

Nagy, granulált citoplazmájú lymphocytás leukaemia

Ritka betegség, személyre szabott kezelési lehetőségekkel

Adamkovich Nóra dr.¹ ■ Kispál Mihály dr.³ ■ Krenács László dr.²
Bagdi Enikő dr.² ■ Borbényi Zita¹

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Hematológiai Osztály, ²Daganatpatológiai és Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Szeged
³Dr. Bugyi István Kórház, Onkológiai Osztály, Szentes

Bevezetés: A nagy, granulált lymphocytás leukaemia ritka, legtöbbször krónikus lefolyású betegség. Vezető tünete a neutropenia, de okozhat más immun mediálta cytopeniát is. A kezelés megkezdését a tünetek súlyossága indokolja. Nincs egységes kezelési ajánlás, a választásánál a klinikai tüneteket kell figyelembe venni. **Célkitűzés:** A szerzők saját tapasztalataik alapján összefoglalják a diagnózis fontos lépéseit és a kezelés lehetőségét, illetve szükségességét. **Módszer:** Összesen 17 nagy, granulált lymphocytás leukaemiás beteg adatait dolgozták fel retrospektív módon. **Eredmények:** A 17 beteg közül 7 esetben volt szükség kezelésre, közülük 4 esetben indokolta ezt a transfúziót igénylő anaemia, a többi betegnél neutropenia miatt indult kezelés. Négy esetben kortikoszteroid adását kezdték, egy esetben ciklosporinnal kiegészítve. Anti-CD52-, kis dózisu metotrexát- és kombinált kemoterápia egy-egy betegnél történt. A kezelésekre 5 betegnél sikerült részleges választ elérni, míg két beteget sepszis következtében elveszítettek. **Következtetések:** A diagnózis felállítását követően a betegek kisebb hányada igényel kezelést. Az immunszuppresszív kezelés eredményes lehet, de a hatás gyakran átmeneti. A legsúlyosabb szövődmény a sepszis, amely neutropeniás esetekben továbbra is jelentős mortalitási kockázattal jár. Orv. Hetil., 2014, 155(11), 414–419.

Kulcsszavak: nagy granulált lymphocytás leukaemia, neutropenia, immunszuppresszió

Large granular lymphocyte leukemia

A rare disease with personalized treatment options

Introduction: Large granular lymphocyte leukemia is rare, mainly chronic disease. The most common complication is neutropenia, but other immune-mediated cytopenia may also occur. There are no unified treatment recommendations and initiation of treatment mainly depends on the severity of the symptoms. **Aim:** The aim of the authors was to analyze the main steps of the diagnosis and the necessity and outcome of treatment in their patients diagnosed with large granular lymphocyte leukaemia. **Method:** The authors retrospectively analyzed the data of 17 large granular lymphocyte leukemia patients. **Results:** Of the 17 patients, 7 patients required treatment because of transfusion dependent anemia (4 patients) or neutropenia (3 patients). In 4 patients corticosteroid was given (supplemented with cyclosporine in one patients), while the other patients received anti-CD52 (one patient), low dose methotrexate (one patient) and combined chemotherapy (one patient). Five patients achieved partial response, and two patients died in sepsis. **Conclusions:** In this cohort only a smaller proportion of patients required therapy. Immunosuppression can be successful, but the effect in most cases was temporary. The most serious complication was sepsis, which is associated with a significant risk of mortality in cases with neutropenia.

Keywords: large granular lymphocyte leukemia, neutropenia, immunosuppression

Adamkovich, N., Kispál, M., Krenács, L., Bagdi, E., Borbényi, Z. [Large granular lymphocyte leukemia. A rare disease with personalized treatment options]. Orv. Hetil., 2014, 155(11), 414–419.

(Beérkezett: 2013. december 4.; elfogadva: 2013. december 30.)

Rövidítések

LGL = (large granular lymphocyte leukemia) nagy, granulált citoplazmájú lymphocytás leukaemia

A nagy, granulált citoplazmájú lymphocytás leukaemia (LGL) ritka betegség. A WHO 2008-as klasszifikációja az érett T- és NK-sejtes kórképek közé sorolja. Az összes krónikus lymphoid leukaemia körülbelül 2–3%-át teszi ki [1]. Klinikai szempontból legfontosabb tünete nem a fokozott sejtproliferáció, hanem az esetenként több sejtvonalra is kiterjedő immuncytopenia, leggyakrabban neutropenia. A betegség T- és NK-sejt-eredetű egyaránt lehet. Az esetek 85%-a indolens T-sejtes LGL-leukaemia. Nőkben és férfiakban hasonló gyakorisággal fordul elő, általában idősebb korban jelentkezik, a diagnózisakor az átlagéletkor 60 év körül van. Az agresszív NK-sejtes forma – amely jóval ritkább az előbbinél – fiatalabb életkorban gyakoribb, a medián életkor a diagnózis felállításakor 40 év körül van. A tünetmentes esetekben elegendő lehet a betegek szoros követése, míg tüneteket okozó cytopenia kialakulásakor indokolt a kezelés mielőbbi megkezdése. Az LGL-leukaemia különböző típusainak klinikai jellemzőit az 1. táblázatban foglaltuk össze [2].

A T-sejtes LGL-leukaemia kialakulásának pontos patomechanizmusa még nem teljesen ismert. Az eddigi ismeretek szerint kialakulásában jelentős szerepet játszik a tartós immunstimuláció [3]. Ezt támogatja az a tény, hogy a T-sejtes LGL-leukaemia gyakran társul autoimmun betegségekkel [4]. Egy másik fontos tényezőnek látszik az apoptózis szabályozásában bekövetkezett hiba. Szemben a normális T- és NK-sejtekkel, a leukaemiás LGL-sejtekben valószínűleg nem játszódik le megfelelően a FAS-mediált aktiváció indukálta sejthalál [5]. A kezdeti polyclonalis válasz kiváltásában lehet szerepe az Epstein-Barr-vírus-infekciónak is, különösen az ag-

resszív NK-sejtes LGL-leukaemia kialakulása során [6]. LGL-leukaemia kialakulását leírták csontvelő és más szerv transzplantációját követően is [7]. Ilyenkor a krónikus antigénstimulációt a transzplantáció következtében kialakult immunológiai változások okozzák.

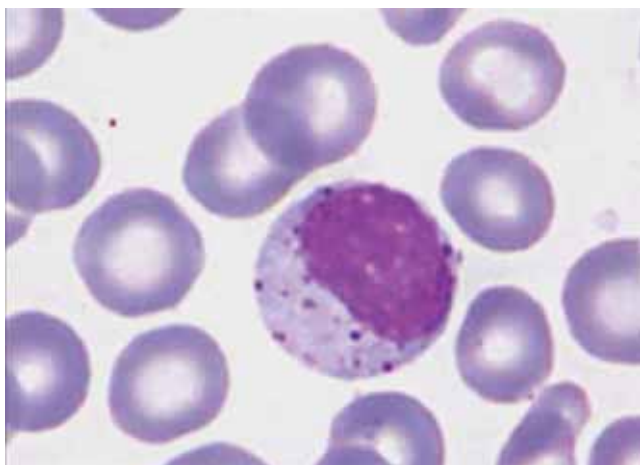
A diagnózis felállításában a laboratóriumi vizsgálatokon kívül fontos szerepe van a klinikai jellemzők felismerésének. Amikor egy neutropeniás betegnél lépmegnagyobbodást, lymphocytosist és esetleg valamilyen autoimmun jelenséget is találunk, mindenképpen gondolni kell az LGL-leukaemia fennállására. E mellett szól, hogy a perifériás vérben jellegzetes nagy (15–18 µm), bőséges citoplazmával rendelkező sejteket látunk, amelyek citoplazmájában jellegzetes azurofil granulomok láthatóak, magjuk általában kerek, esetleg bab alakú (1. ábra). Kórosnak tekinthető, ha ezen sejtek száma meghaladja a 0,4–2×G/L-es értéket [8]. A diagnózis pontosításában az immunfenotípus meghatározása további segítséget nyújt. Az aktivált T-sejt-fenotípus (CD3+/CD8+/CD57+ és/vagy CD16+) a T-sejtes LGL-leukaemiára jellemző, míg az esetek kisebb részében az NK-sejtekre jellemző (CD3–/CD8+/CD16+ és/vagy CD16+/CD56+) fenotípust találhatunk, amely az NK-sejtes LGL-leukaemia diagnózisát támasztja alá [9]. A csontvelő-biopszia elvégzése mindenképpen javasolt. Ennek során a csontvelőben interstitialisan kimutatható CD8+ sejtek jelenléte (2. ábra), a granzyme B (3. ábra) és a perforin szintén a fenti diagnózist erősíti [10]. T-sejtes LGL-leukaemia diagnózisához ezenfelül kulcsfontosságú a T-sejt-receptor-gamma-gén-átrendezés vizsgálata PCR-módszerrel. Ennek segítségével ugyanis a T-sejtek monoclonalitása igazolható [11].

A T-sejtes LGL-leukaemia diagnózisához szükséges vizsgálatokat az alábbiakban foglaljuk össze [12]:

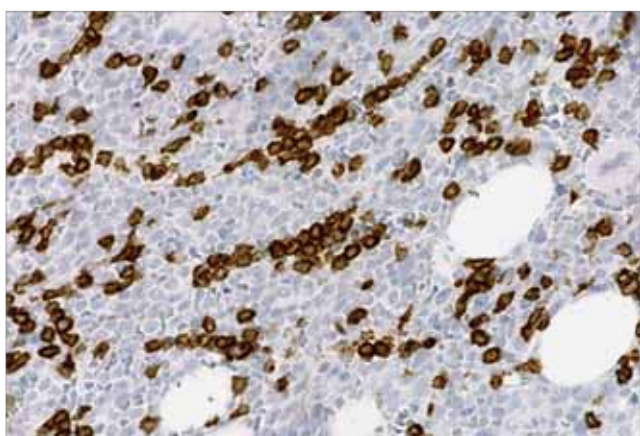
1. Laboratóriumi vizsgálatok
 - a) relatív/abszolút lymphocytosis,

1. táblázat | Az LGL-leukaemia különböző típusainak klinikopatológiai jellemzői [2]

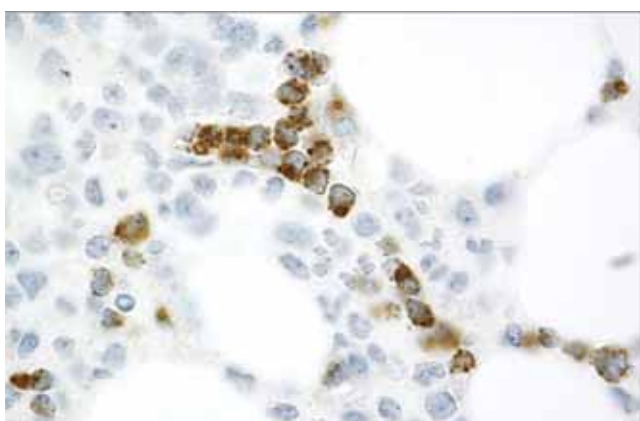
	Indolens T-sejtes LGL-leukaemia	Agresszív T-sejtes LGL-leukaemia	Agresszív NK-sejtes leukaemia	Krónikus NK-sejtes lymphocytosis
Átlagéletkor	60	40	40	60
Nő:férfi arány	1:1	2:1	1:1	7:1
Fenotípus	CD3+, TCRαβ, CD8+, CD57+CD16+	CD3+, TCRαβ, CD8+, CD56+CD16+	CD3–, CD16+, CD56+	CD3–, CD16+, CD56+
T-sejt-receptor-gén-átrendezés	TCRγ/δ	TCRγ/δ	Germlin	Germlin
EBV	–	–	+	–
Klinikai megjelenés	1/3 tünetmentes 2/3: cytopenia, lépmegnagyobbodás, rheumatoid arthritis	Minden beteg: organomegalia, cytopenia, nyiroksomó- magnagyobbodás	Minden beteg: organomegalia, cytopenia, nyiroksomó- magnagyobbodás	60% tünetmentes 40% cytopenia, vasculitis, neuropathia, lépmegnagyobbodás
Kezelés	Megfigyelés, immunszuppresszió	ALL-protokollok	ALL-protokollok	Megfigyelés, immunszuppresszió
Prognózis	Jó	Rossz	Rossz	Jó



1. ábra | LGL-sejt vérkenetben



2. ábra | CD8-pozitív sejtek a csontvelőben



3. ábra | Granzyme B-pozitív sejtek a csontvelőben

- b) LGL-sejtek a kenetben,
- c) CD4/CD8 arány megfordulása.

2. Immunfenotípus

- a) CD2+, CD5+, CD3+,
- b) legtöbbször CD8+, kevesebb CD4+/CD8+ vagy CD4+,
- c) CD27+, CD28– sejtek,

- d) CD57+, CD16+, perforin/granzyme + (CD56+ az agresszívebb formákban).

3. T-sejt-receptor-gén-átrendeződés

- a) TCR-gamma-PCR,
- b) Southern blot.

A betegség kezdetén az esetek 30%-a klinikailag tünetmentes lehet, mégis a betegek 85%-ánál a vezető tünet a neutropenia, amely gyakran jár együtt infekcióval, lázzal. Bár ellentétben az egyéb hematológiai betegségek következtében kialakult neutropeniával, az LGL-leukaemiás betegek, az alacsony neutrofilszám ellenére is, viszonylag hosszú ideig tünetmentesek. Az opportunista infekciók ritkák. Az egyéb cytopeniák, mint a tiszta vörösvérsejt-aplasia, illetve az immunmediált thrombopenia jóval ritkábbak, mint a neutropenia. Egyes betegeknél a neutropenia, anaemia, illetve a pancytopenia a betegség lefolyása során más-más időpontokban jelenik meg [12]. A pancytopenia kialakulását befolyásolhatja a splenomegalia is, amely a betegek 20–50%-ánál figyelhető meg. Nyirokcsomó-megnagyobbodás vagy B-tünetek előfordulása nagyon ritka. Agresszívebb formába történő transzformáció elvétve fordul elő [13]. A T-LGL-leukaemia gyakran társul autoimmun betegséggel – leggyakrabban rheumatoid arthritisszel. Ezeket az eseteket sokszor nehéz elkülöníteni a Felty-szindrómától, ahol a neutropenia lépmegnagyobbodással és rheumatoid arthritisszel társul [14].

A betegek mintegy 60–70%-a igényel kezelést a betegség valamely szakaszában, míg 30%-uknál csak megfigyelés szükséges. A kezelés megkezdésének fő indoka a súlyos neutropenia következtében kialakuló gyakori, esetenként súlyos infekciók létrejötte, ritkábban a súlyos vérszegénység, thrombopenia, illetve esetenként súlyos B-tünetek [15]. A kezelésben szóba jönnek immun-suppresszív gyógyszerek, leggyakrabban kortikoszteroid és ciklosporin [16]. A citosztatikumok közül a metotrexáttal van a legtöbb tapasztalat [17], de bizonyos esetekben szóba jön a ciklofoszfamid is [18]. Az új szerek közül a monoclonalis anti-CD52 adása lehetséges [19], de fázis 1. és 2. típusú klinikai vizsgálatok keretében olyan új szereket is kipróbáltak már, mint a farnezil-transzferáz-gátló tipifarnib vagy az anti-CD2 monoclonalis antitest, a siplizumab [20]. Fiatal, konzervatív kezelésre refrakter eseteknél azonban gondolni kell az allogén csontvelő-transzplantációra is [21].

Betegek és módszerek

Az elmúlt 6 évben 17 LGL-leukaemiás beteget észleltünk. A betegek klinikai adatait a 2. táblázat mutatja be. A betegek átlagéletkora 60 év volt, enyhe női túlsúly (10:7) volt kimutatható. A vérképeltérések közül izolált neutropenia 5 esetben (Grade 1–3), izolált anaemia 6 esetben (Grade 1 1 esetben, Grade 3–4 5 esetben), anaemia és neutropenia együttesen 2 betegnél volt észlelhető. Lépmegnagyobbodást összesen 7 betegnél találtunk, ami egy kivételével (ahol cytopenia nem volt észlelhető)

2. táblázat | Betegadatok – klinikai jellemzők

Beteg	Kor (év)	Nem	Csontvelő	Egyéb	Molekuláris genetika	Neutropenia	Anaemia	Lépmegnagyobbodás
1.	66	Férfi	Igen	Vérkenet	Pozitív	Nincs	Nincs	Van
2.	85	Nő	Igen		Pozitív	Nincs	Gr. 1	Nincs
3.	65	Nő	Igen	Vérkenet	Pozitív	Gr. 2	Nincs	Nincs
4.	51	Férfi	Igen		Pozitív	Gr. 1	Nincs	Nincs
5.	23	Férfi	Igen	Máj, lép	Negatív	Gr. 2–3	Gr. 1–4	Van
6.	26	Nő	Igen		Pozitív	Nincs	Gr. 3	Nincs
7.	66	Nő	Igen	Máj	Pozitív	Nincs	Nincs	Nincs
8.	61	Férfi	Igen		Pozitív	Nincs	Gr. 4	Van
9.	74	Nő	Igen	Vérkenet	Pozitív	Gr. 3	Nincs	Van
10.	18	Nő	Igen	Máj	Pozitív	Gr. 2	Nincs	Van
11.	67	Nő	Igen		Nem történt	Nincs	Nincs	Nincs
12.	65	Nő	Igen		Negatív	Gr. 1	Gr. 1	Van
13.	43	Férfi	Igen		Negatív	Gr. 2	Nincs	Nincs
14.	68	Nő	Igen		Gyanút keltő	Nincs	Nincs	Nincs
15.	81	Férfi	Igen		Pozitív	Nincs	Gr. 3	Nincs
16.	51	Férfi	Nem	Máj	Pozitív	Nincs	Gr. 4	Van
17.	75	Nő	Igen		Pozitív	Nincs	Gr. 4	Nincs

3. táblázat | Betegadatok – kezelés

Beteg	Kor (év)	Kezelés	Indok	Hatékonyság	Követés (hó)
1.	66	Nem			83
2.	85	Nem			3†
3.	65	Nem			70
4.	51	Nem			5
5.	23	Kemo- terápia	Szervinfiltráció	PR	120†
6.	26	Nem			11
7.	66	Nem			8
8.	61	Metotrexát	Anaemia	NR	5†
9.	74	Szteroid	Pancytopenia	NR	8†
10.	18	Szteroid	Láz, neutropenia	Tünetmentes	38
11.	67	Szteroid	Anaemia	PR	40
12.	65	Nem			12
13.	43	Nem			25
14.	68	Nem			11
15.	81	Nem			9
16.	51	Ciklosporin + szteroid	Anaemia	PR	5
17.	75	Anti-CD52	Anaemia	PR	12

valamilyen vérképzéssel is társult. A diagnózis felállítása egy eset kivételével (ahol májbiopszia történt) a csontvelő biopsziás anyagából történt. A betegek közül 13 esetben a morfológiai és immunfenotípuson alapuló

diagnózist a molekuláris vizsgálat (T-sejt-receptor-gén-átrendeződéskimutatása – TCR) is alátámasztotta. A betegek közül 7 esetben volt szükség kezelés megkezdésére, legtöbb esetben a transzfúziót igénylő anaemia volt a kezelés indoka.

Eredmények

A kezeléssel kapcsolatos adatokat a 3. táblázatban foglaltuk össze. Négy betegnél kortikoszteroidkezelést kezdtünk. Közülük kettőnél anaemia miatt, kettőnél pedig neutropenia miatt volt szükség a kezelés megkezdésére. A betegek 1 mg/kg dózisban kaptak kortikoszteroidot, amelyet a tünetek javulásával párhuzamosan fokozatosan csökkentettünk. Egy beteg esetében javulás nem volt észlelhető a tünetekben, és a súlyos neutropenia mellett kialakult szepszis miatt végül elvesztettük a beteget. Három esetben a tünetek javulását észleltük a kezelés megkezdését követő második héttől. A tünetek két betegnél ismételtelen jelentkeztek. Második alkalommal hasonló hatékonyságot tapasztaltunk, mint a gyógyszer első alkalmazásakor.

Egy esetben a kortikoszteroidot ciklofoszfamiddal (50 mg/nap) kombináltuk. A kezelésre a transzfúziót igénylő vérszegénység miatt került sor. Két hét múlva jelentős emelkedés mutatkozott a hemoglobinszintben. Átmene-ti egyensúlyi állapotot követően három hónap múlva azonban ismét transzfúziót igénylő anaemia alakult ki. Az ismételt kezelés hasonlóan hatékonyak bizonyult. Ezt követően, további három hónap után, harmadik alkalommal is szükséges volt a kezelés, amely ismét javulást

eredményezett a vérszegénység tekintetében. A kezelések során neutropeniát nem észleltünk.

Egy betegnél a transzfúziót igénylő anaemia miatt megkezdett kortikoszteroidkezelés hatástalannak bizonyult, így kis dózisú (heti 3×10 mg) alemtuzumabkezelést indítottunk. A kezelés mellett kezdetben még szükség volt transzfúzió adására, majd körülbelül másfél hónap elteltével stabilizálódott a hemoglobinszint, és mintegy 6 hónapig nem volt szükség transzfúzióra. Ezt követően ismételt anaemizálódást észleltünk, s a kezelést újakezdtük. Tizenkét hét kezelést követően ismételt stabilizálódott a hemoglobinszint, s jelenleg egy éve nem volt szükség transzfúzió adására. A kezelés során infekció nem alakult ki.

Egy betegnél metotrexát adását kezdtük heti 15 mg dózisban, azonban súlyos infekció, szepszis állapota alakult ki, amely széles spektrumú antibiotikus kezelés mellett is romlott, s igen gyorsan a beteg halálához vezetett.

Hagyományos kemoterápiát (VEP-, illetve CVP-protokoll szerinti kezelések) egy betegnél alkalmaztunk, akinél a diagnózis agresszív NK-sejtes leukaemia/lymphoma volt. Itt évekkel korábban indolens lymphomát diagnosztizáltak. Évek elteltével az ismételt mintavételek, illetve a korábbi szövettani eredmény revíziója kapcsán igazolódott a fenti diagnózis.

Tíz betegnél nem alakult ki olyan tünet, amely miatt a kezelés megkezdése szükségessé vált volna. Közülük egy betegnél a diagnózis felállításakor $20 \times 10^9/L$ nagyságú lymphocytosis találtunk (amely sejtek nagy része immunofenotipizálással CD3-, CD8-pozitívnak bizonyult). Neutropenia ugyan fennállt, de ez önmagában a kezelés megkezdését nem tette szükségessé. Az évek során a kezdeti lymphocytosis fokozatosan mérséklődött, s jelenleg fvs.-száma kezelés nélkül is a normális tartományba került, a neutropenia megszűnt.

Megbeszélés

Az LGL tünetmentes eseteiben kezelés nem szükséges, de rendszeres ellenőrzés igen, mivel a legtöbb beteg a betegség lefolyása során előbb-utóbb igényel valamiféle kezelést. A kezelés leggyakoribb indikációja a súlyos neutropenia, amelynek következtében visszatérő infekciók jelentkeznek és tüneteket okozó anaemia vagy thrombopenia, vagy folyamatos transzfúzióigény. A granulocytakolónia-stimuláló faktor, illetve kortikoszteroid alkalmazása néhány betegnél hatékony lehet, de a betegek jelentős része nem reagál a kezelésre. Súlyos neutropenia esetén profilaktikus antibiotikum adása esetleg előnyös lehet. A kortikoszteroidkezelés néhány tünetet javíthat, a neutropeniát mérsékelheti, de hatása átmeneti [16]. Egyéb immunosuppresszív kezelések közül a ciklosporin-A előnye, hogy a csontvelő működését nem károsítja. Adagja: napi $2 \times 1-1,5$ mg/kg, illetve szérumszinthez igazítva, amely 250–400 ng/ml közötti céltartományban kell legyen. Gyakran választják elsődleges kezelésként [22]. Alkalmazása során a veseműködés, illetve a

szérumszintek monitorozása szükséges. Bár az LGL-es klón nem tünteti el, de a klinikai tüneteket javíthatja egyes betegeknek. Metotrexátot per os, heti 10 mg/m² dózisban sikeresen alkalmazták [17]. Valószínűleg a malignus LGL-klón apoptózisát segíti elő. A vese- és májműködést a kezelés közben ellenőrizni kell, illetve a cytopenia átmenetileg rosszabbodhat. A ciklofoszfamidot sikeresen alkalmazták napi 50–100 mg-os dózisban per os. LGL-leukaemiához társuló tiszta vörösvérsejt-aplasiában 6–8 hétig szükséges alkalmazni [16]. Neutropenia esetén alkalmazása nem nehezebb, illetve mellette GCSF adása lehet szükséges. Az alemtuzumab hatását az anti-testfüggő sejtcitotoxicitás és a komplement mediálta sejtlízisen keresztül fejt ki, így csökkentve a lymphocyták számát. Bár részletes klinikai vizsgálatok nem állnak rendelkezésre, de egyedi eseti riportok során, korábban többféle kezelésre refrakter betegeknek hatékonynak bizonyult. A CLL-ben ajánlott dózissal kisebb adagban, heti 3×10 mg dózisokban általában 3–4 hét kezelés elegendőnek bizonyult [19]. Néhány különösen refrakter esetben allogén transzplantáció is történt, s leírtak transzplantációra refrakter eseteket is [23]. Kemoterápia (CHOP, CVP) a krónikus formában nem ajánlott. Splenomegalia esetén a splenectomia javíthatja a perifériás sejt számokat, anélkül, hogy a malignus klón eltűnne [24].

Következtetések

Az LGL-leukaemia a krónikus lymphoproliferatív betegségek csoportjába tartozik, legtöbbször indolens lefolyású, de gyakran társul immun mediálta cytopeniával. A betegek nagyobb része a tüneteket okozó anaemia vagy neutropenia miatt igényel előbb-utóbb kezelést. Általánosságban elmondható, hogy mortalitása alacsony, s az agresszívebb formába történő transzformáció igen ritka. Az immunosuppresszív kezelés a betegek nagy részénél eredményes lehet, de a hatás gyakran átmeneti. Ismételt kezelés azonban sok esetben ugyanolyan hatékony lehet, mint az első alkalommal. Saját betegek körében mind a tünetek, mind a kezelés indikációja tekintetében az irodalmi adatokkal összecsengést találtunk. Többféle, az irodalomban ajánlott kezelést is alkalmaztunk, s a reakció szintén hasonló volt az irodalomban találhatóhoz.

Irodalom

- [1] Sverdlov, S. H., Campo, E., Harris, N. L., et al.: WHO classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. France International Agency for Research on Cancer Press, Lyon, 2008.
- [2] Sokol, L., Luoghran, T. P. Jr.: Large granular lymphocyte leukemia. *Oncologist*, 2006, 11(3), 263–273.
- [3] Wlodarsky, M. W., O'Keefe, C., Howe, E. C., et al.: Pathologic clonal cytotoxic T-cell responses: nonrandom nature of T-cell-receptor restriction in large granular lymphocyte leukemia. *Blood*, 2005, 106(8), 2769–2780.
- [4] Liu, X., Luoghran, T. P. Jr.: The spectrum of large granular lymphocyte leukemia and Felty's syndrome. *Curr. Opin. Hematol.*, 2011, 18(4), 254–259.

- [5] Yang, J., Epling-Burnette, P. K., Painter, J. S., et al.: Antigen activation and impaired FAS-induced death-inducing signaling complex formation in T-large-granular lymphocyte leukemia. *Blood*, 2008, 111(3), 1610–1616.
- [6] Hart, D. N., Baker, B. W., Inglis, M. J., et al.: Epstein-Barr viral DNA in acute large granular lymphocyte (natural killer) leukemic cells. *Blood*, 1992, 79(8), 2116–2123.
- [7] Mobty, M., Faucher, C., Vey, N., et al.: Features of large granular lymphocytes (LGL) expansion following allogeneic stem cell transplantation: a long-term analysis. *Leukemia*, 2002, 16(10), 2129–2133.
- [8] Loughran, T. P. Jr.: Clonal diseases of large granular lymphocytes. *Blood*, 1993, 82(1), 1–14.
- [9] O'Malley, D. P.: T-cell large granular leukemia and related proliferations. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2007, 127(6), 850–859.
- [10] Oshimi, K., Shinkai, Y., Okumura, K., et al.: Perforin gene expression in granular lymphocyte proliferative disorders. *Blood*, 1990, 75(3), 704–708.
- [11] Lima, M., Almeida, J., Santos, A. H., et al.: Immunophenotypic analysis of the TCR-V β repertoire in 98 persistent expansions of CD3+/TCR- $\alpha\beta$ + large granular lymphocytes: utility in assessing clonality and insights into the pathogenesis of the disease. *Am. J. Pathol.*, 2001, 159(5), 1861–1868.
- [12] Mohan, S. R., Maciejewski, J. P.: Diagnosis and therapy of neutropenia in large granular lymphocyte leukemia. *Curr. Opin. Hematol.*, 2009, 16(1), 27–34.
- [13] Greer, J. P., Kinney, M. C., Loughran, T. P. Jr.: T cell and NK cell lymphoproliferative disorders. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2001, 2011(1), 259–281.
- [14] Starkebaum, G., Loughran, T. P. Jr., Gaur, L. K., et al.: Immunogenetic similarities between patients with Felty's syndrome and those with clonal expansions of large granular lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1997, 40(4), 624–626.
- [15] Lamy, T., Loughran, T. P. Jr.: How I treat LGL leukemia. *Blood*, 2011, 117(10), 2764–2774.
- [16] Bateau, B., Rey, J., Hamidou, M., et al.: Analysis of a French cohort of patients with large granular lymphocyte leukemia: a report on 229 cases. *Hematologica*, 2010, 95(9), 1534–1541.
- [17] Loughran, T. P. Jr., Kidd, P. G., Starkebaum, G.: Treatment of large granular lymphocyte leukemia with oral low-dose methotrexate. *Blood*, 1994, 84(7), 2164–2170.
- [18] Fujishima, N., Sawada, K., Hirokawa, M., et al.: Long term responses and outcomes following immunosuppressive therapy in large granular lymphocyte leukemia-associated pure red cell aplasia: a Nationwide Cohort Study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. *Haematologica*, 2008, 93(10), 1555–1559.
- [19] Schützinger, C., Gaiger, A., Thalhammer, R., et al.: Remission of pure red cell aplasia in T-cell receptor $\gamma\delta$ (gamma-delta) -large granular lymphocyte leukemia after therapy with low-dose alemtuzumab. *Leukemia*, 2005, 19(11), 2005–2008.
- [20] Loughran, T. P. Jr., Maciejewski, J. P., Sokal, L., et al.: Response to tipifarnib in individuals with large granular lymphocyte leukemia. Available from: www.ClinicalTrials.gov as NCT00331591. Accessed April 11, 2012.
- [21] Ebihara, Y., Manabe, A., Tanaka, R., et al.: Successful treatment of natural killer (NK) cell leukemia following a long-standing chronic active Epstein-Barr virus (CAEBV) infection with allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 2003, 31(12), 1169–1171.
- [22] Pawarode, A., Wallace, P. K., Ford, L. A., et al.: Long-term safety and efficacy of cyclosporin A therapy for T-cell large granular lymphocyte leukemia. *Leuk. Lymphoma*, 2010, 51(2), 338–341.
- [23] Seebach, J., Speich, R., Gmür, J.: Allogeneic bone-marrow transplantation for CD3+/TCR gamma delta+ large granular lymphocyte proliferation. *Blood*, 1995, 85(3), 853.
- [24] Subbiah, V., Viny, A. D., Rosenblatt, S., et al.: Outcomes of splenectomy in T-cell large granular lymphocyte leukemia with splenomegaly and cytopenia. *Exp. Hematol.*, 2008, 36(9), 1078–1083.

(Adamkovich Nóra dr.,
Szege, Korányi fasor 6., 6720
e-mail: adamkovich.nora@gmail.com)

Eladó

Ferenc körúti 60 nm-es **rendelővé alakítható lakás** rendezett, liftes házban, tulajdonostól eladó.

Telefon: 06-30-266-41-98