

Langerhans' cellhistiocytos: nytt ljus över patogenesen

75 år sedan Sture Siwes klassiska arbete om »systemisk retikuloendotelios«



BENGT FADEEL, docent, leg läkare, enheten för biokemisk toxicologi, Institutet för miljömedicin, Karolinska institutet, Stockholm bengt.fadeel@ki.se

SELMA OLSSON, ST-läkare

ÅKE JAKOBSON, docent, överläkare; de båda sistnämnda barn-cancerforskningsenheten, institutionen för kvinnor och barns hälsa, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Stockholm

LARS HJORTH, med dr, överläkare, Barn- och ungdomssjukhu-

set, Universitetssjukhuset, Lund

GUSTAF ÖSTERLUNDH, överläkare, Barncancercentrum, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg

JAN-INGE HENTER, professor, överläkare, barncancerforskningsenheten, institutionen för kvinnor och barns hälsa, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Stockholm; samtliga författare representerar Svenska histiocytosgruppen

Paul Langerhans publicerade för snart 140 år sedan, som 21-årig medicinstudent under handledning av professor Rudolf Virchow i Berlin, ett arbete i vilket han beskrev förekomsten av dendritiska celler i huden [1]. Han antog från början att dessa celler var en del av nervsystemet men insåg senare att detta var en feltolkning. I dag vet vi att dessa celler härstammar från benmärgen och utgör en viktig del av kroppens immunförsvar. Cellerna kallas numera för langerhanska dendritiska celler, och den ovanliga sjukdom där dessa celler har befunnits ha en central roll benämns Langerhans' cellhistiocytos (LCH).

I denna artikel vill vi redogöra för den historiska bakgrunden till beskrivningen av sjukdomen och ge en uppdaterad syn på diagnos och kliniska symtom samt behandling av dessa patienter. Slutligen avser vi att uppmärksamma Läkartidningens läsare på forskning under senare tid, delvis med svenska förtecken, som kastar nytt ljus över den bakomliggande patogenesen.

Klassificering och historisk bakgrund

Histiocytossjukdomar karakteriseras av en ansamling och/eller proliferation av vad som förr kallades histiocyter, men numera benämns dels dendritiska celler, dels makrofager. Dessa tillstånd kan delas in i tre huvudgrupper:

- grupp I som omfattar Langerhans' cellhistiocytos (LCH)
- grupp II som främst inkluderar familjär hemofagocyterande lymfocytos (HLH) och virusassocierad HLH
- grupp III som består av de mycket sällsynta maligna histiocytossjukdomarna.

Vår forskargrupp har tidigare rapporterat om HLH i Läkartidningen [2, 3], och vi avser med denna översiktsartikel fokusera på LCH, en ovanlig sjukdom som genomlevt en »identitets-kris« under många decennier [4] men vars etiologi nu börjar klarna, delvis tack vare svenska forskningsinsatser [5]. Sjukdomen torde dessutom ha ett särskilt intresse för den svenska läkarkåren emedan en av de allra första fallbeskrivningarna i den vetenskapliga litteraturen rapporterades för 75 år sedan av Sture Siwe, verksam vid Lunds universitet.

»... LCH har fått sitt namn efter Paul Langerhans, en medicine studerande som själv aldrig beskrev sjukdomen.«

Hand-Schüller-Christians sjukdom är den tidigare benämningen på en variant av LCH, som karakteriseras av en triad av exoftalmus, diabetes insipidus och skelettleSIONER och som beskrevs strax före och efter det förra sekelskiftet av tre kolleger verksamma i USA (Alfred Hand, Henry Christian) respektive Österrike (Arthur Schüller). Dessutom publicerade Thomas Kay ett liknande fall, men detta arbete glömdes bort då man så småningom införde benämningen Hand-Schüller-Christians sjukdom [6].

Hand tolkade symtomen hos den 3-åriga pojke som han rapporterade om i sitt första arbete som tuberkulos, men insåg ett decennium senare, då han lyssnade till Kays föreläsning om ett liknande patientfall, att han förmodligen haft fel. Så småningom kom han fram till slutsatsen att den ursprungliga diagnosen varit felaktig [7] och att den sjukdomsbild som han beskrivit på 1890-talet snarare hade likheter med de fall som senare rapporterades oberoende av varandra av Christian och Schüller [8, 9].

Det första kända fallet av det tillstånd som senare kom att benämnas Hand-Schüller-Christians sjukdom rapporterades emellertid redan 1865 av Thomas Smith, som beskrev en 4-årig pojke med erytematösa utslag och ett flertal lytiska lesioner i kalotten [10].

Letterer-Siwes sjukdom är den ursprungliga benämningen på en aggressiv systemsjukdom, som ses hos barn och som kännetecknas av en ansamling av histiocyter i ett flertal olika organ. Sjukdomen beskrevs först av tysken Erich Letterer i ett

SAMMANFATTAT

Langerhans' cellhistiocytos (LCH) benämndes tidigare histiocytosis X, vilket i sin tur var ett samlingsnamn för diagnoserna eosinofilt granulom, Hand-Schüller-Christians sjukdom och Letterer-Siwes sjukdom.

Sjukdomen kännetecknas av granulom av langerhanska dendritiska celler och andra immunceller i skelett och/eller hud/hörselgång, lungor, lever/mjälte och lymfkörtlar samt även andra organ såsom centrala nervsystemet.

LCH förekommer dels i en

lindrig och ibland rent av självläkande form som begränsas till enstaka organ, dels som en svårare multiorgan-sjukdom med i vissa fall dödlig utgång.

Den bakomliggande patogenesen har länge varit oklar, men senare tids forskning stödjer tanken att LCH orsakas av en obalans i kroppens immunförsvar, inklusive ökad produktion av interleukin-17A, och att denna obalans avspeglar en reaktiv (infektiös) sjukdom snarare än en malign process.

rent patologiskt perspektiv [11], och nio år senare (1933) rapporterade Sture Siwe om ett liknande fall, men i ett kliniskt perspektiv (Fakta 1). Siwe drog slutsatsen att detta tillstånd, liksom det fall som Letterer beskriver i sitt arbete på 1920-talet, var en manifestation av »systemisk retikuloendotelios« [12].

Letterer–Siwes sjukdom infördes som begrepp för första gången 1936 av Abt och Denenholz [14], som i sin tur beskrev nio fall av sjukdomen, utifrån den definition som Siwe publicerat, varav ett eget fall. Arvid Wallgren, som var chef för Karolinska sjukhusets barnklinik från det att sjukhuset öppnades och fram till 1956, var emellertid den förste som mot bakgrund av egna och rapporterade fall föreslog att Hand–Schüller–Christians sjukdom och Letterer–Siwes sjukdom var olika former av samma patologiska rubbning [15].

Eosinofilt granulom är den tidigare benämningen på en variant av LCH som endast engagerar ett organ, och sjukdomen beskrevs för första gången 1940 av två oberoende forskargrupper [6]. Sidney Farber noterade ett år senare att de tre olika sjukdomstillstånden (Letterer–Siwe, Hand–Schüller–Christian och eosinofilt granulom) alla föreföll vara orsakade av samma patologiska process (»all conditions represent variations in degree, stage of involvement and localization of the same basic disease process«) [16]. Lichtenstein publicerade 1953 ett arbete i vilket han föreslog att de olika diagnoserna borde grupperas under ett och samma namn, nämligen histiocytosis X [17].

Tjugo år senare (1973) presenterade Christian Nezelof och medarbetare för första gången hypotesen att histiocytosis X orsakades av en ansamling av de langerhanska dendritiska cellerna [18], som man nu kunde detektera genom att i elektronmikroskop visualisera »Langerhans bodies« eller Birbeck's granula.

Ytterligare 10 år senare föreslog en grupp vid University of Minnesota att sjukdomen i stället borde kallas Langerhans' cellhistiocytos för att markera att de tillstånd som tidigare benämndes histiocytosis X samtliga kännetecknades av »a reactive, non-neoplastic proliferation of the Langerhans cells« [19].

Sammanfattningsvis kan vi konstatera att LCH har fått sitt namn efter Paul Langerhans, en medicine studerande som själv aldrig beskrev sjukdomen.

Klinik: diagnos, incidens, symptom

LCH förekommer dels med engagemang av endast ett organ – »single-system disease« – oftast skelettet eller huden, dels som en multiorgansjukdom – »multi-system disease« – som alltså omfattar två eller fler organ [20, 21]. Multiorgansjukdomen kan i sin tur indelas i de fall som engagerar »riskorgan« (dvs lever, mjälte, lungor, hematopoetiska organ) och sådana fall som engagerar andra organ [20, 22]. Många betraktar den form av pulmonell LCH som ses hos vuxna som en separat sjukdoms-entitet.

Diagnosen för alla former av LCH anses säkerställd om man kan påvisa Birbeck's granula och/eller CD1a-positiva langerhanska celler i lesioner/granulom från patienten (Figur 1) [20]. Påvisande av Birbeck's granula kräver tillgång till elektronmikroskop, så detta används sällan i klinisk praxis. För att få en uppfattning om sjukdomens utbredning ingår i utredningen, förutom biopsi, även analys av sänkingsreaktion (SR), hemoglobin/hematokrit, leukocyter, trombocyter, levervärden (inklusive albumin) och koagulationsprov (Fakta 2). Vidare bör lungröntgen och översiktströntgen av skelettet utföras på alla patienter liksom kontroll av urinosmolalitet för att påvisa eventuell diabetes insipidus.

Övrig diagnostik riktas beroende på den kliniska bilden med

FAKTA 1. Sture Siwe: mannen bakom syndromet

Sture Siwe (född 1897 i Karlskrona, död 1966 i Lund) erhöll 1916 en fil kand i teoretisk och praktisk filosofi, pedagogik och religionshistoria vid Lunds universitet, men sadlade om och erhöll sin läkarexamen vid samma universitet 1924. Två år senare disputerade han på en avhandling om bukspottkörteln. Siwe specialiserade sig därefter inom pediatrik, och han utnämndes 1936 till professor i pediatrik vid Lunds universitet.



Sture Siwe rapporterade ett av de första fallen.

År 1933 publicerade Siwe den första kliniska beskrivningen av den sjukdom som senare kom att bära hans namn: »Die Reticuloendotheliose – ein neues Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien« [12].

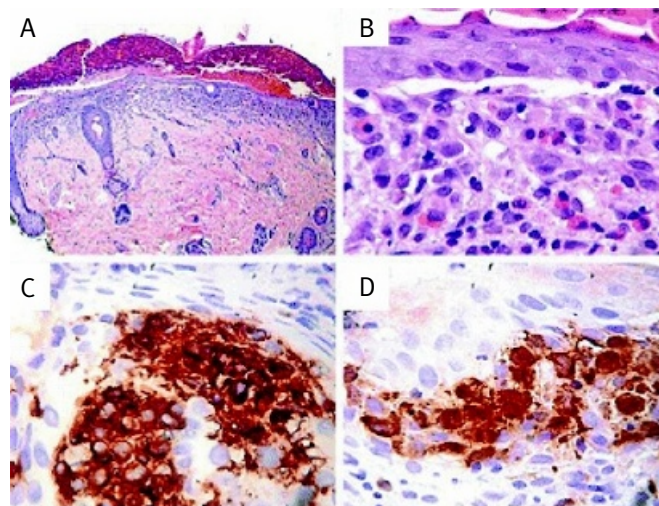
Siwe fann att sjukdomen karakteriserades av en påtaglig splenomegali, hepatomegali, lymfadenopati, avgränsade destrukturer i skelettet, blöd-

ningsbenägenhet och sekundär anemi samt generaliserad hyperplasi av mononukleära fagocyter tillhörande det retikuloendoteliala systemet (»Histiocyten«) i samtliga de organ som uppvisade förstoring samt även i skelettesionerna.

Erich Letterer, verksam vid universitetet i Würzburg, Tyskland, beskrev 9 år tidigare, i ett histopatologiskt perspektiv, ett liknande fall av akut fulminant sjukdom hos ett spädbarn, vilken tolkades som en proliferaion av det retikuloendoteliala systemet [11]. Något senare kom dessa båda beskrivningar att föras samman till en och samma sjukdoms-entitet, som således fick benämningen Letterer–Siwes sjukdom.

Siwe var även intresserad av beteendestörningar hos barn, men han var av den bestämda uppfattningen att barnpsykiatri inte borde vara en egen specialitet, utan hävdade i stället att varje barnläkare också skulle vara barnpsykiater [13].

Fotot publiceras med tillstånd av professor Lars Holmberg, Lunds universitet.



Figur 1. Hudbiopsi som visar typisk bild vid Langerhans' cellhistiocytos med ulceration i epidermis och infiltration av mononukleära celler (granulombildning) i dermis (A). Vid större förstoring ses karakteristiska langerhanska celler och eosinofila granulocyter (B). Immunhistokemisk färgning med antikroppar mot CD1a (C) respektive S-100-protein (D) bekräftar att cellerna som ansamlas i huden är dendritiska langerhanska celler och fastställde diagnosen hos detta barn. Publiceras med tillstånd från Massachusetts Medical Society [23].

FAKTA 2. Diagnostik, utredning och behandling av LCH

Diagnos:

- Biopsi eller finnålspunktion med påvisande av Birbeck's granula och/eller CD1a-positiva langerhanska celler i lesionen.

Bedömning av sjukdomens utbredning:

- Lungröntgen och översiktsröntgen av skelettet. Eventuellt riktad röntgenundersökning beroende på klinisk bild (t ex ultraljud/DT av torax/buk eller MR av hjärnan).
- SR, Hb/EVf, LPK, TPK, levervärden (inklusive albumin), koagulationsprov.
- Urinosmolalitet (efter vattenkarens över natten) på grund av risk för diabetes insipidus.
- Lungfunktionstest vid lungengagemang.

Internationella behandlingsrekommendationer (LCH-3):

- Flera organ, högrisk: Pred-

nisolon, vinblastin, 6-merkaptopurin (minst 12 månader).

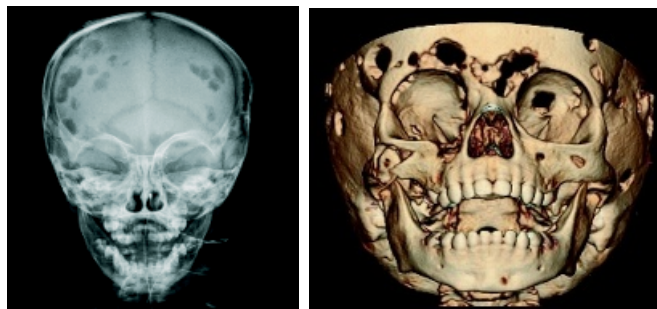
- Flera organ, lågrisk: Prednisolon, vinblastin (minst 12 månader).
- Ett organ, multifokal: Prednisolon, vinblastin (minst 6 månader).
- Ett organ, unifokal: Individuell terapi alltefter lokalisering och utbredning.
 - Unifokal skelettlesion: Exspektans, biopsi, lokal steroidinjektion.
- Isolerad pulmonell LCH hos vuxna: Rökstopp. Eventuellt systemisk terapi.
- CNS-LCH: Vedertagen terapi saknas.
- Ett nytt behandlingsprotokoll (LCH-4) är under utarbetande.

t ex ultraljud alternativt datortomografi av torax/buk och lungfunktionstest vid lungengagemang. Magnetresonansundersökning (MR) av hjärnan är indicerad dels vid endokrina symtom, dels vid misstanke om neurodegeneration, vilket är en inte ovanlig senkomplikation.

De flesta patienter med LCH erhåller sin diagnos i barndomen, oftast mellan 1 och 3 års ålder [21]. Sjukdomen är sannolikt underdiagnostiserad. En dansk studie som publicerades för 15 år sedan angav en årlig incidens på 5,4 fall per 1 miljon barn, och två andra studier som utfördes nyligen i Ungern respektive England angav en incidens på 2,2–2,6 fall per 1 miljon barn. En färsk svensk studie visar emellertid att incidensen är närmare 8,9 fall per 1 miljon barn och år [24]. Vi fann att omkring 70 procent av barnen uppvisade singelorgan-LCH och 30 procent multiorgan-LCH vid diagnos. Vi fann också att en fjärdedel av de barn som uppvisade engagemang av endast ett organ vid diagnos så småningom uppvisade engagemang av flera organ; detta innebär att närmare hälften (48 procent) av barnen drabbades av multiorgansjukdom förr eller senare under sjukdomsförloppet.

LCH kan engagera många olika organ, vilket gör att sjukdomen har många olika ansikten [21, 25]. Skelettet är den allra vanligaste lokalisationen (ca 85 procent av drabbade barn vid diagnos), med påverkan på framför allt skalle, revben, bäcken, kotpelare, mandibel och långa rörben (Figur 2). Symtomen kan variera från enstaka smärtfria lesioner till multipla lesioner, vilka kan orsaka nedsatt funktion, smärta, patologiska frakturer och kotkompressioner. Skelettlesionerna har oftast ett osteolytiskt utseende med en sklerotisk rand runt lesioner i utläkning. Ibland ses mjukdelsengagemang i anslutning till skelettlesionerna, vilket kan orsaka trycksymtom, t ex på ryggmärg eller perifera nerver.

Huden är näst skelettet det organ som drabbas oftast (ca 40



Figur 2. Lytiska skelettlesioner ses ofta vid Langerhans' cellhistiocytos. Vanliga lokalisationer är skalle, kotkroppar, extremiteter, torax och bäcken. Bilden till vänster visar frontal slåröntgen av en 18 månader gammal pojke med svår multiorgansjukdom och multipla skelettlesioner; till höger ses tredimensionell rekonstruktion av datortomografi skalle hos samma barn.

Foto: Lena Gordon, barnröntgenavdelningen, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Stockholm.

procent vid diagnos). Här ses till en början oftast ett fjällande, erytematöst, seborroiskt utslag ofta lokaliserat till skalpen, bakom öronen och i hörselgången, men ibland även i armhålor, ljumskar eller perineala områden, ibland med sekundärinfektion. Detta tolkas ofta initialt som svårbehandlad skorv eller blöjekssem. Ibland ses även diskreta papulösa utslag, men även hemorragiska utslag kan förekomma, och hudbiopsi är ofta nödvändig för korrekt diagnos.

Lymfkörtelförstoring kan förekomma (ca 20 procent), framför allt av cervikala körtlar.

Öronengagemang med extern otit är ett karakteristiskt symptom (ca 20 procent), och även polypbildning kan förekomma, och kronisk extern otit bör föranleda misstanke om LCH. Hörselnedsättning på grund av destruktion av hörselben eller vestibulära strukturer är mindre vanlig.

Benmärgspåverkan med infiltration av patologiska langerhanska celler kan förekomma, men uttalad cytopeni (anemi/trombocytopeni) är ovanlig. Leverpåverkan (ca 10 procent) kan ge upphov till hypoalbuminemi, ascites, ödem, skleroserande kolangit och koagulationspåverkan och är förknippad med dålig prognos. Mjältförstoring finns vid diagnos hos ca 10 procent av barnen. Gastrointestinal påverkan kan drabba munslemhinnan med gingivit (ca 15 procent), och på sikt kan även tandbenet skadas, vilket i uttalade fall kan ge tandlossning. Malabsorption eller diarré kan vara tecken på tarmengagemang på olika nivåer och kan misstolkas som Crohns sjukdom.

Den vanligaste manifestationen i CNS är infiltration av hypofysen och angränsande delar av hypotalamus. Endokrina symtom drabbar ca 20 procent av barnen, och även om dessa kan förekomma som första symtom är det betydligt vanligare att endokrina besvär uppstår senare i sjukdomsförloppet, ibland många år efter diagnos. Diabetes insipidus är den vanligaste komplikationen, men även brist på tillväxthormon eller ett mer utbrett hypofysengagemang med panhypopituitarism kan bli följden [25].

Hos vuxna är engagemang av enbart lungor en vanlig form av sjukdomen, medan lungpåverkan hos barn oftast utgör en del i en multiorgansjukdom [26, 27]. Hos vuxna finns dessutom en mycket klar korrelation mellan LCH i lungor och rökning, och sjukdomen leder ofta till resttillstånd med progredierande lungfibros och reducerad lungkapacitet. Rökstopp är här en självklar första behandling. Vuxna kan dessutom drabbas av

hela den symtomatologi som beskrivits ovan hos barn, men det saknas tillförlitliga data på hur vanliga olika symtom är i den vuxna populationen.

Behandling: internationella protokoll

Sedan 1991 sker behandlingen av LCH enligt internationella protokoll, som återkommande revideras med ledning av internationella studier samordnade av Histiocyte Society (Fakta 3), och för närvarande baseras behandlingen på protokollet för LCH-3 (Fakta 2). Vid singelorgan-LCH är målsättningen att försöka lindra symtom och förhindra permanenta sequelae. Enkla skelettlesioner behandlas oftast med expektans, kyretage och/eller steroidinjektion [29]. Strålning används numera ytterst sällan.

Eftersom man funnit att en aktiv terapi reducerar graden av senkomplikationer vid multipla skelettlesioner, rekommenderas nu i tillägg till lokal behandling även systemisk behandling med vinblastin och prednisolon för dessa patienter [30]. I analogi med detta behandlas även hudlesioner med lokal steroidbehandling, men vid svårare sjukdom kan annan terapi behövas. Vid lungpåverkan hos vuxna är behandlingen i första hand rökstopp, vilket sedan eventuellt kompletteras med steroider och systemisk kemoterapi i lågdos. Ett nytt behandlingsprotokoll är under utarbetande, med målsättning att träda i kraft nästa år.

När det gäller multiorgan-LCH syftar behandlingen inte enbart till att minska graden av senkomplikationer utan även till att öka överlevnaden. Man delar in patienterna i en högrisk- och en lågriskgrupp, där högriskgruppen (dvs patienter med engagemang av »riskorgan«) även ges 6-merkaptopurin utöver prednisolon och vinblastin. Vid aggressiv sjukdom ges intensiv kombinationsbehandling enligt ett »salvage«-protokoll med höga doser av kladribin (2-CdA) och cytarabin (Ara-C) [31].

En alternativ behandling vid mycket svår LCH är benmärgstransplantation, en behandling som först rapporterades för denna sjukdom av svenska läkare [32, 33].

En annan viktig del av behandlingen är att substituera eventuella hormonbrister, där diabetes insipidus och tillväxthämning är vanligast. Nya, experimentella behandlingsformer omfattar bl a monoklonala antikroppar mot TNF α , också detta beskrivet för första gången av svenska läkare [34]. Det återstår dock att se om denna behandlingsform har ett värde vid alla former av LCH eller enbart i vissa allvarliga fall.

Prognos och uppföljning

Mortaliteten inom 5 år för samtliga LCH-patienter är ca 10 procent (långtidsuppföljning av svenska barn med LCH) [25]. Prognosen är betydligt sämre för barn med multiorgansjukdom, med en 5-årsöverlevnad på ca 75 procent, och särskilt hos barn med engagemang av riskorgan (knappt 70 procent 5-årsöverlevnad) [35]. Det är värt att beakta att många av de som överlever utvecklar senkomplikationer, och dessa följd-tillstånd är vanligare i gruppen med multiorgansjukdom [25, 36].

I en svensk långtidsuppföljning fann vi således att drygt 50 procent av barn med multiorgansjukdom drabbades av senkomplikationer jämfört med 33 procent av dem med singelorgansjukdom [25]. Diabetes insipidus (15 procent), tillväxthormonbrist (10 procent) och lungfibros (11 procent) var de vanligaste och allvarligaste följd-tillstånden. Dessutom har vi funnit att påverkan av LCH på andra delar av CNS är betydligt vanligare än man tidigare trott och att vissa barn som behandlats för LCH uppvisar en långsamt progredierande neurodegeneration, som kan medföra betydande neurologiska och neuro-

psykologiska komplikationer [25]. Det finns i dag ingen specifik behandling mot denna neurodegeneration.

Uppföljningen syftar till att följa sjukdomsaktiviteten och att vara observant på eventuella återfall eller progress av kronisk sjukdom. Det finns i dag inga vedertagna mått på sjukdomsaktiviteten även om SR-stegring, låga albuminnivåer och högt trombocytantal kan ge viss vägledning [37]. Det finns vidare en något ökad risk för malignitetsutveckling hos överlevande LCH-patienter, i första hand akut myeloisk leukemi [38, 39]. Huruvida detta är relaterat till sjukdomen i sig eller till behandlingen är ännu inte klarlagt.

Etiologi: cancer eller reaktiv sjukdom

Den bakomliggande patogenesen vid LCH har länge förblivit ett mysterium, och forskare har i flera år diskuterat huruvida LCH bör betraktas som en neoplastisk (malign) eller en reaktiv process [40, 41]. Detta är naturligtvis inte enbart en akademisk fråga, utan det har också stora praktiska konsekvenser för vår syn på behandlingen av dessa patienter. Diskussionen försvåras bl a av att LCH uppvisar ett sådant brett spektrum av sjukdomsmanifestationer, från enstaka självläkande lesioner (som näppeligen kan betraktas som cancersjukdom) till multiorgan-sjukdom med mycket dålig prognos trots cytostatikabehandling (som av vissa kolleger uppfattas som en spridd »cancerliknande« process).

En neoplastisk process utgår vanligen från en enda klon av celler, medan reaktiva tillstånd oftast karakteriseras av en polyklonal expansion/proliferation av celler. Två viktiga arbeten som publicerades för snart 15 år sedan i Lancet respektive New England Journal of Medicine påvisade en klonal expansion av CD1a-positiva celler i lesioner hos patienter med LCH [42, 43]. Vid LCH med enbart lungengagemang ses emellertid ingen klonalitet hos de langerhanska cellerna [26], vilket talar för att

FAKTA 3. Nätverk i kampen mot histiocytosjukdomar

Histiocyte Society grundades 1985 och fungerar som ett internationellt forum för läkare och forskare med intresse för histiocytosjukdomar hos barn, <<http://www.histio.org>>. **För 20 år sedan** publicerade Histiocyte Society det första klassificeringssystemet för histiocytosjukdomar [22], vilket utgjorde en förutsättning för korrekt diagnos och internationella behandlingsprotokoll för dessa tillstånd.

Man arrangerar även årliga vetenskapliga konferenser i nära samarbete med den amerikanska föräldraföreningen, Histiocytosis Association of America. Den 20:e konferensen arrangerades 2004 i Stockholm, i närvaro av drottning Silvia [5]. Nästa konferens äger rum i Berlin i oktober 2008 i anslutning till SIOP, den internationella barnonkologikonferensen.

Paul och Elizabeth Kontoyannis, vars son Nikolas diagnostiserats med LCH, tog 1989 tillsammans med den engelske barnonkologen Jon Pritchard (1942–2007) initiativet till en serie konferenser, eller »think-tank sessions«, som går under benämningen The Nikolas Symposia [28].

Dessa konferenser arrangeras årligen och syftar till att föra samman kliniskt verksamma kolleger med grundforskare inom olika forskningsfält för att lösa »gåtan« bakom LCH. **I Sverige** samlas engagerade barnonkologer och forskare i den Svenska histiocytosgruppen för att diskutera svåra patientfall och förmedla kunskap om nya forskningsrön och internationella behandlingsprotokoll.

åtminstone den senare formen av sjukdomen inte uppfyller detta »malignitetskriterium«.

Dessutom bör tilläggas att det finns exempel på andra icke-maligna tillstånd med klonal expansion av celler [44] och att ingen forskare hittills lyckats etablera en permanent cellinje in vitro med utgångspunkt i de langerhanska cellerna från en LCH-patient. Dessutom har ingen hittills lyckats generera en modell av sjukdomen genom xenotransplantation av »LCH-celler« till nakna möss (dvs möss som saknar immunförsvar) [45].

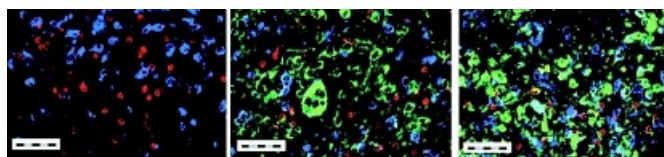
Detta innebär att LCH, trots tidigare rapporter om klonal expansion av antigenpresenterande celler hos dessa patienter, inte uppfyller de krav som rimligen bör ställas för att en sjukdom ska betraktas som en cancersjukdom. Å andra sidan ses vid LCH flera tecken på en kronisk »överaktivering« av immunsystemet och tecken på kronisk inflammation.

Egeler och medarbetare har i en rad arbeten påvisat ett ökat uttryck av ett stort antal proinflammatoriska cytokiner i hud- och skelettleSIONER (granulom) hos LCH-patienter, och de lanserade därför begreppet »cytokine storm« för att understryka att sjukdomen kan kopplas till just dessa inflammationsmarkörer [46-48].

Svenska studier har på senare år påvisat att CD1a-positiva langerhanska celler hos LCH-patienter uttrycker höga nivåer av TNF α [49] och att serumnivån av osteoprotegerin (OPG), ett protein som reglerar apoptos (programmerad celdöd) i immunsystemet, är förhöjd hos barn med LCH. Dessutom fann vi att OPG-nivåerna är högre hos barn med multiorgan-sjukdom än hos barn med singelorgansjukdom [50]. Vi fann även en positiv korrelation mellan nivån av TNF α i serum och nivån av OPG i serum hos dessa barn. Vår slutsats var att serumnivåerna av OPG avspeglar graden av inflammation hos dessa patienter.

Geissman och medarbetare [51] rapporterade för ett par år sedan om en mognadsdefekt hos langerhanska celler hos LCH-patienter, och de fann att patienter med kronisk multiorgan-sjukdom hade mer omogna celler än patienter med självläkande och/eller singelorgan-LCH. När langerhanska celler från den senare kategorin av patienter stimulerades in vitro genom CD40 kunde de fås att genomgå en normal mognadsprocess.

Delprat och medarbetare [52] visade några år senare att omogna dendritiska celler kan »transdifferentieras« till osteoklaster och att denna process påskyndades om de dendritiska cellerna odlades i närvaro av synovialvätska från patienter med reumatoid artrit (med hög koncentration av TNF α). De drog slutsatsen att även vissa varianter av LCH, i synnerhet de fall som karakteriseras av skelettengagemang och ansamling av omogna langerhanska celler i dessa lesioner, kan tänkas bero



Figur 3. Konfokalmikroskopiska bilder visar att dendritiska langerhanska celler i en skelettleSION hos en patient med Langerhans' cell-histiocytos uttrycker IL-17A, ett cytokin som tidigare har implicerats vid ett flertal kroniskt inflammatoriska tillstånd såsom Crohns sjukdom och reumatoid artrit. Antikroppar mot CD3 (röd), Langerin (blå) och IL-17A (grön) har använts i denna studie. Publiceras med tillstånd från Nature Publishing Group [55].



på höga nivåer av TNF α och andra proinflammatoriska cytokiner.

Sammantaget finns i dag ett flertal studier som stödjer uppfattningen att LCH är en kronisk, cytokinmedierad reaktiv sjukdom.

Frågan om vad som utlöser den reaktiva processen och varför vissa patienter drabbas av multiorgansjukdomen, medan andra patienter insjuknar i en betydligt lindrigare variant av LCH, återstår dock att besvara. En ledtråd gavs i en svensk-dansk studie som publicerades för några år sedan och som visade att det finns en immungenetisk skillnad mellan olika former av LCH såtillvida att singelorgan-LCH i större utsträckning var kopplad till HLA-DRB1*03 [53]. En liknande koppling till just HLA-DRB1 har även påvisats vid sarkoidos, som i likhet med LCH får betraktas som en kronisk granulomatös sjukdom av okänd genes [54]. En möjlig slutsats är att individer med en viss HLA-typ skyddas mot svårare former av LCH, kanske genom att deras immunförsvaret är bättre utrustat att hantera främmande antigener.

Slutligen publicerades nyligen ett arbete i Nature Medicine som visar att LCH-patienter har höga serumnivåer av IL-17A och att dendritiska celler från LCH-patienter utsöndrar IL-17A [55]. Detta arbete, som bygger på ett nära samarbete mellan barnonkologer i Sverige, Italien och Holland samt prekliniska forskare verksamma huvudsakligen i Frankrike, visade dessutom att höga nivåer av IL-17A kan leda till att dendritiska celler fusionerar med varandra och bildar flerkärniga jätteceller (multi-nucleated giant cells) (Figur 3). IL-17A är sedan tidigare känt som ett T-cellsspecifikt cytokin som produceras av de s k Th17-cellerna och är starkt kopplat till den immunologiska betingade vävnadsskada som ses vid diverse inflammatoriska och autoimmuna sjukdomar [56]. Detta är emellertid första gången man funnit att IL-17 produceras av andra celler än T-celler.

En av de viktigaste slutsatserna i detta arbete ur klinisk synvinkel är att IL-17A kan komma att utgöra en intressant måltavla vid framtida behandling av svåra former av LCH-sjukdomen.

Framtiden

Langerhans' cellhistiocytos (LCH) är numera den korrekta benämningen på de ovanliga tillstånd som tidigare summerades under rubriken »histiocytosis X«. Vår nuvarande förståelse av LCH bygger delvis på kliniska pionjärinsatser av Sture Siwe, som rapporterade om ett av de allra första fallen för 75 år sedan och som i sin detaljerade beskrivning av sjukdomen noterade en dramatisk ansamling av makrofager/histiocyter i affekterade organ [12], och av Arvid Wallgren, som noterade att Hand-Schüller-Christians och Letterer-Siwes sjukdom sannolikt var olika former av en och samma patologiska rubbning [15].

Forskare har genom åren debatterat huruvida LCH bör betraktas som en neoplastisk (malign) sjukdom eller en reaktiv (immunologisk/inflammatorisk) sjukdom [40, 41, 57]. Ett flertal studier på senare tid stödjer dock tanken att LCH är en reaktiv sjukdom som avspeglar en fundamental rubbning hos de langerhanska dendritiska cellerna. I själva verket kan LCH numera betraktas som en IL-17A-medierad (kronisk) inflammatorisk sjukdom, även om orsaken till denna »överaktivering« av IL-17A-signaleringen hos LCH-patienterna ännu inte är kartlagd [55].

Nezelof och Bassett [45] har summerat sin syn på saken på följande vis: »Rather than being viewed as a proliferative/neoplastic condition, LCH should be regarded as a reactive process of the LC [Langerhans cell] system linked to a particular immunologic blockage.«

Jakten på ett utlösande (infektiöst) agens fortsätter emellertid [58], liksom forskningen kring den immunologiska mekanism som ligger bakom denna ovanliga sjukdom.

Det är slutligen värt att notera att LCH är i stort sett den enda kända sjukdom som engagerar eller utgår ifrån dendritiska celler. En ökad förståelse av detta ovanliga tillstånd kommer därför med stor sannolikhet att lära oss mer om immunförsvarets normala funktioner. Med andra ord, när vi förstår orsaken till den ovanliga sjukdomen LCH, kan detta kanske leda till ökad förståelse av hur dendritiska celler känner igen främmande antigener och hur vårt immunförsvaret skyddar oss från infektion och cancer.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Langerhans P. Über die Nerven der menschlichen Haut. Archiv der Pathologischen Anatomie. 1868;44:325-37.
- Fadeel B, Trottestam H, Löfstedt M, Gavhed D, Henter JI. Gåttfulla sjukdomar hos barn: Frågor återstår trots stora framsteg i forskningen kring LCH och HLH. Läkartidningen. 2005;102:1444-6.
- Coppes-Zantinga A, Egeler RM. The Langerhans cell histiocytosis X files revealed. Br J Haematol. 2002;116:3-9.
- Siwe SA. Die Reticuloendotheliose – ein neues Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien. Zeitschrift für Kinderheilkunde. 1933;55:212-47.
- 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.
- Henter JI, Tondini C, Pritchard J. Histiocytic syndromes. Crit Rev Oncol Hematol. 2004;50:157-74.
- Chu T, D'Angio GJ, Favara BE, Ladisch S, Nesbit M, Pritchard J. Histiocytosis syndromes in children. Lancet. 1987;2(8549):41-2.
- Avram MM, Gobel V, Sepehr A. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 30-2007. A newborn girl with skin lesions. N Engl J Med. 2007;357:1327-35.
- Bernstrand C, Sandstedt B, Åhström L, Henter JI. Long-term follow-up of Langerhans cell histiocytosis: 39-year experience at a single center. Acta Paediatr. 2005;94:1073-84.
- Beverley PC, Egeler RM, Arceci RJ, Pritchard J. The Nikolas Symposia and histiocytosis. Nat Rev Cancer. 2005;5:488-94.
- Steiner M, Matthes-Martin S, Attarbaschi A, Minkov M, Grois N, Unger E, et al. Improved outcome of treatment-resistant high-risk Langerhans cell histiocytosis after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. Bone Marrow Transplant. 2005;36:215-25.
- Henter JI, Karlén J, Calming U, Bernstrand C, Andersson U, Fadeel B. Successful treatment of Langerhans cell histiocytosis with etanercept. N Engl J Med. 2001;345:1577-8.
- Gadner H, Grois G, Pötschger U, Minkov M, Arico M, Braier J, et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. Blood. 2008;111:2556-62.
- Calming U, Henter JI. Elevated ESR and thrombocytosis may be valuable markers of active disease in Langerhans cell histiocytosis. Acta Paediatr. 1998;87:1085-7.
- Laman JD, Leenen PJ, Annels NE, Hogendoorn PC, Egeler RM. Langerhans cell histiocytosis »insight into DC biology«. Trends Immunol. 2003;24:190-6.
- Fadeel B, Henter JI. Langerhans cell histiocytosis: neoplasia or unbridled inflammation? Trends Immunol. 2003;24:409-10.
- Nezelof C, Bassett F. An hypothesis Langerhans cell histiocytosis: the failure of the immune system to switch from an innate to an adaptive mode. Pediatr Blood Cancer. 2004;42:398-400.
- Rosso DA, Karis J, Braier JL, Henter JI, Fadeel B. Elevated serum levels of the decoy receptor osteopontin in children with Langerhans cell histiocytosis. Pediatr Res. 2006;59:281-6.
- Geissmann F, Lepelletier Y, Fraitag S, Valladeau J, Bodemer C, Debré M, et al. Differentiation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. Blood. 2001;97:1241-8.
- Coury F, Annels N, Rivollier A, Olserson S, Santoro A, Spezziani C, et al. Langerhans cell histiocytosis reveals a novel IL-17A-dependent pathway of dendritic cell fusion. Nat Med. 2008;14:81-7.