

BÜYÜK GRANÜLLÜ T HÜCRELİ LÖSEMİ

Reyhan KÜÇÜKKAYA*, Hüseyin KESKİN*, Öner DOĞAN**, Meliha NALÇACI*,
Yüksel PEKÇELEN**

ÖZET

Büyük granüllü lenfositik lösemi (BGLL), olgun görünümlü, geniş sitoplazmalı, sitoplazmasında azurofilik granüller içeren lenfositlerin artması ve nötrojeni ile karakterize nadir görülen bir klonal hastalıktır. BGLL iki ana gruba ayrılır: doğal katil hücresi kökenli (CD3-, CD56+) BGLL ve T hücresi kökenli (CD3+, CD56-) BGLL. Bu yayında T hücreli LGLL saptanan üç hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Granüllü lenfosit, lenfositler lösemi, sitotoksik lenfosit.

SUMMARY

Large Granular T Cell Leukemia: Large granular lymphocytic leukemia (LGLL) is an uncommon clonal disorder characterized by expansion of mature lymphocytes with abundant cytoplasm containing azurophilic granules and neutropenia. LGLL can be divided into two major subgroups: LGLL with natural killer origin (CD3-, CD56+) and LGLL with T cell origin (CD3+, CD56-). In this report, we present the clinical and laboratory features of three T cell-LGL patients.

Key Words: Granular lymphocyte, lymphocytic leukemia, cytotoxic lymphocyte.

GİRİŞ

Büyük granüllü lenfositik lösemi (BGLL), geniş sitoplazmalı, sitoplazmasında azurofilik granüller içeren olgun görünümlü lenfositlerin artışı ve nötrojeni ile giden, klonal bir hastalıktır. Normalde büyük granüllü lenfositler periferik kan mononükleer hücrelerinin yaklaşık %10-15'ini oluşturan bir lenfosit alt grubudur. Çoğunluğunu doğal katil (DK) hücreleri ve az bir kısmını da sitotoksik T lenfositleri oluşturur. Periferik kanda büyük granüllü lenfosit (BGL) oranı yaş ile artabilir; Ebstein-Barr, hepatit virüsleri ile oluşan enfeksiyonlar sırasında ve HIV enfeksiyonu seyrinde geçici olarak BGL artışı olabilir.

Ancak sayılan durumlarda artış daima poliklonaldır. Klonal BGL artışı ve bunun oluşturduğu klinik sendromların tanısı oldukça yenidir. İlk kez McKenna ve arkadaşları 1977' de periferik kanda BGL proliferasyonu ve kronik nötrojeni ile giden bir klinik antite tanımlamışlardır (10). Daha sonra bu hastaların bir kısmında romatizmal hastalıkların bulunabileceği gösterilmiştir. Periferik kanda klonal BGL proliferasyonu ile giden durumlar iki ana gruba ayrılır: 1) T-hücreli BGL proliferasyonu (CD3(+), CD56(-) BGL proliferasyonu), 2) DK-hücreli BGL proliferasyonu (CD3(-), CD 56 (+) BGL proliferasyonu). DK hücreli BGLL

agresif seyirli bir malignitedir. B semptomlarının, organomegalilerin ve ağır sitopenilerin ön planda olduğu bu hastalıkta, prognoz kötüdür. Oysa T hücreli BGLL kronik gidişli, kendine has ilginç bir tablo çizer (8,5,3,10). Bu yazıda T hücreli BGLL tanısı ile izlediğimiz 3 hastanın klinik verileri eşliğinde T hücreli BGLL tanıtılacaktır.

VAKA SUNUMLARI:

1. VAKA: (EA, 47 yaşında erkek) Mayıs 1997' de halsizlik, terleme kilo kaybı yakınmaları ile başvuran hastanın şikayetleri iki ay öncesine dayanmaktaydı. Fizik muayenesinde sağ kulak arkasında lipom, kot kavsini 6 cm aşan hepatomegali ve 8 cm aşan splenomegali mevcuttu, periferik lenfadenomegali yoktu. Romatizmal yakınmaları olmayan hastanın laboratuvar incelemelerinde sedimentasyon hızı 40 mm/saat, protein elektroforezinde gama globulin bandında poliklonal artış (2.78 gr/dl), hemogramında lökositoz (13200/mm³), lenfositoz (12500/mm³) nötropeni (200/mm³) ve trombositopeni (75000/mm³) saptandı. Periferik yaymada eritrositlerde mikrositoz dikkati çekti (ortalama eritrosit hacmi 75 fl), çekirdekli hücrelerin %80'ini nukleusları olgun görünümlü, geniş sitoplazmalı, sitoplazmada iri, azurofil boyanan granüller içeren lenfositler oluşturmaktaydı. Bu hücrelerin immünofenotipik incelemesinde, CD3+, CD8+, CD16+, CD56- oldukları görüldü. Batın ve toraks tomografisinde diffüz görünümde hepatosplenomegali dışında özellik yoktu. Kemik iliği aspirasyonunda lenfosit oranı %45 idi, kemik iliği biopsisinde, eritroid serisi baskın ilikte noduler ve diffüz görünümde neoplastik karakterde lenfoid infiltrasyon görüldü. Megakaryositer seri normaldi, myeloid seride belirgin azalma görüldü. İnfiltrasyonu yapan hücreler LCA(+), CD 3(+), CD 20 (-) bulundu. Orta derecede retikülün lif artışı saptandı. Demir, total demir bağlama kapasitesi, hemoglobin elektroforezi normal, ferritin yüksek bulundu. Serolojik

tetkiklerinde anti-nükleer antikor (ANA), antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA), romatoid faktör (RF), anti-insan immün yetersizlik virüsü antikor (HIV) negatif, sitomegalovirüs (CMV) ve Epstein-Barr (EBV) IgM antikorları negatif, IgG antikorları pozitif idi. Karyogram analizi normaldi. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle bakılan TCRb (T hücre reseptörü-b) gen düzenlenmesinde hastalığın klonal olduğu tespit edildi. Büyük granüllü T hücreli lenfositik lösemi tanısı ile izlenen hastaya masif organomegalileri nedeniyle COP (siklofosamid, vinkristin, prednizolon) kemoterapisi uygulandı. 9 kür kemoterapi sonunda hepatosplenomegalisi belirgin olarak geriledi, lenfositozu kayboldu, nötrofil sayısı 1000/mm³, trombosit sayısı 100.000/mm³ civarında seyretti. Kombine kemoterapiden sonra tedavisiz takip edilen hastanın, 16 aylık takip süresi boyunca kulak arkasındaki lipomunun infekte olması dışında başka bir infeksiyon atağı olmadı.

2.VAKA:

(SD 57 yaşında kadın) Ocak 1997' den beri halsizlik, iştahsızlık, gece terlemesi, yakınmaları başlayan hastanın özgeçmişinde 5 yıldır hipertansiyon, 2 yıldır Tip II diyabet, son bir yıldır tekrarlayan üst solunum yolları ve perirektal infeksiyon öyküsü mevcuttu. Hasta düzenli olarak indapamid 2.5 mg/g, gliklazid 160 mg/g kullanmaktaydı. Romatizmal yakınmaları olmayan hastanın fizik muayenesinde solukluk, dişetlerinde hiperemi, kot kavsini 4 cm aşan hepatomegali saptandı. Splenomegali ve lenfadenomegali saptanmadı. Biokimyasal incelemelerinde sedimentasyon hızı: 60 mm/saat, kan şekeri 155 mg/dl, protein elektroforezinde poliklonal gama globulin artışı (2.3 gr/dl) dışında bir patoloji yoktu. Hemogramda total lökosit 2700/mm³, (nötrofil 200/mm³, lenfosit 2100/mm³), hemoglobin 10.6 gr/dl, hemotokrit %32, ortalama eritrosit hacmi 66 fl, trombosit 272.000/mm³ bulundu. Periferik yaymada nötrofil %4, eozinofil %4, lenfosit %92 oranındaydı, mevcut lenfositlerin %90'ı iri,

azurofilik granüller içeren, sitoplazması geniş hücrelerden oluşmaktaydı, nukleusları olgun görünümdeydi. Bu hücrelerden yapılan immünofenotiplemede CD3+, CD8+, CD16+, CD56- oldukları tespit edildi. Eritrosit morfolojisi, hipokrom mikrositer idi. Demir, total demir bağlama kapasitesi normal değerlerde, ferritin 71.7 ng/ml idi, hemoglobin elektroforezinde hemoglobin A2 %3.4 bulundu. Bu bulgular ışığında hastada talasemi taşıyıcılığı olduğu düşünüldü. Kemik iliği aspirasyonunda, eozinofilik seri hariç diğer beyaz seri öncü hücreleri tek tük görüldü, lenfosit oranı %58 bulundu. Kemik iliği biopsisinde hafif retikülün lif artışı, interstisyel lenfoid infiltrasyon, intertrabeküler yerleşimli bir lenfoid nodül, eritroid seride artış, granülositik seride azalma ve maturasyon yetersizliği saptandı. İnterstisyel alandaki lenfositler CD3(+)’ liği göstermekteydi. Sitogenetik incelemede %50 karyotipte tetraploidi (92XXXX) saptandı. TCRb gen düzenlenmesinde hastalığın klonal olduğu tespit edildi. Büyük granüllü T hücreli lenfositik lösemi tanısı ile tedavisiz izlenen hastanın antibiyoterapiyle tamamen geçen nekrotizan gingivitis atağı dışında bir problemi olmadı. Hasta Ağustos 1997’ de (muhtemelen bir miyokard infarktüsü sonucu) ani gelişen bir kalp yetersizliği ile vefat etti.

3.VAKA: (ME, 66 yaşında kadın) Ocak 1998’ de, yaklaşık 1 yıldır tekrarlayan üst solunum yolları infeksiyonları, halsizlik yakınmaları ile başvuran hastanın özgeçmişinde astım bronşiale ve hipertansiyon mevcuttu. Romatizmal yakınmaları olmayan hastanın, fizik muayenesi normaldi.

Hemogramında lenfositoz (BGL 5400/mm³) ve anemi (hemoglobin 11.7 gr/dl, hematokrit %33, ortalama eritrosit hacmi 80 fl) saptandı. Periferik yaymada eritrositlerde mikrositoz ve poikilositoz mevcuttu, tipik azurofilik granüllü lenfositler dikkati çekmekteydi (%90), periferik kandan yapılan immünofenotiplemede bu lenfositlerin CD3+, CD8+, CD16+, CD56-

olduğu bulundu. Kemik iliği aspirasyonunda lenfosit oranı %75 olan hastanın, kemik iliği biyopsisinde diffüz lenfositik infiltrasyon saptandı. Romatizmal ve viral hastalıklar açısından yapılan serolojik incelemeler negatif kaldı. Toraks tomografisinde en büyüğü 1 cm boyutlarında olan multipl lenfadenomegaliler saptandı, batin tomografisinde patolojiye rastlanmadı. Protez amaçlı yapılan diş çekiminde, diş köklerinde granülomlar saptanan hastanın bu granülomlarının patolojik incelemesinde yoğun lenfositik infiltrasyon gözlemlendi. 9 aylık tedavisiz takibi sırasında penisilin türevlerine yanıt veren üst solunum yolları infeksiyonu atakları oldu.

Vakaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo-1’ de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

T hücreli BGLL sitotoksik T lenfositlerinin artmasıyla giden kronik bir lenfoproliferatif hastalıktır. Her yaş grubunda olabilir (4-48, median yaş 55), her iki cinsten eşit oranlardadır (8,5). Periferik kanda artan lenfositlerin tipik morfolojik ve immünofenotipik özellikleri tanı koydurucudur (Resim-1).

Hastalarda lenfosit sayısı değişkendir, genellikle lenfositoz mevcuttur. Tanı için BGL miktarının 200/mm³ olması gerektiğini öne sürenler yanında (8,9,11), bu sayının altındaki değerleri de anlamlı kabul edenler mevcuttur (14). Bazı hastalarda istirahatte BGL sayısı normal iken, egzersiz sonrası belirgin bir şekilde arttığı bildirilmiştir (11). T-BGLL’de artan lenfositler aktif sitotoksik T lenfositleridir Hastalığın patogenezi iki hipotez öne sürülmektedir. Birincisi insan T hücreli lösemi virüsü (HTLV) ile infeksiyondur. Hastaların bir kısmında HTLV proteinlerine rastlanması bu hipotezi desteklemektedir. İkinci hipotez apopitoz ile ilgili genlerdeki disregülasyon sonucu hücrelerde apopitozun gerçekleşmemesi ve sitotoksik T lenfositlerinin birikmesidir. Fas geni ve ligandı ile ilgili çalışmalar bu teoriyi desteklemektedir (5,8).

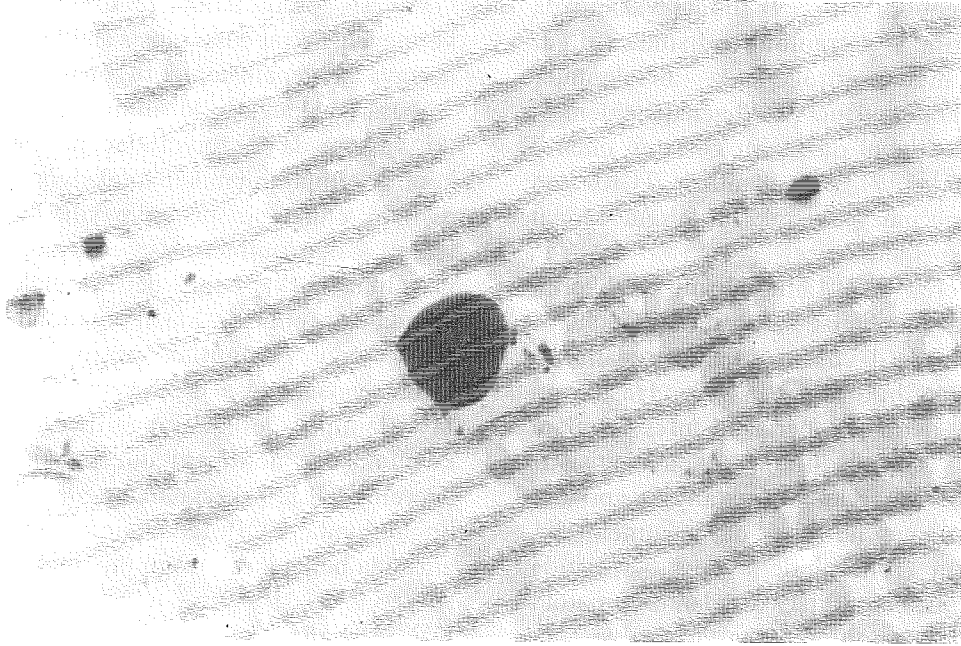
Hastalığın klinik ve laboratuvar bulguları

Tablo 1: Vakaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri:

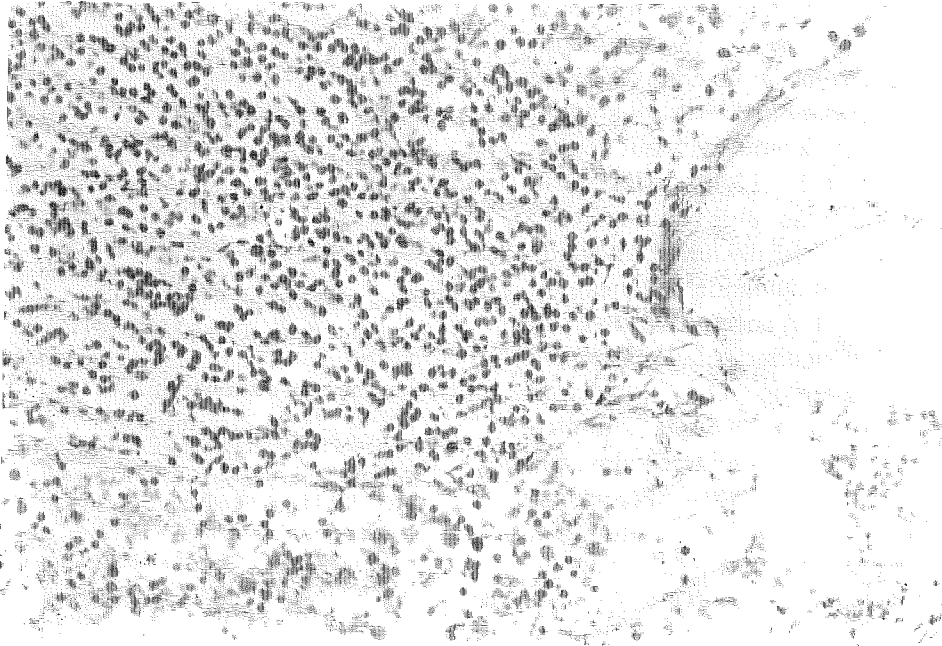
| VAKALAR | (1) | (2) | (3) |
|----------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Yaş/Cinsiyet | 47/erkek | 57/kadın | 66/kadın |
| Fizik Muayene | masif hepatosplenomegali | hepatomegali | normal |
| B-septomları | (+) | (+) | yok |
| Hemogram | 12500/mm ³ | 2700/mm ³ | 5400/mm ³ |
| BG Lenfosit | 200/mm ³ | 300/mm ³ | 300/mm ³ |
| Nötrofil | 75000/mm ³ | 210.000/mm ³ | 275000/mm ³ |
| Trombosit | 13gr/dl/%38 | 10.6gr/dl/%32 | 11.7gr/dl/%33 |
| Hb/Hct | | | |
| İmmünofenotipleme | CD3+ CD8+ CD16+ CD56- | CD3+ CD8+ CD16+ CD56- | CD3+ CD8+ CD16+ CD56- |
| Kemik İliği Biopsisi | nodüler ve diffüz lenfositik infiltrasyon | diffüzyon lenfositik infiltrasyon | diffüzyon lenfositik infiltrasyon |
| Sitogenetik | normal karyotip | tetraploidi | bilinmiyor |
| TCRβ gen düzenlemesi | (+) | (+) | bilinmeyen |

değişkendir. Vakaların % 84'ünde nötropeni (<2000/mm³) - yaklaşık - yarısında - ağır nötropeni (<500/mm³) mevcuttur. Bazı vakalarda kemik iliğinde myeloid seride baskılanma, bir kısım vakada da serumda anti-nötrofil antikorları tespit edilmiştir (5,6,8,9,12,14). Bizim vakalarımızın tamamında rastlanan ağır nötropeni, kemik iliğinde myeloid seride baskılanma ile beraberdir, anti-nötrofil antikorları negatif bulunmuştur. Bir vakamızda nedeni açıklanamayan eozinofil seride belirginleşme dikkati çekmektedir. Ağır nötropenin getirdiği en önemli sorun tekrarlayan infeksiyonlardır. Bu hastalarda humoral ve hücreli immünitede de bozukluklar tanımlanmıştır. Genellikle deri, yumuşak doku ve üst solunum yolları infeksiyonlarına rastlanmaktadır (5,6,8,9). Vakaların yaklaşık yarısında anemi mevcuttur. BGL'in eritropoezi baskıladığı in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Nadir olarak saf eritrositer aplazi görülebilir (5,8,12,14). İmmün hemolitik anemili vakalar da bildirilmiştir (6). Literatürde bu vakalarda makrositer anemiden bahsedilirken, bizim üç vakamızda da

mikrositoz dikkati çekmiştir. İkinci vakanın yapılan incelemelerinde Talasemi taşıyıcılığı saptanmıştır. Diğer iki vakada ise mikrositoz kronik hastalığa bağlanmıştır. Trombositopeni vakaların yaklaşık % 20'sinde mevcuttur. Genellikle hafif trombositopeni vardır, ancak immün trombositopeni şeklinde de görülebilir (5,6,8). Bu vakaların çoğunda kemik iliğinde megakaryositler mevcuttur. Bazılarında anti-trombosit antikorları bulunabilir. Trombositopeni oluşumunda birinci vakada olduğu gibi hipersplenizm de rol oynayabilir. Kemik iliği infiltrasyonu vakaların % 80-90 da bildirilmiştir. Çoğu diffüz, bir kısmı nodüler infiltrasyon şeklindedir (Resim 2). Dalak (% 50 vakada), karaciğer (% 23 vakada) tutulumu ve tek tek vakalar halinde ince barsak, böbrek adrenal gland, göz ve tiroid tutulumu bildirilmiştir (8,12,14). Üçüncü vakamızda rastladığımız dış kökünde granülömler yapan BGL infiltrasyonu şimdiye kadar bildirilmemiş nadir bir tutulum şeklidir. Hastalığa özgü belirgin bir sitogenetik bozukluk yoktur, bazı vakalarda çeşitli karyotipik anomaliler gösterilmiştir (trisomi



Resim 1. Birinci vakanın periferik yayması: Normal lenfositlerden büyük; geniş ve soluk sitoplazmalı ve sitoplazmasında belirgin azurofilik granüller bulunan lenfositler dikkati çekiyor (May Grünwald Giemsa X 1000).



Resim 2. Birinci vakanın kemik iliğinde paratrabeküler yerleşimli noduler infiltrasyon yapan BGLL hücreleri izlenmektedir (Hematoksilen eozin X350).

14, trisomi 8, trisomi 3, 5q-, inversiyon 12 ve Turner fenotipi) (6,8,9). İkinci vakamızda rastladığımız tetraploidi dışında diğer vakalarımızda sitogenetik incelemeler normal bulunmuştur. TCR β gen düzenlemesi hastalığın klonal olduğunu gösteren önemli bir bulgudur (7). İki vakamızda TCR β gen düzenlemesine bakılarak hastalığın klonal olduğu ispatlanmıştır.

DK- hücreli BGLL'nin aksine T hücreli BGLL kronik bir seyir gösterir. Prospektif bir çalışmada 4 yılda mortalite ortalama % 20 olarak bildirilmiştir (1). Hastaların çoğunda dermal, perianal infeksiyonlara rastlanır, başlıca ölüm nedeni sepsistir (3,5,8,10,12). Klonal hastalığın spontan remisyonu ve nöksleri de bilinmektedir. Hastalığın öncesinde veya seyrinde romatolojik hastalıklar (ön planda romatoid artrit, myeloproliferatif hastalıklar ve akut myeloid lösemi) ortaya çıkabilmektedir (1,8,12,14).

Genellikle hastalığın yavaş ilerlediği ve tedavi gerektirmediği belirtilmektedir. Ciddi nötropeniye bağlı tekrarlayan infeksiyonlar, otoimmün komplikasyonlar, saf eritroid seri aplazisi ve masif organomegali tedavi endikasyonları arasında sayılmaktadır. Hastalığın tek ajanla kemoterapiye (metil prednizolon, klorambusil, siklofosamid, kloroadenozin, hidroksiüre) iyi yanıt verdiği bildirilmektedir (6,8,9,12,14). Hastaların çoğunda kısmi cevap elde edilmektedir. Diğer tedavi seçenekleri arasında splenektomi yer almaktadır. Splenektomi nötrofil sayısını arttırır, ancak BGL sayısı da artar. İmmün sitopenileri olan hastalarda veya masif splenomegalisi olanlarda önerilmektedir (8,12). Koloni stimulan faktörler de nötropeniye düzeltmek amacıyla kullanılmıştır. Literatürde GM-CSF'e yanıtın G-CSF'e kıyasla daha az olduğunu savunanlar yanında (8), GM-CSF'e daha iyi yanıt alındığını bildiren bir vaka sunumu da mevcuttur (4). Ancak elde edilen yanıtın kalıcı olmadığı ileri sürülmektedir (13). Ağır nötropeni sonucu yaşamı tehdit edilen infeksiyonların tekrarlaması durumunda kemik iliği transplantasyonu gündeme

gelebilir. Literatürde splenektomi, G-CSF ve GM-CSF, prednizolon tedavilerine yanıt vermeyen, tekrar eden sepsis atakları olan bir hastaya allogeneik kemik iliği nakli yapıldığı ve başarılı olduğu bildirilmiştir (13). Bizim iki vakamızda antibiyotikler ile rahatlıkla kontrol altına alınabilen infeksiyon atakları dışında ciddi bir problem olmadığından tedavi düşünülmemiştir. İkinci vaka hastalıkla ilişkisiz bir nedenle takibin 8. ayında vefat etmiştir. Masif organomegalileri lenfositozu ve mutlak nötropeni olan birinci vakamız ise COP kemoterapisinden faydalanmış, organomegalileri belirgin küçülmüş ve nötropeni düzelmiştir. Biz T hücreli BGLL'li hastalarda tedavi ihtiyacı doğduğunda COP tedavisinin seçenekler arasında bulundurulmasını önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Bowman, S.J., Geddes, G.C., Corrigan, V., Panayi, G.S., Lanchbury, J.S.: Large granular lymphocyte expansion in Felty syndrome have unusual phenotype of activated CD 45RA+ cells. *Br J Rheum* 35:1252 (1996).
2. Chan, W.C., Check, I., Schick, C., Brynes, R.K., Kateley, J., Winton, E.F.: A Morphologic and immunologic study of large granular lymphocyte in neutropenia with T lymphocytosis. *Blood* 63:1133 (1984).
3. Chan, W.C., Link, S., Mawle, A., Check, I., Winton E.F.: Heterogeneity of large granular lymphocyte proliferations: delineation of two major subtypes. *Blood* 68: 1142 (1986).
4. Lamy, T., Anriot, L., Drenou, B., Fauchet, R., Genetet, N., Semana, G.: Response to granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) but not to G-CSF in a case of agranulocytosis associated with large granular lymphocyte (LGL) leukemia (latter) *Blood* 85: 3352 (1995).
5. Loughran, T.P.: Large granular lymphocytic leukemia: An overview. *Hospital Pract* 15: 133 (1998).
6. Loughran, T.P., Kadin, M.E., Starkebaum, G., Abkowitz, E.A., Clark, E.A., Distche, C., Lum, L.G., Slichter, J.: Leukemia of large granular lymphocytes: association with clonal chromosomal abnormalities and autoimmune neutropenia, thrombocytopenia, and hemolytic anemia. *Ann Int Med* 102:169 (1985).
7. Loughran, T.P., Starkebaum, G., Aprile, J.A.: Rearrangement and expression of T-cell receptor genes in large granular lymphocyte leukemia. *Blood* 71:822 (1988).
8. Loughran, T.P.: Clonal disease of large granular lymphocytes. *Blood* 82:1 (1993).

9. Madhav, V.D., Li, C., Lust, J.A., Tefferi, A., Philyly, L.: Clinical spectrum of clonal proliferations of large granular lymphocytes. A T cell clonopathy of undetermined significance. *Blood* 84:1620 (1994).
10. McKenna, R.W., Arthur, D.C., Gajl-Peczalska, K.J., Flynn, P., Brunning R.D.: Granulated T cell lymphofytosis with neutroenia. Malignant or benign chronic lymphoproliferative disorder *Blood* 66:259 (1985).
11. Mulligan, S.P., Wills, E.J., Young G.A.R.: Exercise-induced CD8 lymphocytosis: a phenomenon associated with large granular Lymphocyte leukemia. *Br J Haematol* 75:175 (1990).
12. Pandolfi, F., Pezzutto, A., Rossi, G., Pasqualetti, D., Semenzato, G., Quinti, I., Ranucci, A., Raimondi, R., Basso, G., Strong, D.M., Fontana, L., Aiuti, F.: Characterisation of two patients with lymphomas of large granular lymphocytes: *Cancer* 53: 445 (1984).
13. Seebach, J., Speich, R., Gmür, J.: Allogeneic bone marrow transplantation for CD3+/TCR8+large granular lymphocyte proliferation (Letter). *Blood* 5:853 (1995).
14. Sementazo, G., Zambello, R., Starkebaum, G., Oshimi, K., Loughran, T.P.: The lymphoproliferative disease of granular lymphocytes: updated criteria for diagnosis. *Blood* 89:256 (1997).