
Hva er egentlig Hodgkins sykdom?

AKTUELT PROBLEM

ARNE FOSS ABRAHAMSEN

Onkologisk avdeling
Det Norske Radiumhospital
0310 Oslo

Hodgkins sykdom har i årtier fått langt større oppmerksomhet enn sykdommens utbredelse skulle tilsi. Det skyldes utfordringer når det gjelder etiologi, patogenese og biologi. Forskningsresultater fra de siste årene har gitt viktig informasjon for vår forståelse av sykdommens natur. Oppdagelsen i 1987 av Epstein-Barr-virusgenom og genprodukter i Reed-Sternberg- og Hodgkin-celler som er de egentlige neoplastiske cellene, var et molekylært gjennombrudd for en viral etiologi ved Hodgkins sykdom. Påvisningen i 1997 av identisk immunglobulinen-rearrangering i tumorcellene viser at disse cellene stammer fra en enkelt transformert B-celle med senere monoklonal vekst. Hodgkins sykdom er i motsetning til de fleste andre maligne lymfomer en tumor av cytokinproduserende og cytokinresponderende celler, og det er påvist en rekke cytokiner som har betydning for sykdommens utvikling og det histologiske og kliniske sykdomsbilde.

Hodgkins sykdom har de senere år fått langt større medisinsk oppmerksomhet enn sykdommens utbredelse skulle tilsi. Det skyldes de mange utfordringer når det gjelder sykdommens etiologi, patogenese og biologi. Det kliniske sykdomsbildet med feber, nattesvette og lymfeknutesvulst som ofte opptrer hos unge ellers friske personer, støtter mistanken om en infeksjøs årsak. Den hyppige debut i lymfeknuter på halsen har gitt mistanke om at svelget er inngangsport. Sykdomsforløpet, som viser at sykdommen ubehandlet er 100 % dødelig, og det histopatologiske bildet taler for en malign sykdom.

Klinisk sykdomsbilde

Hodgkins sykdom regnes i dag blant de maligne lymfomer. I Norge opptrer 80 – 100 nye tilfeller per år. Det dominerende funn ved diagnose er en eller flere forstørrede lymfeknuter. I over halvparten av tilfellene starter sykdommen i en lymfeknute på halsen og sprer seg videre ved å invadere stadig flere nabolymfeknuter. Milten er ofte

affisert og mer eller mindre forstørret i nesten halvparten av tilfellene. Hos mange er forstørrede lymfeknuter det dominerende funn, og de har ofte ingen symptomer. Men de kan ha feber som kan være kontinuerlig eller intermitterende, såkalt Pel-Epstein-feber. Et annet symptom er en profus nattesvette: Pasienten våkner midt på natten badet i svette. I resten av døgnet forekommer ikke slike svettetokter. Endelig kan allmennsymptomer som slapphet, dårlig matlyst og vekttap dominere sykdomsbildet. Ut fra det mikroskopiske bildet i snitt fra lymfeknute inndeles sykdommen i patologisk-anatomiske grupper. Cellepopulasjonen i affiserte lymfeknuter viser et polymorft cellebilde med enkelte store flerkjernede celler, de såkalte Reed-Sternberg-celler og enkjernede store Hodgkin-celler (fig 1) omgitt av betennelsesceller. Reed-Sternberg- og Hodgkin-cellene er de neoplastiske cellene som ofte utgjør under 1 % av cellepopulasjonen i tumorvevet. Sykdommen inndeles i stadier etter sykdomsutbredelse og allmennsymptomer. Både patologisk-anatomisk diagnose og klinisk stadium legges til grunn ved valg av behandling og informasjon om prognose. Historiske materialer som omfattet ubehandlede tilfeller, viste at bare 2 % var i live fem år etter diagnose. Med dagens behandling er dette tall økt til 80-90 %.

Sykdomsårsak

Sykdommen har sitt navn etter den engelske legen Thomas Hodgkin (1798 – 1866), som beskrev sykdommen første gang i 1832 (1). Man var på den tiden kjent med at man kunne finne forstørrede lymfeknuter ved en rekke infeksjonssykdommer og ved maligne sykdommer. Men de seks pasientene som han beskrev, døde alle med monstrøst forstørrede lymfeknuter uten noen annen sykdom som kunne være årsaken. Han oppfattet tilstanden som hypertrofi av det lymfatiske vev. I de neste 70 årene ble sykdommen oppfattet som en infeksjonssykdom, av mange som en form for tuberkulose. Først omkring år 1900 ble det histopatologiske bildet oppfattet som uttrykk for en malign sykdom.

Relasjon til mononukleose og Epstein-Barr-virus (EBV)

Allerede tidlig i 1960-årene ble det publisert flere kasuistikker som beskrev opptreden av Hodgkins sykdom kort tid etter at pasienten hadde hatt infeksjon med Epstein-Barr-virus. Senere i 1970-årene fulgte flere kohortstudier (2), der mange personer som hadde hatt mononukleose ble fulgt gjennom flere år med henblikk på senere opptreden av Hodgkins sykdom. Disse studiene viste at Hodgkins sykdom var tre ganger hyppigere hos personer som hadde hatt mononukleose. Personer som har gjennomgått infeksjon med Epstein-Barr-virus har antistoffer mot dette virus. Serologiske epidemiologiske undersøkelser (2) tydet på at titer for flere EBV-antigener var forhøyet i tiden før utbrudd av Hodgkins sykdom. Epstein-Barr-virus har derfor de siste 30 årene vært i brennpunktet for forskning med henblikk på sammenheng mellom infeksjon med dette virus og utvikling av Hodgkins sykdom.

Epstein-Barr-virus tilhører gruppen herpesvirus og er det mest utbredte av disse. Serologiske undersøkelser tyder på at mer enn 90 % av den voksne befolkning i alle verdensdeler, uavhengig av rase, har antistoffer mot Epstein-Barr-virus (3). Primærinfeksjonen forløper i barneårene hyppigst uten symptomer og blir derfor sjelden erkjent. Når den opptrer i ungdomsårene, slik man ofte ser i velutviklede land, fører den hos hver tredje pasient til sykdomsbildet mononukleose (3). Den kalles også ofte for kysseesyken fordi inngangsporten for virus er spyttet. Etter passasje til svelget opptas virus i B-lymfocytter og finnes i resten av pasientens liv i en del av pasientens B-lymfocytter. Epidemiologiske undersøkelser viser at smitte med Epstein-Barr-virus i utviklingsland med dårlige hygieniske forhold hyppigere skjer i tidlige barneår, og Hodgkins sykdom hos barn forekommer også hyppigere i disse land. I land med gode hygieniske forhold forsinkes primærinfeksjonen og inntreffer ofte i sen barnealder og i ungdomsårene. I denne alderen opptrer Hodgkins sykdom hyppigere enn i tidlige barneår (3). Dette kan delvis forklare den bimodale aldersinsidens med topp i 20 – 40 års alder, lavere insidens i 40 – 60 års alder og høyere insidens over 60 år. Denne bimodale kurven finnes bare i velutviklede land, men ikke i utviklingsland.

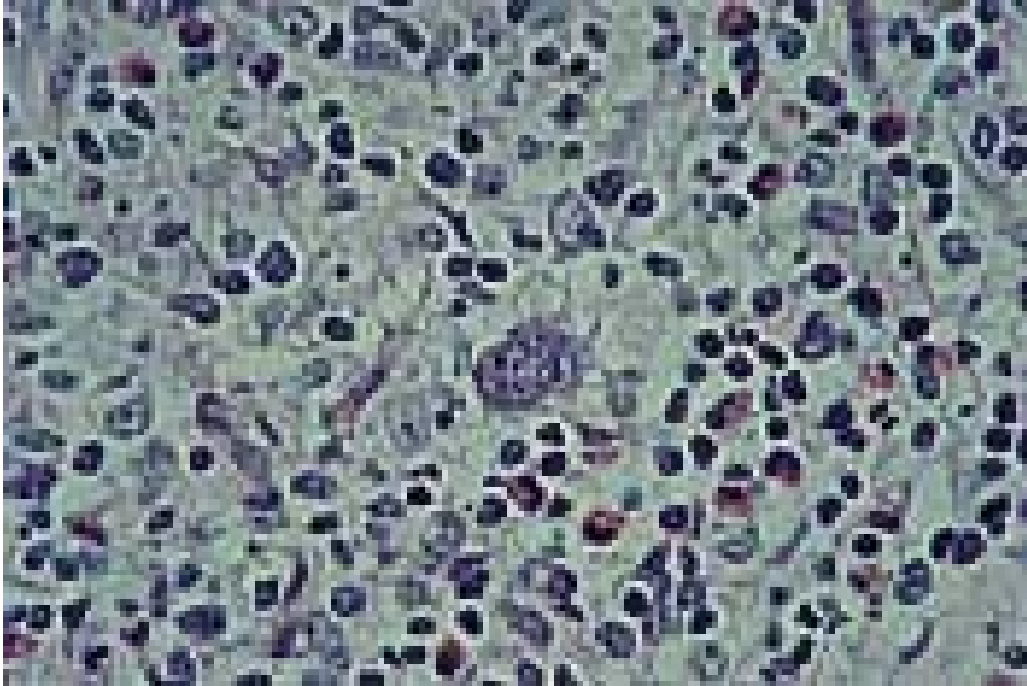
I 1987 kom den første meddelelse (4) om at det hadde lyktes å påvise EBV-genom i Hodgkin- og Reed-Sternberg-celler, og det ble bekreftet i senere undersøkelser (5). Oppdagelsen av EBV-genom og genprodukter i tumorcellene var et molekylært gjennombrudd for teorien om en viral etiologi ved Hodgkins sykdom. Med flere forskjellige teknikker kunne man vise at hos over 50 % av pasienter med Hodgkins sykdom er Epstein-Barr-virus en viktig etiologisk faktor. Men etiologien til Hodgkins sykdom er ikke klarlagt. Det er ikke ført direkte bevis for at Epstein-Barr-virus er involvert i patogenesen av Hodgkins sykdom. En del pasienter med denne sykdommen har EBV-negative tumorceller. I velutviklede land som USA og det meste av Europa har 40 – 50 % av pasientene med Hodgkins sykdom EBV-negative tumorceller. I motsetning har nesten 100 % av denne typen pasienter fra utviklingsland i Sør-Amerika og Afrika EBV-positive tumorceller.

Ved flere lokalisasjoner av sykdommen hos samme pasient er samtlige tumorceller enten EBV-positive eller EBV-negative (6). Hos pasienter som senere får residiv, vil alle tumorcellene i residivtumor være EBV-positive hvis de var positive ved primærdiagnosen. Det er usikkert om funn av EBV-infiserte Reed-Sternberg-celler har prognostisk betydning eller om de har relasjon til sykdommens utbredelse.

Molekylærgenetikk

Molekylærgenetiske undersøkelser av immunglobulinen-rearrangering har lenge vært hemmet av metodologiske problemer med å få underøkt de enkelte tumorceller uten tilblending av andre celler. Hodgkin- og Reed- Sternberg-cellene utgjør ofte under 1 % av tumors cellepopulasjon. I de senere år har det lyktes å isolere og undersøke enkeltceller, og i 1997 ble det publisert undersøkelser av immunglobulinen-rearrangering i tumorcellene ved Hodgkins sykdom (7). Disse undersøkelsene viste identisk immunglobulinen-rearrangering i samtlige Hodgkin-celler og Reed-Sternberg-celler hos ca. 90 % av pasientene med klassisk Hodgkins sykdom, og i lymfocytære og/eller histiocytære (L&H) celler fra pasienter med nodulær lymfocyttrik Hodgkins sykdom. Undersøkelsene viste at disse cellene er av B-cellenatur.

Tilstedeværelse av identisk immunglobulingen-rearrangering i Hodgkin-, ReedSternberg- og L&H-celler viser at cellene stammer fra en enkelt transformert B-celle og senere monoklonal vekst (8).



Figur 1 Et polymorft cellebilde med en stor flerkjernet Reed-Sternberg-celle i sentrum og enkjernede store Hodgkin-celler omgitt av betennelsesceller

Immunhistokjemi

Undersøkelser med immunhistokjemi har vist ekspresjon av latent membranprotein 1 (LMP1) i 50 – 90 % av Reed-Sternberg-cellene ved EBV-positiv Hodgkins sykdom (3). Latent membranprotein 1 er kjent for evnen til å indusere celletransformasjon og virker antiapoptotisk. Man har derfor vurdert om Epstein-Barr-virus gjennom latent membranprotein 1 kan være involvert i patogenesen for Hodgkins sykdom (3).

Nyere immunhistokjemiske undersøkelser har vist at det foreligger to forskjellige immunfenotyper av de atypiske blaster ved Hodgkins sykdom (8, 9). Immunfenotype I er karakterisert ved en konstant ekspresjon av CD20 og J-kjeder, og fravær av CD30 og CD15. Immunfenotype II er karakterisert ved konstant ekspresjon av CD30 og hyppig ekspresjon av CD15, og konstant fravær av J-kjeder. Ved å kombinere histologiske og immunhistokjemiske undersøkelser er det vist at Hodgkins sykdom omfatter to distinkte sykdommer, en sjelden nodulær lymfocyttrik type og de hyppigere opptredende klassiske ikke-lymfocyttrike typer. I de senere år er det vist at det også foreligger en lymfocyttrik type med samme immunfenotype som de andre klassiske typer av Hodgkins sykdom I den nyeste WHO-klassifikasjon av Hodgkins sykdom (10) fra 1998 har man tatt hensyn til disse funn og inndelt sykdommen i to hovedgrupper:

Nodulær lymfocyttrik type med immunfenotype I er sjeldent (utgjør bare 5 % av Hodgkin-tilfellene) og er klinisk karakterisert ved et relativt fredelig forløp. I de nye behandlingsprotokollene får pasienter med denne sykdommen en mildere behandling enn de klassiske Hodgkin-former.

Klassisk Hodgkins sykdom med immunfenotype II omfatter størstedelen av pasientene (95 %). Her finnes undergruppene lymfocyttrik, nodulær sklerose, blandet cellebilde og lymfocytffattig type De neoplastiske cellene fra nodulær lymfocyttrik Hodgkins sykdom uttrykker regelmessig ulike B-celleantigener, og det er derfor vanlig oppfatning at disse er B-cellederivert. Når det gjelder Hodgkin- og Reed-Sternberg-cellene fra klassisk Hodgkins sykdom, tyder antigenprofilen ved disse former på at også disse celler er B-cellederivert (8).

Tabell 1

Svekket immunrespons ved Hodgkins sykdom

	In vitro	In vivo
T-celler	Økt spontan proliferasjon	Svekket tuberkulinreaksjon
	Nedsatt mitogenindusert proliferasjon	
	Redusert leukocyttreaksjon	
	Økt spontan cytokinproduksjon	
	Nedsatt mitogen-/antigenindusert cytokinproduksjon	
B-celler	Økt mitogenindusert Ig-produksjon	Økt total Ig-titer
	Nedsatt antigenindusert Ig-produksjon	Økt antiviralt Ig-titer

Immunrespons

I 1930-årene ble det vist at de fleste pasienter med Hodgkins sykdom hadde negativ pirquetprøve, også når de hadde tuberkulose (10). Man mente at dette måtte skyldes en immunologisk defekt ved sykdommen. Senere fulgte en rekke publikasjoner som viste en svekket immunrespons ved Hodgkins sykdom, en såkalt anergi, og at den var uttrykk for generelt nedsatt immunreaksjon. Den var mest uttalt hos pasienter med utbredt sykdom, var ikke til stede ved lokalisert sykdom, og ble normalisert hos pasienter ved langvarig remisjon (10, 11). Forsøk på å få konvertert pasienter med negativ til positiv pirquetprøve ved hjelp av BCG-vaksinasjon lyktes minst hos pasienter med utbredt sykdom (10). Den viktigste konsekvens av dette er at Hodgkin-pasienter har økt sykkelighet av infeksjoner forårsaket av bakterier, virus, sopp og parasitter (12). Før vi fikk effektiv behandling av sykdommen, var infeksjoner en hyppig dødsårsak. Herpes zoster forekommer hyppigere hos pasienter med nedsatt infeksjonsforsvar og hyppigere hos Hodgkin-pasienter enn i befolkningen for øvrig Om den observerte nedsettelse av systemisk cellulær immunitet er et resultat av Hodgkins

sykdom eller er medvirkende til at denne sykdom utvikles, er ikke klarlagt. Studier som viser at den cellulære immunitet er mest svekket ved utbredt sykdom, kan tyde på at den er en følge av Hodgkins sykdom (11).

Laboratorieundersøkelser har vist en rekke forandringer i så vel T-cellenes som B-cellenes immunrespons som fører til et svekket immunforsvar hos pasienter med aktiv sykdom (11) (tab 1). De cellene som omgir Hodgkin- og Reed-Sternberg-cellene, er hovedsakelig CD4-positive T-lymfocytter. Disse lymfocytene utskiller en rekke aktiveringsmarkører. Til tross for flere faktorer som skulle bidra til en utbredt betennelsesreaksjon, har de ikke evne til å etablere en effektiv respons fra verten mot tumorcellene (11).

Cytokiner

Hodgkins sykdom er i motsetning til de fleste andre maligne lymfomer en tumor av cytokinproduserende og cytokinresponderende celler (13). Den skiller seg også fra de andre maligne lymfomer ved at de maligne cellene, L&H-cellene, Hodgkin- og Reed-Sternberg-cellene bare utgjør en minoritet av cellene i en tumor, under 1 %. Mesteparten av cellene i tumor består av betennelsesceller som histiocytter, plasmaceller, lymfocytter, eosinofile og nøytrofile granulocytter. Disse reaktive celleelementene blir tiltrukket av eller mobilisert av cytokiner som frigjøres fra tumorcellene, og i sin tur frigjør betennelsescellene cytokiner som mobiliserer ytterligere betennelsesceller og stimulerer kollagensyntese og fibrose. Det er bekrevet en rekke cytokiner fra vev med Hodgkins sykdom (13). Cytokiner frigjort fra Hodgkin- og Reed-Sternberg-celler har tallrike effekter både lokalt i tumor og generelt i kroppen og har relasjon til det kliniske sykdomsbilde og til tumors histopatologi. Forskjellige typer og mengder av cytokiner er påvist ved de forskjellige histologiske undergrupper og synes å forklare spesielle histopatologiske funn som eosinofili og kollagen sklerose. Adhesjonsmolekyler som er modulert av cytokiner virker på interaksjonen mellom tumorceller og omgivende T-lymfocytter og påvirker muligens spredning av sykdommen. Allmennsymptomene eller B-symptomene er best korrelert med forhøyet serumnivå av IL-6. Høye serumnivåer av CD30 og CD25 er korrelert med avansert sykdom, allmennsymptomer og dårlig prognose.

Den uvanlige ekspresjon av CD30 og CD25 på tumorcellene er vurdert brukt ved immunterapi for å bringe tumorceller i kontakt med toksin eller effektorimmunceller.

LITTERATUR

1. Hodgkin T. On some morbid experiences of the absorbent glands and spleen. *Med Chir Trans* 1832; 17: 69 – 97.
2. Mueller NE, Grufferman S. The epidemiology of Hodgkin's disease. I: Mauch P, Armitage JO, Diehl V, Hoppe RT, Weiss LM, red. *Hodgkin's disease*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 61 – 77.
3. Ambinder RF, Weiss LM. Association of Epstein-Barr Virus with Hodgkin's disease. I: Mauch P, Armitage JO, Diehl V, Hoppe RT, Weiss LM, red *Hodgkin's disease*. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 79 – 98.

4. Weiss LM, Strickler RG, Warnke RA, Purtilo DT, Sklar J. Epstein-Barr viral DNA in tissues of Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 1987; 129: 86 – 91.
5. Staal SP, Ambinder R, Beschoner WE, Hayward GS, Mann R. A survey of Epstein Barr virus DNA in lymphoid tissue: frequent detection in Hodgkin's disease. *Am J Clin Pathol* 1989; 91: 1 – 5.
6. Coates PJ, Slavin G, d'Ardenne AJ. Persistence of Epstein-Barr virus in Reed-Sternberg cells throughout the course of Hodgkin's disease. *J Pathol* 1991; 164: 291 – 97.
7. Marafioti T, Hummel M, Foss HD, Laumen H, Korbjuhn P, Anagnostopoulos I et al. Hodgkin and Reed-Sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription. *Blood* 2000; 95: 1443 – 50.
8. Stein H, Diehl V, Marafioti T, Jox A, Wolf J, Hummel M. The nature of Reed-Sternberg cells, lymphocytic and histiocytic cells and their molecular biology in Hodgkin's disease. I: Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, Hoppe RT, Weiss LM, red. Hodgkin's disease. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 121 – 37.
9. Weiss LM, Chan JK, Mac Lennan K, Warnke RA Pathology of classical Hodgkin" disease. I: Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, Hoppe RT, Weiss LM, red. Hodgkin's disease. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 101 – 20.
10. Poppema S, Potters M. Dysregulated immune response in Hodgkin's disease. I: Mauch PH, Armitage JO, Diehl V, Hoppe RT, Weiss LM, red. Hodgkin's Disease. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 159 – 68.
11. Dubin IN. The poverty of the immunological mechanism in patients with Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1947; 27: 898 – 911.
12. Bookman MA, Longo DL. Concomitant illness in patients treated for Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rev* 1986; 13: 77 – 111.
13. Kadin ME, Liebowitz. Cytokines and cytokine receptors in Hodgkin's disease. I: Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, Hoppe RT, Weiss LM, red. Hodgkin's disease. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 139 – 57.

Publisert: 30. september 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 16. juli 2026.