

ETIOPATOGENEZA HODGKINOVE BOLEZNI

Matjaž Zwitter

Od začetka tega stoletja, ko je Doroty Reed jasno razmejila Hodgkinovo bolezen od drugih limfomov in od tedaj pogostnega tuberkuloznega limfadenitisa, zanimanje za to nenavadno bolezen ne pojenja. V tem poglavju bomo najprej povzeli sodobna spoznanja analitične epidemiologije in spoznanja o naravi Hodgkinove in Reed-Sternbergove celice. To, nekoliko nenavadno kombinacijo epidemioloških in laboratorijskih izsledkov bomo nato skušali povezati v domnevo o patogenezi Hodgkinove bolezni.

Povzetek študij analitične epidemiologije

Številne analitične epidemiološke študije so skušale ugotoviti dejavnike večjega ali manjšega tveganja za nastanek bolezni. Takoj naj pripomnimo, da se večina spodaj navedenih ugotovitev nanaša na obolenje pri mladih do 45. leta starosti; za Hodgkinovo bolezen pri starejših bolnikih je značilen agresiven klinični potek, dejavniki tveganja za obolenje pri tej skupini pa so še v veliki meri neznani. Na razlikovanje v epidemiologiji Hodgkinove bolezni med mladimi in starimi bolniki kaže tudi spoznanje, da je nižji socialni položaj zaščitni dejavnik pri mladih osebah, medtem ko pri starejših zviša tveganje za nastanek bolezni.

Rezultate analitičnih epidemioloških študij lahko zberemo v naslednje ključne ugotovitve:

- Visok socialni razred v otroštvu (visoka izobrazba matere, individualno stanovanje, majhna številnost družine, individualno otroško varstvo) je najpomembnejši dejavnik, ki določa večje tveganje za Hodgkinovo bolezen.
- Bolniki s Hodgkinovo boleznijo imajo v anamnezi manj običajnih otroških bolezni kot njihovi zdravi vrstniki.
- Rezultati študij, ki so poskušale dokazati kopičenje Hodgkinove bolezni v času in prostoru, so metodološko problematične in njihovih rezultatov ne moremo sprejeti brez resnih pomislekov. Podobno velja tudi za študije, ki so ugotavljale povezavo med tonzilektomijo, apendektomijo in kasnejšim nastankom Hodgkinove bolezni.
- Osebe, ki so pogosto v stiku z zdravimi ali tudi bolnimi ljudmi (učitelji, medicinsko osebje), ne obolevajo pogosteje od povprečja. Nekoliko višje tveganje opisujejo le pri delavcih v lesni industriji.
- Številni avtorji poročajo o več bolnikih s Hodgkinovo boleznijo v isti družini. Pri bolnikih s Hodgkinovo boleznijo ugotavljajo signifikantno več malignih limfomov pri družinskih članih v primerjavi s kontrolno skupino. Okrog 60 % primerov družinske Hodgkinove bolezni pripisujemo genu, ki določa nagnjenost k bolezni in se deduje recesivno, preostalih 40 % pa drugim družinskim dejavnikom.

Razlaga navedenih epidemioloških ugotovitev je za zdaj še odprto vprašanje. V literaturi prevladuje domneva, da je Hodgkinova bolezen redka posledica zelo razširjene infekcije, ki naj bi (po analogiji s posledicami infekcije z virusom poliomielitisa) pogosteje vodila do pojava bolezni, kadar pride oseba zaradi svojega višjega socialnega položaja šele kasno v otroštvu prvič v stik z omenjenim še neznanim povzročiteljem bolezni. Po tej teoriji je prvi med kandidati za povzročitelja bolezni Epstein-Barrov virus. V podporo njegovi vlogi v patogenezi Hodgkinove bolezni omenjajo pogostnejšo infekcijsko mononukleozo v anamnezi bolnikov s Hodgkinovo boleznijo, zvišane titre protiteles za Epstein-Barrov virus pa najdemo pri večini bolnikov ne samo pri ugotovitvi, pač pa pogosto že več let pred diagnozo Hodgkinove bolezni. Vlogo Epstein-Barrovega virusa podpira tudi odkritje virusne DNA v Reed-Sternbergovih celicah v nekaterih vzorcih biopsij Hodgkinove bolezni. Ob rob tej teoriji naj zapišemo, da z Epstein-Barrovim virusom ne moremo razložiti vseh Hodgkinovih bolezni, kajti nekateri bolniki sploh nimajo protiteles. Povezava še daleč ni tako jasna kot pri Burkittovem limfomu ali pri karcinomu nosnega dela žrela, zato ostaja možnost, da je Epstein-Barrov virus le spremljevalec bolezni, ki se je pri nekaterih bolnikih aktiviral zaradi njihovega šibkega imunskega sistema. Pripomniti velja tudi, da gredo opazovane razlike v vzorcu protiteles lahko tudi na račun višjega socialnega položaja družin bolnikov s Hodgkinovo boleznijo, kajti za infekcijsko mononukleozo (po kateri ostaja trajno višji titer protiteles proti Epstein-Barrovemu virusu) prav tako obolevajo pretežno otroci iz višjih socialnih slojev.

Izvor in pomen Hodgkinove in Reed-Sternbergove celice

Pri nodularni obliki limfocitne predominance Hodgkinova in Reed-Sternbergova celica zelo verjetno izvira iz limfocita B. Pri drugih tipih Hodgkinove bolezni je poreklo teh celic še povsem nejasno: različni avtorji jih uvrščajo med limfocite T ali B oziroma celice makrofagno-histiocitnega porekla. Zdi se, da je vzrok za nesoglasja dejstvo, da so te celice heterogene tako po svojih svetlobno-mikroskopskih in elektronsko-mikroskopskih značilnostih kot tudi po citokemičnih in imunohistokemičnih reakcijah. Ta heterogenost, ki jo vidimo tudi med posameznimi celicami v istem vzorcu tkiva Hodgkinove bolezni, ima eno samo izjemo: na Hodgkinovih in Reed-Sternbergovih celicah v veliki večini odkrijemo aktivacijske antigene Ia, Tac in 120 kd antigen z epitopi za protitelesa Ki-1, HeFi-1, HRS-1 in HRS-2. Sklepamo lahko, da so Hodgkinove in Reed-Sternbergove celice imunsko aktivirane celice limfocitno-makrofagnega sistema, morda celo heterogene po svojem izvoru.

Danes še vedno nimamo zanesljivih označevalcev, ki bi ločili benigne od malignih celic; tudi najnovejše metode genskega preurejanja in imunohistologije ne morejo jasno ločiti med fiziološko in neoplastično proliferacijo. Hodgkinove in Reed-Sternbergove celice kot domnevne maligne celice imajo zelo šibko sposobnost proliferacije in zajemajo običajno manj kot 1 % vseh celic v oboleli bezgavki, kar dodatno zaplete

razlago študij genskega preurejanja in onkogenov, ki proučujejo homogenizirano suspenzijo celic obolele bezgavke. Na izbranih bioptičnih vzorcih z več kot 10 % Hodgkinovih in Reed-Sternbergovih celic so našli šibke znake za gensko preurejanje imunoglobulinskega gena, kar kaže na prisotnost oligoklonske ali monoklonske populacije celic B, medtem ko študija pri vzorcih z normalno nizkim odstotkom patognomoničnih celic ni odkrila znakov genskega preurejanja genov za imunoglobuline ali T-celične receptorje. Podobna so poročila o onkogenih: po prvem sporočilu o prisotnosti ras transformirajočih genov v vzorcih dveh bolnikov z močno napredovalo Hodgkinovo boleznijo nemški avtorji pri 25 vzorcih primarnih biopsij niso odkrili mutacij ras gena, prav tako jih niso odkrili v zgodnjih celičnih kulturah, pač pa šele v kulturah Hodgkinovih celic po več letih rasti. Tudi te moderne laboratorijske metode torej kažejo, da Hodgkinova bolezen teži k neoplastični transformaciji, malo pa lahko povedo o biološki boleznini v začetnih fazah.

Razprava o patogenezi Hodgkinove bolezni

Za razpravo o patogenezi Hodgkinove bolezni je prav, da se odrečemo dogmi o njeni neoplastični naravi (in s tem danes skoraj obveznemu vključevanju virusov in onkogenov v patogenezo bolezni). Če gledamo dovolj široko in pustimo vprašanje neoplazije ob strani, lahko zapišemo, da gre nedvomno za proliferativno bolezen imunskega sistema. Da je lahko prišlo do take proliferacije, se je moral imunski sistem močno ravnatežno zamajati. Potem ko smo opisali zagate sodobnega proučevanja narave Hodgkinove in Reed-Sternbergove celice, se iz laboratorija vrnimo v epidemiologijo in se vprašajmo, kaj opazovane epidemiološke značilnosti Hodgkinove bolezni pomenijo za (ne)ravnatežje imunskega sistema. Zdi se, da se večina epidemioloških rezultatov sklada z domnevo, da je Hodgkinova bolezen posledica neravnatežja med šibko imunsko supresorsko aktivnostjo in spodbujeno poliklonsko B-celično aktivacijo. Otroci iz višjih socialnih slojev, ki živijo v endružinski hiši, z malo brati in sestrami in z bolj izobraženo materjo, imajo nedvomno manj virusnih in bakterijskih infekcij v otroštvu in temu ustrezno »netreniran« imunski sistem. Po analogiji z eksperimentalnimi podatki o imunski odzivnosti miši, gojenih v sterilnem okolju, pomanjkanje običajne imunske stimulacije vodi v šibko imunsko supresorsko aktivnost: ta naj bi bila glavni dejavnik večjega tveganja za Hodgkinovo bolezen pri mladih osebah v razvitih deželah. Na drugi strani pa močna imunska supresorska aktivnost, kakršno imajo majhni otroci do drugega leta starosti (v prvih letih življenja je bolezen izjemno redka!), lahko deluje kot zaščitni dejavnik pred nastankom bolezni. Pri otrocih iz nerazvitih dežel in tudi pri revnih otrocih iz razvitega sveta pa lahko višje tveganje za Hodgkinovo bolezen pripišemo pospešeni poliklonski B-celični aktivaciji kot posledici beljakovinske podhranjenosti in kroničnih parazitskih in protozojskih bolezni. Močnejšo poliklonsko B-celično aktivacijo zasledimo tudi v mesecih po porodu, ko naj bi mati s svojim imunoglobulini zaščitila otroka, kar bi lahko razložilo naše opažanje o pogostnejšem vzniku Hodgkinove bolezni v prvih mesecih

po porodu. In končno: Epstein-Barrov virus je močan spodbujevalec poliklonske B-celične aktivacije in je lahko vpleten v etiopatogenezo Hodgkinove bolezni tudi na tak, indirektnen način.

Številni avtorji danes domnevajo, da je Hodgkinova bolezen neoplastične narave, pri čemer se opirajo na vzporednice z drugimi malignimi boleznimi v klinični sliki, poteku bolezni in zdravljenju. Obenem ne smemo pozabiti, da bi tudi za avtoimunske obolenje samega imunskega sistema lahko predvideli podoben potek — progresivno proliferacijo limfatičnih tkiv, ki se širi od ene regije do druge in v poznih fazah vodi v celično deplecijo; oslabiljeno imunsko reaktivnost in povezavo z drugimi avtoimunimi fenomeni; pospešeno sedimentacijo in zvišan serumski baker kot znanilca aktivne faze bolezni; uspešno zdravljenje s citostatiki in z obsevanjem limfatičnih regij.

Ugotavljamo, da je patogeneza Hodgkinove bolezni še vedno odprto vprašanje. Živalskega modela bolezni žal še ne poznamo in tako trenutno ni videti možnosti, da bi razrešili dilemo, ali gre za neoplastično bolezen z močno avtoimuno sestavo, ali pa obratno — za avtoimuno bolezen s težnjo k neoplastični transformaciji. Uspešno sodobno zdravljenje je bolj rezultat empirije kot teoretičnih razmišljanj. Kakor ne bi bilo prav, ko bi zaradi teoretičnih dvomov o tem, ali gre res za neoplastično bolezen, začeli dvomiti o upravičenosti sodobnih obravnav v diagnostiki in zdravljenju te bolezni, tako tudi ne bi bilo prav, da bi opustili razmišljanje o naravi te bolezni samo zato, ker danes večino bolnikov lahko ozdravimo.

Spisek literature je na voljo pri avtorju.