

Referentgranskad – accepterad
för publicering 10 juli 2018.

Kostmanns syndrom

– parodontit ett viktigt kännetecken

Kostmanns syndrom är en allmänsjukdom där parodontit utgör en viktig del av sjukdomsbilden. Trots att sjukdomen är ovanlig är det därför viktigt att tandvårdspersonal har kunskap om tillståndet.

Antimikrobiella peptider utgör kroppens första försvarslinje mot invaderande mikroorganismer och finns hos alla levande organismer. Hos människa finns två huvudgrupper av antimikrobiella peptider, defensiner och katelicidin. Hans G Boman, mikrobiolog från Stockholm, spelade en viktig roll vid identifieringen av antimikrobiella peptider, ett arbete som till stor del gjordes genom studier av insekter [1].

I familjen katelicidin finns bara en medlem som förekommer hos människa och det är peptiden LL-37. Flera svenska forskare har gjort stora insatser för att belysa struktur och funktion hos LL-37 samt undersöka dess kliniska betydelse. Prekursorn för LL-37, hCAP-18, identifierades 1995 av tre forskargrupper parallellt [2–4]. Men redan på 1940-talet gjorde Rolf Kostmann (1909–1982), barnläkare och regementsläkare i Boden, iakttagelser och upptäckter som i efterhand har visat sig kunna kopplas till LL-37. Kostmann upptäckte en hög barnadödlighet hos vissa familjer i trakterna av Överkalix i Norrbottens län. Gemensamt för de drabbade barnen var allvarliga infektioner som orsakats av mycket låga nivåer av neutrofila leukocyter.

Kostmann disputerade 1956 och fick sjukdomen Kostmanns syndrom (morbus Kostmann) uppkallad efter sig [5]. Kostmanns syndrom innefattar en grupp diagnoser som kännetecknas av lågt antal neutrofiler, allvarliga infektioner/inflammationer samt mycket låga halter/avsaknad av LL-37 i blod och saliv. De första fallen av Kostmanns syndrom som Rolf Kostmann undersökte uppvisade hög feber, inflammation i mellanörat, mastoidit samt

bölder av olika storlekar. Den ursprungliga varianten av Kostmanns syndrom, som identifierades av Kostmann, är autosomalt recessivt nedärvd medan andra varianter av sjukdomen nedärvs via ett autosomalt dominant nedärvningsmönster.

Ur odontologiskt perspektiv är Kostmanns syndrom intressant, eftersom det är en allmänsjukdom där parodontit utgör en viktig del av sjukdomsbilden. I detta sammanhang bör det påpekas att även andra neutrofilsjukdomar, som kronisk benign



Författare

Daniel Nebel, ötdl, avd för parodontologi, Specialisttandvården, Hallands sjukhus, Region Halland.

Bengt-Olof Nilsson (bild), tdl, odont dr, prof i fysiologi, inst för experimentell medicinsk vetenskap, Lunds universitet. E-post: bengt-olof.nilsson@med.lu.se

Fakta 1. Vem var Kostmann?

Rolf Kostmann föddes 1909 och utbildade sig till barnläkare vid Norrtulls barnsjukhus i Stockholm 1937–1941. Under åren 1942–52 var han verksam vid Bodens garnisonssjukhus på 50 procent som regementsläkare och 50 procent som barnläkare. Han byggde upp en ny barnklinik vid garnisonssjukhuset och var den yngste chefen (33 år) på en barnklinik hittills. Kostmann flyttade till Boden 1942, det vill säga mitt under andra världskriget, och förutom soldaterna och deras befäl vid garnisonen och barnen i Norrbotten hade Kostmann också det medicinska ansvaret för 5 000 flyktingbarn från Finland 1942.

Rolf Kostmann disputerade vid Uppsala universitet 1956 med avhandlingen "Infantile genetic agranulocytosis (agranulocytosis infantilis hereditaria). A new recessive lethal disease in man". Han flyttade 1952 till Norrköping och barnkliniken vid Norrköpings sjukhus och gick i pension 1972. Rolf Kostmann avled 1982.

Källa: Ljunggren CG, Stenhammar L, Strömberg L. Icons in paediatrics: Rolf Kostmann (1909–1982). *Acta Paediatr* 2017; 106: 1070–2.

neutropeni, cyklisk neutropeni och autoimmun neutropeni, i hög grad är associerade med gingivit och parodontit [6]. Emellertid är Kostmanns syndrom speciellt eftersom det är en nedärvd sjukdom som kännetecknas av total avsaknad, alternativt extremt lågt antal, av neutrofiler.

Trots att Kostmanns syndrom är ovanligt är det viktigt för tandvårdspersonal att ha kunskap om tillståndet, eftersom parodontit är en väldokumenterad del i sjukdomsprocessen. Det orala engagemanget vid sjukdomen betyder att morbus Kostmann-patienter måste kontrolleras regelbundet av tandläkare/tandhygienist.

BIOLOGISKA VERKNINGSMEKANISMER HOS LL-37

Många inflammatoriska sjukdomar, däribland parodontit, kännetecknas av höga LL-37-nivåer i inflammationsområdet (tabell 1). Vita blodkroppar, däribland neutrofiler, rekryteras till inflammationsområdet och med all sannolikhet härrör det mesta LL-37 som finns i inflammationsområdet från neutrofiler. Även andra vita blodkroppar samt hudens och slemhinnans epitelceller bidrar, om än obetydligt jämfört med neutrofilerna, till produktionen av LL-37. I inflammationsområdet kommer LL-37 att motverka och bekämpa mikroorganismer och därmed förhindra att värdcellerna blir infekterade.

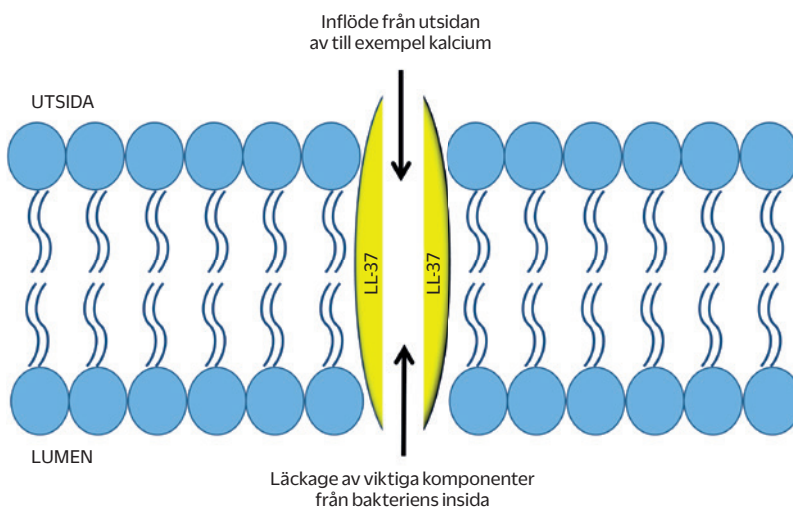
Kostmanns syndrom kännetecknas, som tidigare nämnts, av lågt antal neutrofiler och total avsaknad av LL-37 i blod och saliv [14]. Med stor sannolikhet uppträder de allvarliga och livshotande infektionerna hos patienter med Kostmanns syndrom på grund av avsaknad av LL-37. För att med säkerhet dra slutsatsen att det är LL-37-bristen som ger infektionerna krävs emellertid att infektionerna motverkas av tillförsel av syntetiserat, exogent LL-37, försök som så långt vi känner till ännu inte är gjorda.

De låga neutrofilhalten och infektionerna hos patienter med Kostmanns syndrom behandlas med granulocyt-kolonistimulerande faktor (G-CSF), varvid antalet neutrofiler i blodet ökar till en normal nivå och därmed slipper patienterna de livshotande infektionerna. Behandlingen med G-CSF är kontinuerlig och syftar till att långsiktigt upprätthålla normalt antal neutrofiler. Trots att G-CSF-behandlingen leder till normalt antal neutrofiler i blodet och att patienterna slipper allvarliga infektioner, förhindras inte inflammationen i gingivan och förlusten av benvävnad i anslutning till tänderna. Neutrofilerna saknar en viktig komponent, nämligen LL-37, och troligen beror de kvarstående problemen med gingivit och parodontit på avsaknad av LL-37 och dess antibakteriella aktivitet i saliv och parodontiet [14-16].

LL-37 utövar sin antimikrobiella effekt genom att permeabilisera bakteriernas cellvägg och bilda kanaler mellan bakteriens in- och utsida, vilket visas schematiskt i figur I [17]. Genom dessa porer

Tabell 1. Exempel på inflammatoriska sjukdomar som kännetecknas av höga halter av LL-37

Diagnos	Antimikrobiell peptid (LL-37)	Referens
Arterioskleros	arteriosklerotiska plaque	[7]
Parodontit	gingivalvätska, biopsier av gingiva	[8-11]
Psoriasis	lesioner	[12]
Rosacea	epidermis	[13]



Figur I. LL-37 dödar bakterier och utövar sin antimikrobiella effekt genom att binda sig till och borra hål i bakteriens cellvägg. Härigenom bildar LL-37 en kanal mellan bakteriens utsida och insida. Detta leder till att livsviktiga komponenter som enzymer strömmar ut ur bakterien samtidigt som till exempel kalcium flödar in och stimulerar bakteriedöd. Så småningom lyserar bakterien, det vill säga bakteriens struktur och organeller löses upp. Fosfolipider bygger upp bakteriens cellvägg och de representeras i bilden av blå cirklar med utskott.

strömmar livsviktiga komponenter ut ur bakterien, till exempel enzymer som behövs för att bilda energi i glykolysen. Den LL-37-inducerade permeabiliseringen leder också till att Ca²⁺ diffunderar längs sin koncentrationsgradient från utsidan till insidan av bakteriecellen. När koncentrationen av Ca²⁺ ökar inuti bakterien startar processer som leder till att denna lyserar och dör. Förutom att döda bakterier kan LL-37 också förhindra bakteriernas funktion genom att binda upp bakterietoxiner som lipopolysaccharid [3]. Dessutom har LL-37 visats kunna inducera programmerad celledöd (apoptos) samt stimulera sårsläkning [18, 19].

PATIENTER MED KOSTMANNS SYNDROM UPPVISAR PARODONTIT

I en studie utförd på fyra patienter med Kostmanns syndrom, som hade släktskap med personer i den familj som ursprungligen beskrevs av Rolf Kost-

”... morbus Kostmann-patienter måste kontrolleras regelbundet av tandläkare/tandhygienist.”



”Den parodontala sjukdomen hos Kostmanns syndrom-patienterna beror med all sannolikhet på att neutrofilerna inte producerar LL-37.”

mann, undersökte Pütsep et al [14] och Carlsson et al [16] parodontalt status. Samtliga fyra patienter med Kostmanns syndrom som inkluderades i studien diagnostiserades med sjukdomen före fem månaders ålder.

För att bota bristen på neutrofiler behandlades patienterna kontinuerligt med G-CSF. Alla patienterna hade parodontit då G-CSF-behandlingen inleddes. Tre av de fyra patienterna uppvisade pågående parodontit med fästeförlust trots normala neutrofilantal. Således orsakades parodontiten inte av underskott av neutrofiler i sig utan av brister i den funktionella kvaliteten hos dessa. Det är viktigt att poängtera att patienterna hade genomgått regelbundna undersökningar hos tandläkare/tandhygienist.

De neutrofila leukocyterna hos dessa tre patienter samt även deras saliv saknade LL-37, vilket tyder på att parodontal sjukdom vid Kostmanns syndrom kan tillskrivas oförmåga hos neutrofilerna att bilda LL-37. Den fjärde patienten, som hade genomgått benmärgrstransplantation, uppvisade ingen parodontal sjukdom och denna patients neutrofiler innehöll normala halter LL-37 då patienten undersöktes vid 15 års ålder.

En oberoende studie har en grupp forskare från Turkiet tillsammans med professor Martha Somerman rapporterat mycket grav parodontit hos en sexårig pojke och dennes treåriga syster som båda diagnostiserades med Kostmanns syndrom [20]. Hälften av alla erumperade tänder var mobila och inom sex månader från undersökningstillfället för-

lorade brodern alla kvarvarande tänder på grund av parodontit och periapikala infektioner. Parodontal stödbehandling en gång per månad med syfte att förhindra reinfektion stabiliserade parodontalstatusen under en tvåårig uppföljningsperiod. Tyvärr analyserade inte Hakki et al [20] nivåerna av LL-37 hos syskonens neutrofiler och i deras saliv.

Forskare har rapporterat förhöjda nivåer av LL-37 i gingivalvätskan vid parodontit (tabell 1). Detta fynd kan tolkas som att LL-37 frisätts lokalt vid infektionen/inflammationen av de neutrofila leukocyter som rekryteras till inflammationsområdet. Den kvantitativa ökningen av LL-37 är svår att uttala sig om. En möjlighet är att LL-37 visserligen ökar i inflammationsområdet hos patienter som drabbas av parodontit, men att ökningen är otillräcklig för att bromsa/stoppa infektionen/inflammationen.

KONKLUSION

Trots att Kostmanns syndrom är en sällsynt sjukdom, är det viktigt att odontologer får kunskap om tillståndet eftersom parodontit är ett kardinaltecken för sjukdomen.

Den parodontala sjukdomen hos Kostmanns syndrom-patienterna beror inte primärt på avsaknad av neutrofiler, utan med all sannolikhet på att neutrofilerna inte producerar LL-37. Vi vill därför med bakgrund av Rolf Kostmanns observationer samt efterföljande kollegers upptäckter och arbeten sätta fokus på LL-37-brist som en möjlig, bidragande etiologisk faktor till parodontit. ●

Referenser

- Boman HG. Antibacterial peptides: key components needed in immunity. *Cell* 1991; 65: 205–7.
- Agerberth B, Gunne H, Odeberg J et al. FALL-39, a putative human peptide antibiotic, is cysteine-free and expressed in bone marrow and testis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 195–9.
- Larrick JW, Hirata M, Balint RF et al. Human CAP18: a novel antimicrobial lipopolysaccharide-binding protein. *Infect Immun* 1995; 63: 1291–7.
- Cowland JB, Johnsen AH, Borregaard N. hCAP-18, a cathelin/pro-bactenecin-like protein of human neutrophil specific granules. *FEBS Lett* 1995; 368: 173–6.
- Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis (agranulocytosis infantilis hereditaria). A new recessive lethal disease in man. *Acta Paediatr Scand* 1956; 45: 1–78.
- Deas DE, Scott A, McDonnell M et al. Systemic disease and periodontitis: manifestations of neutrophil dysfunction. *Periodontology* 2000 2003; 32: 82–104.
- Edfeldt K, Agerberth B, Rottenberg ME et al. Involvement of the antimicrobial peptide LL-37 in human atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1551–7.
- Puklo M, Guentsch A, Hienstra PS et al. Analysis of neutrophil-derived antimicrobial peptides in gingival crevicular fluid suggests importance of cathelicidin LL-37 in the innate immune response against periodontogenic bacteria. *Oral Microbiol Immunol* 2008; 23: 328–35.
- Türkoğlu O, Kandiloglu G, Berdeli A et al. Antimicrobial peptide hCAP-18/LL-37 protein and mRNA expressions in different periodontal diseases. *Oral Dis* 2011; 17: 60–7.
- McCrudden MT, Orr DF, Yu Y et al. LL-37 in periodontal health and disease and its susceptibility to degradation by proteinases present in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 2013; 40: 933–41.
- Türkoğlu O, Emingil G, Eren G et al. Gingival crevicular fluid and serum hCAP18/LL-37 levels in generalized aggressive periodontitis. *Clin Oral Investig* 2017; 21: 763–9.
- Harder J, Schröder JM. Psoriatic scales: a promising source for the isolation of human skin-derived antimicrobial proteins. *J Leukoc Biol* 2005; 77: 476–86.
- Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med* 2007; 13: 975–80.
- Pütsep K, Carlsson G, Boman HG et al. Deficiency of antibacterial peptides in patients with morbus Kostmann: an observation study. *Lancet* 2002; 360: 1144–9.
- Carlsson G, Fasth A. Infantile genetic agranulocytosis, morbus Kostmann: presentation of six cases from the original “Kostmann family” and a review. *Acta Paediatr* 2001; 90: 757–64.
- Carlsson G, Wahlin YB, Johansson A et al. Periodontal disease in patients from the original Kostmann family with severe congenital neutropenia. *J Periodontol* 2006; 77: 744–51.
- Burton MF, Steel PG. The chemistry and biology of LL-37. *Nat Prod Rep* 2009; 26: 1572–84.
- Säll J, Carlsson M, Gidlöf O et al. The antimicrobial peptide LL-37 alters human osteoblast Ca²⁺ handling and induces Ca²⁺-independent apoptosis. *J Innate Immun* 2013; 5: 290–300.
- Ramos R, Silva JP, Rodrigues AC et al. Wound healing activity of the human antimicrobial peptide LL-37. *Peptides* 2011; 32: 1469–76.
- Hakki SS, Aprikyan AA, Yildirim S et al. Periodontal status in two siblings with severe congenital neutropenia: diagnosis and mutational analysis of the cases. *J Periodontol* 2005; 76: 837–44.