

Zespół Felty'ego i białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T – podobieństwa i różnice

Felty's syndrome and T-cell large granular lymphocyte leukaemia – similarities and differences

Monika Prochorec-Sobieszek^{1,2}, Teresa Wagner¹, Renata K. Maryniak²

¹Zakład Anatomii Patologicznej Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, kierownik Zakładu prof. dr hab. med. Teresa Wagner, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

²Samodzielna Pracownia Patomorfologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, kierownik Pracowni prof. dr hab. med. Renata K. Maryniak

Słowa kluczowe: zespół Felty'ego, białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T.

Key words: Felty's syndrome, T-cell large granular lymphocyte leukaemia.

Streszczenie

Wyniki nowych badań sugerują, że zespół Felty'ego (FS) i białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T (T-LGL) są pokrewnymi chorobami, które łączą podobne mechanizmy patogenetyczne i objawy kliniczne – limfocytoza z dużych ziarnistych limfocytów T, neutropenia, będąca wynikiem mechanizmów immunologicznych, splenomegalia oraz zapalenie stawów. Dla FS charakterystyczne są nasilone stawowe i pozastawowe objawy reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), neutropenia, zmienna splenomegalia oraz limfocytoza z dużych ziarnistych limfocytów T obserwowana w 30% przypadków. Z kolei T-LGL cechuje się monoklonalnymi naciekami z dużych ziarnistych limfocytów T w szpiku i śledzionie, neutropenią, splenomegalią i towarzyszącym RZS u 25–35% chorych. W pracy przedstawiono związki patogenetyczne, histopatologiczne, immunogenetyczne i kliniczne pomiędzy tymi chorobami.

Summary

Recent studies suggest that Felty's syndrome (FS) and T-cell large granular lymphocyte leukaemia (T-LGL) are related disorders that appear to share some pathogenetic mechanisms and clinical features: T-cell large granular lymphocytosis, immune-mediated neutrophil destruction resulting in neutropenia, variable splenomegaly and arthritis. FS is characterized by severe articular and extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis (RA), neutropenia and splenomegaly, and in 30% of patients FS is associated with T-cell large granular lymphocytosis. On the other hand, T-LGL presents with monoclonal infiltration of T large granular lymphocytes in the bone marrow and spleen, neutropenia and splenomegaly, and in 25–35% patients it is associated with RA. The article reviews pathogenetic, histopathological, immunogenetic and clinical relations between these two diseases.

Definicje

W 1924 r. Felty opisał 5 chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), leukopenią i splenomegalią – triadą określaną obecnie jako zespół Felty'ego (FS) [1]. FS jest pozastawową manifestacją RZS, długotrwałego

i o ciężkim przebiegu, występującą u ok. 1% chorych [2]. Klinicznie objawia się dużymi zmianami destrukcyjnymi w stawach, nasilonymi bardziej niż u większości pacjentów z RZS, przy umiarkowanych zmianach zapalnych lub ich braku w tej lokalizacji, co może być na-

Adres do korespondencji:

dr med. Monika Prochorec-Sobieszek, Zakład Anatomii Patologicznej, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel./faks +48 22 844 30 94, e-mail: monika.prochorec@interia.pl

Praca wpłynęła: 15.11.2006 r.

stępstwem neutropenii. W przebiegu FS często obserwuje się objawy pozastawowe: guzki reumatoidalne, wtórny zespół Sjögrena, powiększenie węzłów chłonnych i wątroby, zapalenie naczyń, owrzodzenia podudzi, pigmentację skóry, zapalenie opłucnej, neuropatię i włóknienie płuc. Nawrotowe infekcje bakteryjne spowodowane są ciężką neutropenią i mogą przyczyniać się do zwiększonej śmiertelności. U 95% chorych występuje czynnik reumatoidalny (często w wysokich mianach), u 47–100% przeciwciała przeciwjądrowe, kompleksy immunologiczne (wiązaną C1q), hipergammaglobulinemia, a u 30% limfocytoza z dużych ziarnistych limfocytów T [2].

Białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T (T-LGL – *T-cell large granular lymphocyte leukemia*), po raz pierwszy opisana w 1977 r. przez McKennę i wsp., jest klonalną proliferacją z cytotoksycznych limfocytów T (CD8+) zajmującą krew, szpik i śledzionę [3]. T-LGL stanowi jedynie 2–3% białaczek z małych limfocytów [4]. Ze względu na nacieki w takich narządach, jak szpik i śledziona, oraz zdarzające się nieprawidłowości genetyczne została sklasyfikowana przez Loughrana i wsp. raczej jako białaczka niż choroba odczynowa [5]. Niemniej jednak cechuje się łagodnym przebiegiem klinicznym i najczęściej dobrze reaguje na leczenie lekami immunosupresyjnymi w dawkach stosowanych w terapii układowych chorób autoimmunologicznych. Klinicznie chorzy na T-LGL cierpią na przewlekłą nasiloną neutropenię usposabiającą do rozwoju nawrotowych infekcji bakteryjnych, limfocytozę i niedokrwistość o niewielkim lub średnim nasileniu oraz niekiedy immunologiczną małopłytkowość. Infekcje związane z neutropenią występują u 20–40% chorych i lokalizują się w skórze oraz gardle. U 20–50% chorych pojawia się powiększenie śledziony, rzadziej wątroby (10–20%), natomiast limfadenopatia i zmiany skórne są sporadyczne. Rozpoznanie opiera się na ujawnieniu w trepanobiopsji szpiku śródmiąższowych i wewnątrzszatkowych nacieków z limfocytów T, najczęściej o fenotypie CD3+, CD8+, CD57+ oraz wykazaniu ich klonalności poprzez określenie rearanżacji genów TCR β lub γ metodą PCR [6].

Interesujący jest wyraźnie zaznaczony związek T-LGL z chorobami autoimmunologicznymi: reumatoidalnym zapaleniem stawów (25–35% chorych), zespołem Sjögrena, toczeniem rumieniowatym układowym, nawracającym zapaleniem błony naczyniowej oka, zapaleniem tarczycy typu Hashimoto, autoimmunologicznymi endokrynopatiami, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, zespołem hemofagocytarnym oraz autoimmunologicznymi cytopeniami [7]. U wielu chorych (40–60%) na T-LGL stwierdzono nieprawidłowości serologiczne spotykane w tych chorobach – czynnik reumatoidalny, przeciwciała przeciwjądrowe, poliklonalną hipergamma-

globulinemię, gammapatię monoklonalną, krążące kompleksy immunologiczne oraz przeciwciała antyneutrofilowe i przeciwpłytkowe [6, 8]. W patogenezie tych zaburzeń sugeruje się wpływ nowotworowych cytotoksycznych limfocytów T (CD8+) na funkcję limfocytów B [9].

Nowe kryteria diagnostyczne

Postęp w diagnostyce FS i T-LGL dokonujący się w dwóch odrębnych działach medycyny, hematologii i reumatologii, zbliżył te jednostki chorobowe – szczególnie dlatego, że w obu obserwuje się ciężką, przewlekłą neutropenię.

Pierwotne kryteria diagnostyczne opisane przez Felty'ego opierały się na występowaniu RZS, leukopenii i splenomegalii [1]. Następnie leukopenię zdefiniowano precyzyjniej jako neutropenię; stwierdzono również, że chorzy na RZS z neutropenią mają podobny przebieg kliniczny niezależnie od splenomegalii, tak więc splenomegalia przestała być uważana za kluczową cechę kliniczną tego zespołu [10]. Neutropenia stała się najważniejszym z kryteriów diagnostycznych w FS i obecnie można rozpoznać ten zespół u chorych na RZS z neutropenią, przy braku splenomegalii, a nawet u chorych z niewyjaśnioną, długo trwającą neutropenią bez zapalenia stawów, ale z wysokim poziomem czynnika reumatoidalnego [2].

Początkowe kryteria diagnostyczne T-LGL wymagały występowania limfocytozy z dużych ziarnistych limfocytów powyżej $2,0 \times 10^9/l$. Nierzadko jednak chorzy z niższą limfocytozą mieli podobny przebieg kliniczny i odpowiedź na terapię [11]. Wprowadzenie nowych technik diagnostycznych, takich jak immunohistochemia w trepanobiopsji szpiku, cytometria przepływową oraz badania metodami biologii molekularnej w celu oceny rearanżacji genów TCR spowodowało, że nawet przy niższej limfocytozie z dużych ziarnistych limfocytów ($<0,5 \times 10^9/l$) i zajęciu szpiku przez limfocyty T o fenotypie CD3+CD8+CD57+ oraz wykazaniu ich klonalności można ustalić rozpoznanie [12, 13].

Reasumując, obecne kryteria diagnostyczne FS są takie, jak przy podejrzeniu T-LGL, czyli neutropenia, zmienna splenomegalia i w części przypadków towarzyszące RZS. Ze względu na możliwość występowania limfocytozy z dużych ziarnistych limfocytów T u 30% chorych na FS [14], obecnie te dwie jednostki różni się przez stwierdzenie klonalności limfocytów T, czyli wykazanie rearanżacji genu TCR β lub γ , która występuje w T-LGL, a powinna być wykluczona w FS [15, 16]. Ze względu na fakt, że różnicowanie między tymi jednostkami opiera się na jednym badaniu, należy podkreślić, że klonalne limfocyty T z ekspresją CD3+ i CD57+ mogą pojawiać się w przebiegu układowych chorób autoimmunologicznych [17], jak również u ludzi zdrowych i w podeszłym wieku [18, 19]. Uwzględniając możliwość

„fatszywie dodatnich” wyników klonalności komórek T, należy rozważyć, jakie jest kliniczne znaczenie tego różnicowania. Wydaje się, że różnicowanie pomiędzy FS i T-LGL z towarzyszącym RZS ma charakter wyłącznie arbitralny. Częstość rozpoznawania FS i T-LGL zmienia się w zależności od zastosowanych metod diagnostycznych:

- morfologicznych (liczba dużych ziarnistych limfocytów w rozmazie krwi obwodowej i szpiku),
- cytometrycznych (liczba komórek CD3+CD8+ CD57+),
- biologii molekularnej (rearanżacja genów TCR metodą PCR) [20].

Przypadki diagnozowane w przeszłości jako FS mogłyby być teraz rozpoznane jako T-LGL. Według Burksa i Loughrana FS i T-LGL stanowią elementy pokrewnego procesu kliniczno-patologicznego, w którym nakładające się mechanizmy powodują zależne od procesów immunologicznych niszczenie granulocytów i zapalenie błony maziowej [20].

Korelacje kliniczne

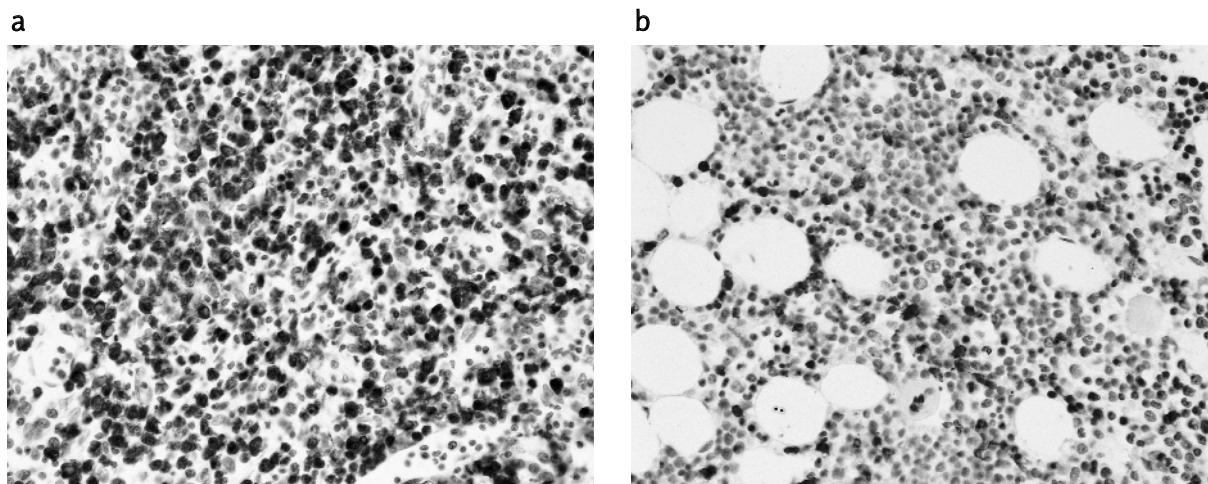
Pomimo podobnego przebiegu klinicznego istnieją pewne różnice pomiędzy FS i T-LGL [2, 7, 8, 21–24].

Średni wiek chorych jest podobny (ok. 60 lat), niemniej jednak jest o 10, 20 lat wyższy niż średni wiek zachorowalności na RZS. Czas pomiędzy pojawieniem się neutropenii a objawami RZS jest dłuższy w FS niż w T-LGL. T-LGL może wyprzedzać objawy RZS lub obie choroby mogą pojawić się jednocześnie. Zakres objawów reumatologicznych jest różny w FS i T-LGL. Występowanie RZS jest kryterium diagnostycznym FS, natomiast u chorych na T-LGL towarzyszy 25–35% chorym. Objawy reumatologiczne są bardziej nasilone w FS niż w T-LGL, co wyraża się cięższym zapaleniem błony maziowej i większymi zmianami destrukcyjnymi w stawach. Podobnie czynnik reumatoidalny, zwykle o większym mianie występuje częściej w FS niż w T-LGL lub RZS bez powikłań. Pozastawowe powikłania RZS występują częściej w FS niż w RZS lub T-LGL. Guzki reumatoidalne występują równie często w FS i RZS, ale owrzodzenia podudzi i towarzysząca hiperpigmentacja skóry są bardziej typowe dla FS. U chorych z FS powiększenie śledziony, wątroby i węzłów chłonnych występuje częściej niż w T-LGL, a w RZS bez powikłań pozastawowe zmiany narządowe pojawiają się jeszcze rzadziej. Pacjenci z T-LGL i towarzyszącym RZS przypominają klinicznie

Tabela I. Kliniczne i laboratoryjne cechy białaczki z dużych ziarnistych limfocytów, zespołu Felty'ego i reumatoidalnego zapalenia stawów

Table I. Clinical and laboratory features of large granular cell leukemia, Felty's syndrome and rheumatoid arthritis

	TLGL	FS	RZS
M:K	1:1	1:1,5	1:2
średni wiek zachorowania	60 lat	60 lat	45 lat
zapalenie stawów z nadżerkami	rzadko	często	często
zapalenie stawów i neutropenia	często jednocześnie	zapalenie stawów wyprzedza neutropenię	
zmiany pozastawowe:			
guzki reumatoidalne	rzadko	76%	53%
owrzodzenia podudzi	rzadko	25%	rzadko
powiększenie śledziony	20–50%	100%	12%
powiększenie wątroby	10–20%	45%	rzadko
powiększenie węzłów chłonnych	<5%	27%	12%
czynnik reumatoidalny	40–60%	98%	70–80%
przeciwciała przeciwjądrowe	40–60%	47–100%	
kompleksy immunologiczne z neutrofilami	20%	77%	64%
nawracające infekcje	rzadko	często	
rearanżacja genów TCR	obecna	brak	
odpowiedź na splenektomię	zaostrenie choroby	poprawa	



Ryc. 1. Szpik chorej na zespół Felty'ego. Szpik bogatokomórkowy, obfita linia granulocytowa (mieloperoksydaza+) z odmłodzeniem (a). Barwienie immunohistochemiczne z CD57 ujawniło nieliczne, rozproszone duże ziarniste limfocyty T (b). Klonalność została wykluczona dla genów TCR β , γ i δ metodą multiplex PCR oraz analizą heterodupleksową.

Fig. 1. Bone marrow of a patient with Felty's syndrome. The bone marrow is hypercellular resulting from myeloid hyperplasia with left-shifted maturation (myeloperoxidase+) (a). Immunohistochemical staining for CD57 reveals sparse, dispersed large granular lymphocytes (b). Clonality was excluded for TCR β , γ and δ by multiplex PCR with heteroduplex analysis.

chorych z FS i charakteryzują się neutropenią, RZS i zmienną splenomegalią. Opracowane na podstawie piśmiennictwa porównanie wybranych cech klinicznych T-LGL, FS i RZS przedstawiono w tab. I.

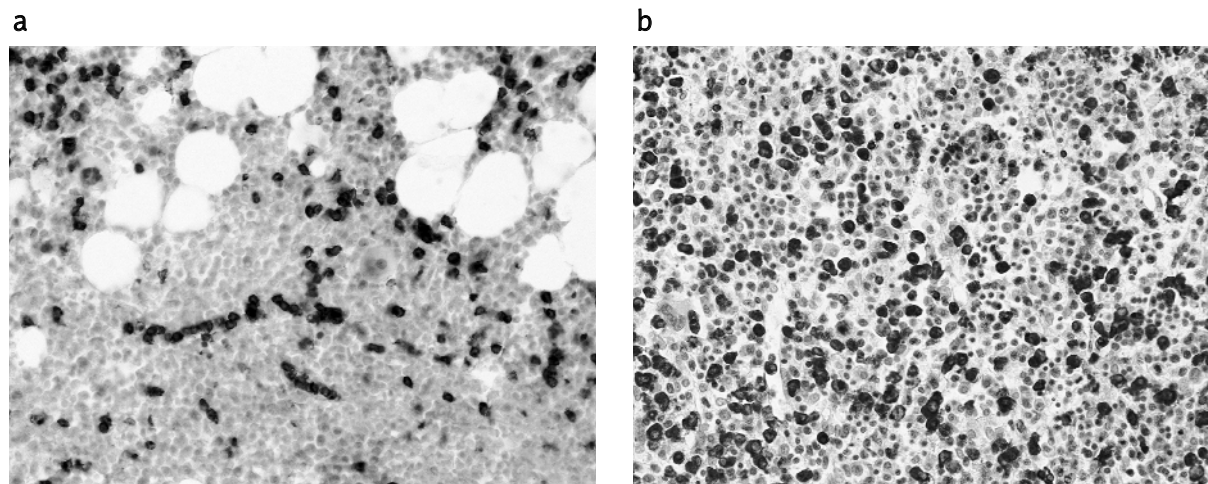
Podobieństwa immunogenetyczne

Istnieje związek pomiędzy występowaniem RZS a obecnością alleli HLA-DR. Szczególnie u ludzi rasy kaukaskiej allele DRB1*0401 (Dw4), DRB1*0404 (Dw14) i DRB1*0101 występują u większości chorych na RZS [25]. Allele te mają wspólny epitop w regionie aminokwasowym 67–74, który może mieć związek z prezentacją antygeny i aktywacją limfocytów T [26]. Wykazano, że częstość występowania HLA DRB1*0401 jest podobna u chorych na FS (78%) oraz T-LGL ze współistniejącym RZS (83%) i zdecydowanie wyższa niż w grupie kontrolnej (11%). Antygen ten nie występuje u chorych z T-LGL bez RZS [27, 28]. Sugeruje to istnienie związku immunogenetycznego pomiędzy T-LGL z RZS i FS, chociaż zapewne inne, nieokreślone jeszcze czynniki mają znaczenie w rozwoju T-LGL, FS i RZS.

Zmiany narządowe oraz mechanizmy neutropenii

W większości przypadków FS obserwuje się powiększenie śledziony i ma to wpływ na powstawanie neutropenii, co potwierdza obserwowana po splenek-

tomii poprawa hematologiczna [29]. Przyczyną tego wg Laszlo [29] są najprawdopodobniej mechanizmy immunologiczne, a nie sekwestracja i niszczenie granulocytów w śledzionie. Przemawia za tym brak histopatologicznych cech niszczenia i sekwestracji granulocytów, polegających na ich fagocytozie lub zwiększonym występowaniu w miazdze czerwonej śledziony [29]. Ponadto neutropenia występuje u chorych z FS zarówno ze splenomegalią, jak i bez, a jej poziom, w przeciwieństwie do niedokrwistości i małopłytkowości, nie koreluje z wielkością śledziony [30]. Laszlo i van Kriken w badaniach histopatologicznych śledziony w FS opisali cechy przemawiające za humoralną stymulacją immunologiczną, w postaci rozrostu miazgi białej z pobudzonymi ośrodkami rozmnażania i zwiększonej liczby komórek plazmatycznych w sinusoidach, sugerujące aktywną produkcję immunoglobulin [29, 31]. Podobne zmiany obserwowano w węzłach chłonnych u chorych z FS [32]. Powiększenie śledziony jest związane przede wszystkim z poszerzeniem miazgi czerwonej [29, 31]. Agarsson i wsp. opisali w śledzionie chorych na T-LGL zmiany, podobne jak w FS [33]. Barwienia immunohistochemiczne wycinków śledziony w T-LGL ujawniły nacieki z nieprawidłowych cytotoksycznych limfocytów T (CD3+, CD8+, TIA-1+, granzyme B+), zlokalizowane głównie w sinusoidach [34]. Brak prac dotyczących występowania limfocytów T (CD8+) w śledzionie u chorych z FS.



Ryc. 2. Szpik chorej na białaczkę z dużych ziarnistych limfocytów bez towarzyszącego reumatoidalnego zapalenia stawów. Szpik bogatokomórkowy. Barwienie immunohistochemiczne z CD57 wykazało śródmiąższowe skupienia i wewnątrzatokowe linearne nacieki z dużych ziarnistych limfocytów T (a). Zmniejszona liczba niedojrzałych postaci granulocytów (mieloperoksydaza+) (b). Metodą multiplex PCR i analizą heterodupleksową stwierdzono klonalną rearanżację genów TCR β i γ .

Fig. 2. Bone marrow of a patient with T-cell large granular lymphocyte leukemia without rheumatoid arthritis. The bone marrow is hypercellular. Immunohistochemical stain for CD57 demonstrates interstitial clusters and linear array of intravascular large granular lymphocytes (a). The granulocyte precursors (myeloperoxidase+) were numerically decreased and demonstrated left-shifted maturation (b). Clonality was confirmed for TCR β and γ by multiplex PCR with heteroduplex analysis.

Powiększenie wątroby, występujące dość często w FS, relatywnie rzadko pojawia się w T-LGL. W FS w wątrobie występują cechy regeneracyjnej guzkowej hiperplazji zaburzające architekturę wątroby, włóknienie w przestrzeniach wrotnych oraz limfocytoza wewnątrzatokowa [35], natomiast w przebiegu T-LGL w wątrobie zaobserwowano nacieki z cytotoksycznych limfocytów T w sinusoidach i czasami w przestrzeniach wrotnych [33].

Jak wynika z piśmiennictwa, badania szpiku kostnego w FS i T-LGL wykonywano z różnych przyczyn. W FS wskazaniem do pobrania szpiku było wykluczenie aplazji jako przyczyny obwodowej cytopenii przed planowanym zabiegiem splenektomii. Mniejszą uwagę poświęcano towarzyszącym naciękom z limfocytów, tak więc nacieki limfocytarne rozproszone i w skupieniach opisywano u nielicznych chorych [36] (ryc. 1a).

Dane dotyczące obrazu szpiku w FS opierają się raczej na nielicznych, dawnych doniesieniach i dotyczą rozmazów szpiku [36]. W przypadku T-LGL badania szpiku są lepiej opracowane, ze względu na konieczność rozpoznania choroby limfoproliferacyjnej. W T-LGL za pomocą barwień immunohistochemicznych Evans i Morice określili w trepanobiopsjach typ zajęcia szpiku przez nacieki z cytotoksycznych limfocytów T, mniejszą wagę przywiązując do morfologicznych wykładników

cytopenii [12, 13]. Morice i wsp. zaproponowali następujące kryteria diagnostyczne rozpoznania T-LGL w szpiku:

- śródmiąższowe skupienia co najmniej 8 limfocytów T (CD8+ lub TIA-1+),
- skupienia co najmniej 6 limfocytów wykazujących ekspresję granzymu B, lub
- wewnątrzatokowe nacieki z limfocytów T, o linearnym układzie, posiadające ekspresję każdego z wymienionych antygenów.

Jako specyficzną cechę dla T-LGL przyjęli skupienia więcej niż 6 limfocytów T (granzymy B+) i nacieki wewnątrzatokowe [13, 37] (ryc. 2a).

W rozpoznaniu różnicowym obu jednostek decydujące jest stwierdzenie rearanżacji genów TCR. Tak więc występowanie cytotoksycznych limfocytów bez rearanżacji, czyli odczynowych, cechuje FS, a klonalne są diagnostyczne dla T-LGL.

Uważa się, że ekspansja cytotoksycznych limfocytów w T-LGL jest raczej wynikiem ich akumulacji niż proliferacji, ponieważ większość komórek znajduje się w fazie G0/G1 cyklu komórkowego [38]. Przyczyny tego upatruje się w oporności na związaną z Fas apoptozę, mimo że komórki cytotoksyczne w T-LGL wykazują ekspresję Fas i FasL [39].

Konstytucjonalna ekspresja Fas (CD95) i Fas-ligand (FasL) przez komórki T-LGL powoduje, że stężenie FasL w surowicy stanowi potencjalnie użyteczny test w monitorowaniu aktywności choroby [4].

Mechanizmy cytopenii (szczególnie neutropenii) w FS i T-LGL są związane z wytwarzaniem oraz niszczeniem granulocytów zarówno w szpiku, jak i na obwodzie [20]. U chorych wykazujących aktywne stawowe i pozastawowe zmiany reumatologiczne przeważają immunologiczne mechanizmy humoralne. Kompleksy immunologiczne wiążące się z neutrofilami, które są częściowo złożone z czynnika reumatoidalnego indukują marginację neutrofilii i ich apoptozę [40, 41]. W szpiku obserwuje się wtedy kompensacyjny rozrost linii granulocytowej z przesunięciem w lewo, co uważa się za wynik nadmiernego niszczenia dojrzałych granulocytów na obwodzie [10, 20] (ryc. 1b.). Odwrotnie, u pacjentów z obfitymi naciekami z cytotoksycznych limfocytów T, które w T-LGL konstytucjonalnie wykazują ekspresję ligandu Fas (FasL), neutropenia może pojawić się jako wynik związanej z Fas apoptozy komórek progenitorowych linii mieloidalnej, przy braku aktywnej choroby reumatologicznej lub znaczącego wzrostu kompleksów immunologicznych [20]. W szpiku chorych na T-LGL obserwuje się wtedy zmniejszoną liczebność linii granulocytowej z przesunięciem w lewo [12, 13] (ryc. 2b.). W badaniach doświadczalnych Nagafuji i Bank stwierdzili, że komórki progenitorowe (CD34+) w szpiku mogą wykazywać ekspresję Fas pod wpływem TNF- α i INF- γ , a cytotoksyczne limfocyty T w T-LGL mogą spontanicznie wydzielać INF- γ i TNF- α [42, 43]. Dane te sugerują, że limfocyty T w T-LGL w immunologicznym mechanizmie komórkowym mogą bezpośrednio hamować proliferację i różnicowanie granulocytów. Chorzy z relatywnie nieaktywnym RZS i średniego stopnia naciekami z cytotoksycznych limfocytów T mogą również charakteryzować się głęboką neutropenią, a jej mechanizm wg Burksa stanowi najprawdopodobniej kombinację wyżej wymienionych mechanizmów humoralnych i komórkowych [20].

Snowden i wsp. sugerują, że objawy stawowe w RZS i FS są konsekwencją komórkowej odpowiedzi immunologicznej, podczas gdy objawy pozastawowe są wynikiem odpowiedzi humoralnej [44]. W klasycznym RZS, zapalenie błony maziowej jest związane z nadmierną odpowiedzią limfocytów Th1, które wydzielają INF- γ i IL-2, stymulując dalej odpowiedź komórkową. W FS obserwuje się zaburzenia działania Th2, które wydzielają IL-4, IL-5 i IL-10 i stymulują immunologiczną odpowiedź humoralną [44]. Brak danych dotyczących roli komórek Th w T-LGL.

Leczenie

Leczenie neutropenii i nawracających infekcji w FS polega na zastosowaniu leków modyfikujących przebieg

choroby, przede wszystkim niskich dawek metotreksatu. Jeśli to leczenie jest nieskuteczne, zaleca się stosowanie czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (G-CSF). Usunięcie śledziony jest wskazane w przypadkach opornych na leczenie i ma pozytywny wpływ na neutropenię w 80% przypadków, w mniejszym stopniu na występowanie nawrotowych infekcji. Niesteroidowe leki przeciwzapalne uważa się raczej za przeciwwskazane w leczeniu zapalenia stawów w FS, ze względu na możliwość pogorszenia neutropenii [30]. Chorzy na T-LGL odpowiadają również na leczenie małymi dawkami metotreksatu (10 mg/m² na tydzień), natomiast splenektomia nie wpływa na poprawę neutropenii, a może nawet przyczynić się do pogorszenia przebiegu choroby. Cyklosporyna A lub cyklofosfamid stanowią również skuteczną alternatywę leczenia metotreksatem. Ze względu na fakt, że terapia immunosupresyjna wolno wpływa na poprawę neutropenii, u chorych z głęboką neutropenią można zastosować szybciej działający G-CSF [45].

Podsumowanie

Wyniki badań histopatologicznych, immunogenetycznych oraz cechy kliniczne wskazują, że FS i T-LGL z towarzyszącym RZS są pokrewnymi chorobami. Diagnostowanie i leczenie chorych wymaga ścisłej współpracy reumatologa i hematologa w celu uzyskania optymalnych wyników.

Piśmiennictwo

1. Felty AR. Chronic arthritis in the adult associated with splenomegaly and leukopenia: A report of five cases of an unusual clinical syndrome. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* 1924; 35: 16-20.
2. Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 631-645.
3. McKenna RW, Parkin J, Kersey JH. Chronic lymphoproliferative disorder with unusual clinical, morphologic, ultrastructural and membrane surface marker characteristics. *Am J Med* 1977; 62: 588-596.
4. Chan WC, Catovsky D, Foucar K, et al. T-cell large granular lymphocyte leukaemia. In: *Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. (eds.). World Health Organisation Classification of Tumours. IARC Press. Lyon 2001; 214-215.
5. Loughran TP Jr, Kadin ME, Starkebaum G, et al. Leukemia of large granular lymphocytes: association with clonal chromosomal abnormalities and autoimmune neutropenia, thrombocytopenia, and hemolytic anemia. *Ann Intern Med* 1985; 102:169-175.
6. Sokol L, Loughran TP Jr. Large granular lymphocyte leukemia. *Oncologist* 2006; 11: 263-273.
7. Lamy T, Loughran TP Jr. Clinical features of large granular lymphocyte leukemia. *Semin Hematol* 2003; 40:185-195.
8. Loughran TP Jr. Clonal diseases of large granular lymphocytes. *Blood* 1993; 82: 1-14.

9. Bassan R, Pronesti M, Buzzetti M, et al. Autoimmunity and B-cell dysfunction in chronic proliferative disorders of large granular lymphocytes/natural killer cells. *Cancer* 1989; 63: 90-95.
10. Campion G, Maddison PJ, Goulding N, et al. The Felty syndrome: a case-matched study of clinical manifestation and outcome, serologic features, and immunogenetic association. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69: 69-80.
11. Semenzato G, Zambello R, Starkebaum G, et al. The lymphoproliferative disease of granular lymphocytes: updated criteria for diagnosis. *Blood* 1997; 89: 256-260.
12. Evans HL, Burks E, Viswanatha D, et al. Utility of immunohistochemistry in bone marrow evaluation of T-lineage large granular lymphocyte leukemia. *Hum Pathol* 2000; 31: 1266-1273.
13. Morice WG, Kurtin PJ, Tefferi A, et al. Distinct bone marrow findings in T-cell granular lymphocytic leukemia revealed by paraffin section immunoperoxidase stains for CD8, TIA-1, and granzyme B. *Blood* 2002; 99: 268-274.
14. Bowman SJ. Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 251-259.
15. Bowman SJ, Hall MA, Panayi GS, et al. T cell receptor alpha-chain and beta-chain junctional region homology in clonal CD3+, CD8+ T lymphocyte expansions in Felty's syndrome. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 615-623.
16. O'Keefe CL, Plasilova M, Wlodarski M, et al. Molecular analysis of TCR clonotypes in LGL: a clonal model for polyclonal responses. *J Immunol* 2004; 172: 1960-1969.
17. French LE, Lessin SR, Addya K, et al. Identification of clonal T cells in the blood of patients with systemic sclerosis: positive correlation with response to photopheresis. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1309-1313.
18. Bigouret V, Hoffmann T, Arlettaz L, et al. Monoclonal T-cell expansions in asymptomatic individuals and in patients with large granular leukemia consist of cytotoxic effector T cells expressing the activating CD94: NKG2C/E and NKD2D killer cell receptors. *Blood* 2003; 101: 3198-3204.
19. Posnett DN, Sinha R, Kabak S, et al. Clonal populations of T cells in normal elderly humans: the T cell equivalent to "benign monoclonal gammopathy". *J Exp Med* 1994; 179: 609-618.
20. Berliner N, Horwitz M, Loughran TP Jr. Congenital and acquired neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004; 63-79.
21. Rosenstein ED, Kramer N. Felty's and pseudo-Felty's syndromes. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21: 129-142.
22. Gordon DA, Stein JL, Broder I. The extra-articular features of rheumatoid arthritis. A systematic analysis of 127 cases. *Am J Med* 1973; 54: 445-452.
23. Loughran TP Jr, Starkebaum G. Large granular lymphocyte leukemia. Report of 38 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1987; 66: 397-405.
24. Snowden N, Bhavnani M, Swinson DR, et al. Large granular T lymphocytes, neutropenia and polyarthropathy: an underdiagnosed syndrome? *Q J Med* 1991; 78: 65-76.
25. Harris Jr ED. Excitement – and confusion – about HLA and rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 232-233.
26. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ, et al. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30 (11): 1205-13.
27. Bowman SJ, Sivakumaran M, Snowden N, et al. The large granular lymphocyte syndrome with rheumatoid arthritis. Immunogenetic evidence for a broader definition of Felty's syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1326-1330.
28. Starkebaum G, Loughran TP Jr, Gaur LK, 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: 624-626.
29. Laszlo J, Jones R, Silberman HR, et al. Splenectomy for Felty's syndrome. Clinicopathological study of 27 patients. *Arch Intern Med* 1978; 38: 597-602.
30. Rashba EJ, Rowe JM, Packman CH. Treatment of the neutropenia of Felty syndrome. *Blood Rev* 1996; 10: 177-184.
31. van Krieken JH, Breedveld FC, te Velde J, et al. The spleen in Felty's syndrome: a histological, morphometrical, and immunohistochemical study. *Eur J Haematol* 1988, 40: 58-64.
32. Schnitzer B. Reactive Lymphoid Hyperplasias. In: *Surgical Pathology of the Lymph Nodes and Related Organs*. Jaffe ES (ed.). 2 ed. WB Saunders, Philadelphia 1995; 98-132.
33. Agnarsson BA, Loughran TP Jr, Starkebaum G, et al. The pathology of large granular lymphocyte leukemia. *Hum Pathol* 1989; 20: 643-651.
34. Osuji N, Matutes E, Catovsky D, et al. Histopathology of the spleen in T-cell large granular lymphocyte leukemia and T-cell prolymphocytic leukemia: a comparative review. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 935-941.
35. Thorne C, Urowitz MB, Wanless I, et al. Liver disease in Felty's syndrome. *Am J Med* 1982; 73: 35-40.
36. Sandusky WR, Rudolf LE, Leavell BS. Splenectomy for control of neutropenia in Felty's syndrome. *Ann Surg* 1968; 167: 744-751.
37. Dogan A, Morice WG. Bone marrow histopathology in peripheral T-cell lymphomas. *Br J Haematol* 2004; 127: 140-154.
38. Aprile JA, Russo M, Pepe MS, et al. Activation signals leading to proliferation of normal and leukemic CD3+ large granular lymphocytes. *Blood* 1991; 78: 1282-1285.
39. Perzova R, Loughran TP Jr. Constitutive expression of Fas ligand in large granular lymphocyte leukaemia. *Br J Haematol* 1997; 97: 123-126.
40. Starkebaum G, Arend WP, Nardella FA, et al. Characterization of immune complexes and immunoglobulin G antibodies reactive with neutrophils in the sera of patients with Felty syndrome. *J Lab Clin Med* 1980; 96: 238-251.
41. Starkebaum G, Singer JW, Arend WP. Humoral and cellular immune mechanisms of neutropenia in patients with Felty's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1980; 39: 307-314.
42. Nagafuji K, Takenaka K, Shibuya T, et al. Fas antigen (CD95) and hematopoietic progenitor cells. *Leuk Lymphoma* 1996; 24: 43-56.
43. Bank I, Cohen L, Kneller A, et al. Aberrant T-cell receptor signalling of interferon-gamma- and tumour necrosis factor-alpha-producing cytotoxic CD8+ Vdelta1/Vbeta16 T cells in a patient with chronic neutropenia. *Scand J Immunol* 2003; 58: 89-98.
44. Snowden N, Kay RA. Immunology of systemic rheumatoid disease. *Br Med Bull* 1995; 51: 437-448.
45. Burks EJ, Loughran TP. Perspectives in the treatment of LGL leukemia. *Leuk Res* 2005; 29: 123-125.