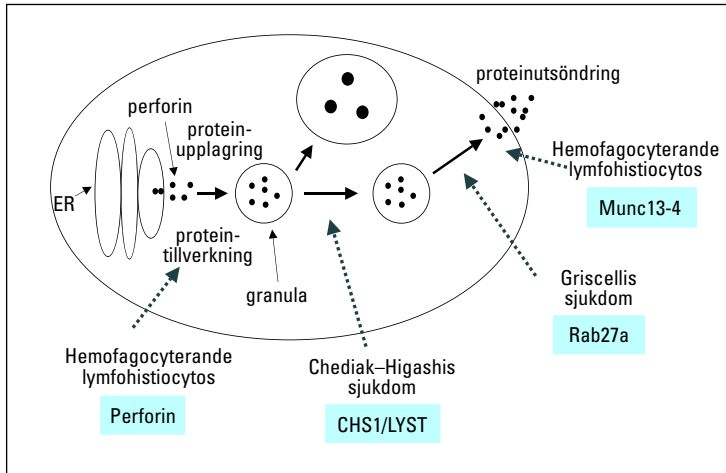
Behandlingsprotokollet för HLH utgör dessutom ett av de mest påtagliga exemplen på den typ av gemensamma ansträngningar som idag görs inom det internationella histiocyto-samfundet.

**Oklar sjukdomsmekanism vid LCH**

LCH karakteriseras av en ansamling av langerhanska dendritiska celler i destruerande granulomatösa härdar i olika organ, såsom skelett, hud, lungor, benmärg, och centrala nervsystemet.

Prognosen avseende överlevnad är utomordentligt god i de fall då endast ett organ (vanligen hud eller skelett) är en-

streamer



**Figur 1.** Hos cytotoxiska T-celler och NK-celler upplagras den porbildande molekylerna perforin i granula inuti cellen. När dessa celler kommer i kontakt med t ex virusinfekterade eller maligna celler frisätts perforin tillsammans med andra komponenter i granula, med apoptos av målcellen som följd. Vid HLH förekommer dels mutationer i perforingenen, dels mutationer i genen som kodar för Munc13-4, ett protein som behövs för exocytos av perforin. Även vid Chediak-Higashis sjukdom och Griscellis sjukdom ses en defekt NK-cellsaktivitet, vilket kan härledas till rubbningar i upplagringen av perforin i granula respektive frisättningen av granula från NK-cellen.

gagerat. Hos barn med mer än ett afficerat organ är emellertid den förväntade treårsöverlevnaden omkring 80 procent, och om minst ett »riskorgan« (lever, mjälte, blodbildande organ eller lungor) är involverat och patienten dessutom inte svarar på initial behandling med kortison och cytostatika (vinblastin och 6-merkaptopurin) är treårsöverlevnaden mindre än 20 procent. Vår forskargrupp har nyligen rapporterat om framgångsrik behandling med anti-TNF- $\alpha$  (etanercept) av ett barn med svår LCH [5].

Vid en konferens i Stockholm nyli-

gen (20:e internationella konferensen om histiocytosjukdomar, med deltagare från omkring 20 länder) fördes intensiva diskussioner kring patogenesen och behandlingen av LCH, vars bakomliggande orsak ännu återstår att klarläggas.

Den positiva effekten av anti-TNF- $\alpha$ -behandling stödjer tanken att LCH är en reaktiv, inflammatorisk sjukdom, men detta är ingalunda en åsikt som delas av alla histiocytosforskare [6].

En del menar att LCH snarare är att likna vid en malignitet; det faktum att

man har funnit en klonal expansion av langerhanska celler i lesioner från dessa patienter anses tala för en neoplastisk process. Under konferensen rapporterades dessutom om ett abnormt uttryck av hTERT, den katalyserande delen av enzymet telomeras, hos dendritiska celler från LCH-patienter. Enzymet telomeras upprätthåller telomerernas skyddande strukturer på kromosomändarna ungefär på samma sätt som hylsorna på ändarna av ett skosnöre förhindrar att skosnöret fransar sig. Telomererna förkortas normalt sett vid varje celldelning, och när

förkortningen har nått en kritisk punkt upphör cellerna att dela sig och dör genom apoptos.

Sedan tidigare är det känt att hTERT kan bidra till att stoppa cellens åldrande och därmed skapa förutsättningar för malignitetsutveckling. Ingen forskargrupp har dock hittills lyckats etablera en kontinuerlig, dvs autonom, cellinje av lesionella langerhanska celler. En ökad förståelse av patogenesen vid LCH utgör således en av de största utmaningarna inom dagens histiocytosforskning, och förhoppningen är att fortsatta studier på sikt ska leda till en förbättrad behandling av de svårast sjuka patienterna.

### Ubåtar – en förklaringsmodell

Sjukdomsmekanismen vid HLH innefattar nedsatt NK-cellsaktivitet. Professor Klas Kärre, Karolinska institutet, har studerat hur NK-celler, dvs kroppens egna mördarceller, känner igen infekterade eller maligna målceller, något som han gärna illustrerar med följande anekdot (som även lär oss en hel del om kreativitetens innersta väsen).

På 1980-talet försökte försvarsmakten lära det svenska folket hur man känner igen främmande, kärnvapenförande ubåtar som av en eller annan anledning letat sig in i svenska farvatten. Samtidigt satt den unge Klas Kärre på sin kammare och skrev på en avhandling om NK-celler. Han slogs då av tanken att det vore lättare att beskriva vilka celler som inte känns igen av NK-celler än att försöka räkna upp alla de egenskaper som de känsliga målcellerna besitter, på samma sätt som det är enklare för allmänheten att känna igen en enda svensk ubåtsmodell snarare än hundratals olika inkräktare.

Därigenom uppstod den förklaringsmodell som bland immunologer benämns »missing self«-hypotesen [7]. I korthet går denna teori ut på att NK-celler, till skillnad från T-celler, känner igen avsaknaden av kroppsegna strukturer (»self«) snarare än förekomsten av kroppsfrämmande strukturer (»non-self«) hos en målcell (t ex en virusinfekterad cell). Detta är i högsta grad relevant för förståelsen av HLH, eftersom

patienter med denna sjukdom har kraftigt nedsatt NK-cellsaktivitet.

### Nedärvda mutationer har påvisats

Saker och ting föll således på plats när forskare nyligen påvisade nedärvda mutationer hos HLH-patienter i gener (perforin och Munc1 3-4) som kodar för NK-cellsspecifika proteiner (Figur 1). Perforin är en porbildande molekyl som frisätts från NK-celler genom exocytos och är nödvändig för induktion av programmerad celldöd (apoptos) hos målcellen. Munc1 3-4 är ett protein som behövs för normal exocytos av perforin. Avsaknad av någon av dessa molekyler leder således till en defekt i kroppens immunförsvaret [1].

Något som tydligt framkom under konferensen var emellertid att vissa HLH-patienter saknar mutationer i både perforin- och Munc1 3-4-genen, vilket innebär att det bör finnas ytterligare minst en gendefekt som ger upphov till HLH. Det mest troliga är att denna/dessa hittills okända mutation(er) också påverkar NK-cellsfunktionen och förmågan att inducera apoptos. Fortsatt forskning kring denna ovanliga sjukdom kan i bästa fall leda till en djupare förståelse av de grundläggande cellulära mekanismer som reglerar kroppens immunförsvaret.

### Vancouver nästa höst

Stora framsteg har gjorts sedan den första histiocytoskonferensen i Philadelphia för tjugo år sedan, avseende både grundläggande biologiska principer och behandling, även om många frågor ännu återstår att besvara. Nästa histiocytoskonferens anordnas i september 2005 i Vancouver och sammanfaller då med den årliga internationella barnonkologikonferensen (för mer information, se [www.histio.org](http://www.histio.org) och [www.siop.nl](http://www.siop.nl)). Vi vill varmt rekommendera de kolleger som hyser ett intresse för barnonkologi och hematologi, särskilt histiocytosjukdomar, att besöka dessa konferenser.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

### Referenser

1. Fadeel B, Henter JI, Orrenius S. Lagom är bäst även när det gäller apoptos. Brist på apoptos orsak till familjär hemofagocyterande lymfohistiocytos. *Läkartidningen* 2000;97:1395-402.
2. Henter JI, Samuelsson AC, Ericson K, Nilsson-Ardnor S, Elinder G, Fadeel B. Familjär hemofagocyterande lymfohistiocytos. Från dödligt sjuka barn till bot och immunologiskt genombrott. *Läkartidningen* 2000;97:1405-8.
3. Coppes-Zantinga A, Egeler RM. The Langerhans cell histiocytosis X files revealed. *Br J Haematol* 2002;116:3-9.
4. Henter JI, Samuelsson AC, Arico M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immuno-chemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100:2367-73.
5. Henter JI, Karlén J, Bernstrand C, Calming U, Andersson U, Fadeel B. Successful treatment of Langerhans cell histiocytosis with etanercept. *N Engl J Med* 2001;345:1577-8.
6. Fadeel B, Henter JI. Langerhans cell histiocytosis: neoplasia or unbridled inflammation? *Trends Immunol* 2003;24:409-10.
7. Kärre K. NK cells, MHC class I molecules and the missing self. *Scand J Immunol* 2002;55:221-8.