

Storcellet granulær lymfocyt-leukemi

Sammendrag

Bakgrunn. Storcellet granulær lymfocyt-leukemi er en sjelden sykdom. Kjennskap til sykdommen kan bidra til målrettet og rask diagnostikk og til at de behandlingstrengende pasientene får effektiv behandling.

Metode. Vi identifiserte alle pasienter som hadde fått stilt diagnosen storcellet granulær lymfocyt-leukemi ved Seksjon for blodsykdommer, Medisinsk avdeling, Rikshospitalet i perioden 01.10. 2001–31.12. 2007. Journaldokumentasjonen ble gjennomgått retrospektivt.

Resultater. I den aktuelle perioden stilte vi diagnosen storcellet granulær lymfocyt-leukemi hos 52 pasienter, 26 kvinner og 26 menn, median alder 59 (26–86) år. En pasient hadde leukemi med fenotype naturlige drepeceller (NK-celler), mens leukemien hadde T-cellefenotype hos de øvrige pasientene. Drøyt en tredel av pasientene var asymptomatiske. Hos de symptomatiske pasientene lå cytopenier, først og fremst granulocytopenier, til grunn for den kliniske fenotypen. Samtidig forekomst av sykdommer med immunpatogenese var vanlig, og vi fant dessuten en høy forekomst (17%) av klonal B-cellesykdom.

Fortolkning. Våre pasienter med storcellet granulær lymfocyt-leukemi er representative for hvordan sykdommen har vært beskrevet i litteraturen. Mistanken om denne tilstanden bør vekkes når pasienter presenterer seg med uforklarte cytopenier. Tidlig diagnose vil kunne forhindre langvarig og unødvendig utredning og sikre pasientene med behandlingsbehov en enkel og effektiv behandling.

Silje Michalsen
Elisabeth Schrupf
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

Klaus Beiske
Anne Tierens
Patologiklinikken
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Vigdis Stenberg
Medisinsk avdeling
Ringerike sykehus

Geir E. Tjønnfjord
geir.tjonnfjord@rikshospitalet.no
Seksjon for blodsykdommer
Medisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
og
Fakultetsdivisjon Rikshospitalet
Universitetet i Oslo

Store granulære lymfocytter (large granular lymphocytes, LGL) utgjør 10–15% av lymfocytene i blod hos friske voksne (1). De fleste (85%) av disse lymfocytene er CD3⁺ naturlige drepeceller (NK-celler), og de resterende er CD3⁺ cytotoxiske T-celler. Store granulære lymfocytter er mellomstore celler med rund eller oval, eksentrisk plassert kjerne med kondensert kjernechromatin uten tydelig nukleolus og med rikelig blekblått cytoplasma med noen få store azurofile granulae (fig 1).

Storcellet granulær lymfocyt-leukemi (LGL-leukemi) ble første gang beskrevet som en klonal sykdom med affeksjon av blod, milt og beinmarg i 1985 (2). Hovig og medarbeidere hadde flere år tidligere beskrevet en pasient med revmatoid artritt, splenomegali, nøyropeni og store granulære lymfocytter, og hos seks av 11 pasienter med kronisk lymfatisk leukemi av T-celle-type beskrevet av Brouet og medarbeidere i 1975 hadde lymfocytene rikelig cytoplasma med azurofile granulae (3, 4). Koblingen til revmatoid artritt og nøyropeni ble klarlagt et par år seinere (5).

I 1993 beskrev Loughran to typer LGL-leukemi: en T-celle-type som utgjorde majoriteten av tilfellene og en langt sjeldnere naturlig drepecelle-type (6). Denne todelingen er adaptert av WHO-klassifikasjonen. T-LGL-leukemi er nesten alltid en svært indolent sykdom, mens NK-LGL-leukemi ofte har en aggressiv klinisk fenotype. Aggressive varianter av T-LGL-leukemi er beskrevet. Indolent NK-LGL-leukemi forekommer også, men det er vanskelig å vise at naturlige drepeceller er klonale. Det er derfor svært utfordrende å avgjøre med sikker-

het om vedvarende lymfocytose av naturlige drepeceller virkelig er uttrykk for NK-LGL-leukemi. I slike tilfeller blir kliniske symptomer og infiltrasjon av naturlige drepeceller i lever, milt, beinmarg og eventuelt andre organer tillagt stor betydning.

LGL-leukemi har vært oppfattet som en svært sjelden sykdom (7, 8). Det angis at LGL-leukemi utgjør 2–5% av alle T-/NK-lymfoproliferative sykdommer, og frem til 2003 var bare 400 tilfeller beskrevet i litteraturen (8). Vår erfaring gjennom de siste seks årene tilsier at LGL-leukemi ikke er fullt så sjelden som anført i litteraturen og at sykdommen er underdiagnostisert. Formålet med dette arbeidet er å gjøre oppmerksom på sykdommen, vise dens kliniske fenotyper, omtale diagnostiske muligheter og utfordringer og redegjøre for behandlingsindikasjoner og behandlingalternativer. Pasienter med LGL-leukemi kan påtreffes både i primærhelsetjenesten og spesialisthelsetjenesten. Kjennskap til sykdommen kan bidra til målrettet og rask diagnostikk og gjøre at effektiv behandling kan tilbys de pasientene som trenger det.

Materiale og metode

Pasienter

I studien inkluderte vi samtlige pasienter som har fått stilt diagnosen LGL-leukemi i perioden 1.10. 2001–31.12. 2007 og der Seksjon for blodsykdommer, Medisinsk avdeling, Rikshospitalet har vært involvert i diagnostikken. De diagnostiske kriteriene som har vært lagt til grunn er (8):

- Vedvarende ekspansjon av store granulære lymfocytter i blod og/eller infiltrasjon av store granulære lymfocytter i beinmarg eller ekstramedullært vev
- Karakteristisk immunfenotype bedømt ved væskestrømscytometri eller immunocytologi (CD3⁺CD16⁺CD56^{+/−}CD57⁺ eller CD3⁺CD16⁺CD56⁺CD57⁺)

Hovedbudskap

- Storcellet granulær lymfocyt-leukemi forekommer like hyppig hos kvinner og menn
- To tredeler av pasientene har sykdomsrelaterte symptomer
- Diagnosen bør vurderes ved uforklarte cytopenier
- Behandlingen er enkel og effektiv

- Klonal T/NK-cellepopulasjon ved påvisning av klonalt rearrangert T-cellereseptor (TCR) ved molekylærgenetiske metoder eller TCR-V β -restriksjon ved væskestrømscytometri og/eller påvisning av klonalt cytogenetisk avvik ved karyotyping
- Kliniske symptomer, som ses hos 70–75 % av pasientene, vektlegges også i den diagnostiske prosessen, og kliniske symptomer er av særlig betydning i vurderingen av hvorvidt det foreligger behandlingsindikasjon eller ikke.

Alle de tre første kriteriene må være oppfylt for å stille diagnosen LGL-leukemi.

Metode

Vi har retrospektivt gått igjennom journalopplysninger og laboratoriedata som har vært tilgjengelig ved Rikshospitalet hos alle pasienter som har fått stilt diagnosen LGL-leukemi i samarbeid med Seksjon for blodsykdommer, Medisinsk avdeling ved hjelp av sykehusets pasientadministrative system og ICD-10-kodeverket. Ikke alle pasientene har vært til klinisk undersøkelse ved Rikshospitalet. De pasientene som ikke har vært til undersøkelse ved Rikshospitalet, har ikke alltid vært undersøkt systematisk med klinisk-kjemiske og immunologiske analyser som er av interesse for å belyse fenotypiske trekk, men som ikke er nødvendig for å stille diagnosen. Vi har derfor heller ikke systematiske oppfølgingsdata på alle pasientene.

Resultater

Forekomst

I seksårsperioden som studien omfatter, har vi stilt diagnosen LGL-leukemi hos 52 pasienter, 26 kvinner og 26 menn (tab 1). Median alder ved diagnose var 59 år (26–86 år). Pasientene var ikke utelukkende fra Helse Sør-Øst, og vi kan ikke se bort ifra at pasienter i vårt rekrutteringsområde har fått diagnostisert LGL-leukemi i den aktuelle perioden uten vår kjennskap. Tallmaterialet gir derfor ikke grunnlag for å beregne insidens for LGL-leukemi i Norge.

Immunfenotype og klonalitet

Alle pasientene, med ett unntak, hadde LGL-leukemi av T-celletype. Hos 48 pasienter hadde leukemicellene karakteristisk immunfenotype som cytotoksiske T-celler (CD2⁺CD7⁺CD3⁺CD8⁺CD16⁺CD57⁺) (fig 2), men hos én pasient der leukemien hadde en aggressiv klinisk fenotype var immunfenotypen CD2⁺CD7⁺CD3⁺CD8⁺CD16⁺CD56⁺CD57⁻, og hos to pasienter var leukemicellene CD4⁺CD8⁻ og for øvrig med en immunfenotype som anført ovenfor. Klonalt rearrangert T-cellereseptor ble dokumentert hos alle. Hos én pasient hadde leukemicellene naturlig drepecelle immunfenotype; CD2⁺CD7⁺CD3⁻CD8⁺CD57⁺. Denne pasienten har hatt vedvarende lymfocytose (> 5 · 10⁹/l) over flere år, og vi har dokumentert

infiltrasjon av lymfocytter med den aktuelle immunfenotypen i biopsier fra beinmarg, gastrointestinalkanal og hud. Til tross for at vi ikke har kunnet vise at cellene er klonale (cytogenetisk undersøkelse), mener vi at diagnosen NK-LGL-leukemi er godt fundert hos denne pasienten.

Beinmargsmorfologi

Beinmargen var normocellulær eller hypercellulær hos alle pasientene som var undersøkt med beinmargsbiopti. Leukemicellene viste en diffus interstitiell infiltrasjon som sjelden utgjorde mer enn 1/3 av de kjerneholdige beinmargscellene (fig 3), og intrasinusoidal lokalisasjon var vanlig. Lymfoide infiltrater var også vanlig, og infiltratene besto av polyklonale B-celler omgitt av en krans av polyklonale CD4⁺ T-celler.

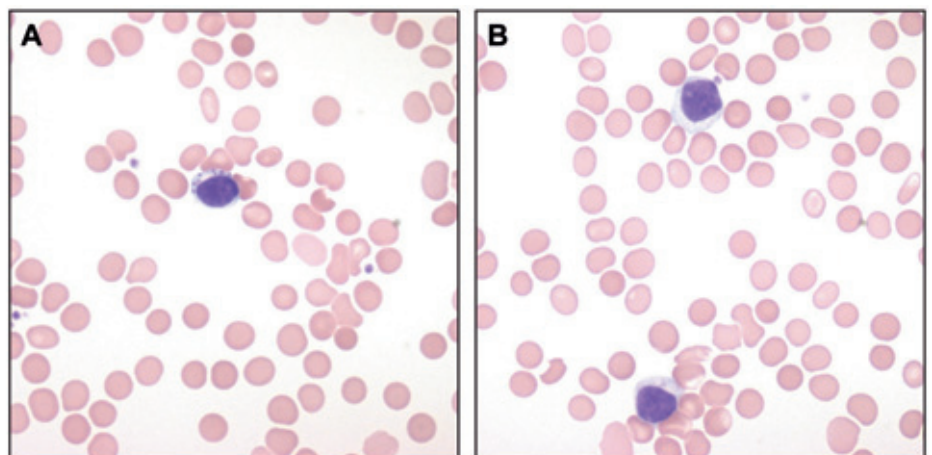
Hos alle pasientene forelå en trilineær hematopoese med normal trombocytose. Erytropoesen var normal hos de fleste pasientene, men den var økt hos pasientene med hemolytisk anemi og sterkt redusert hos pasientene med erytroaplasi. Granulocytopenesen var oftest normal, men var redusert med tegn til modningsarrest hos noen pasienter med granulocytopeni.

Klinisk presentasjon

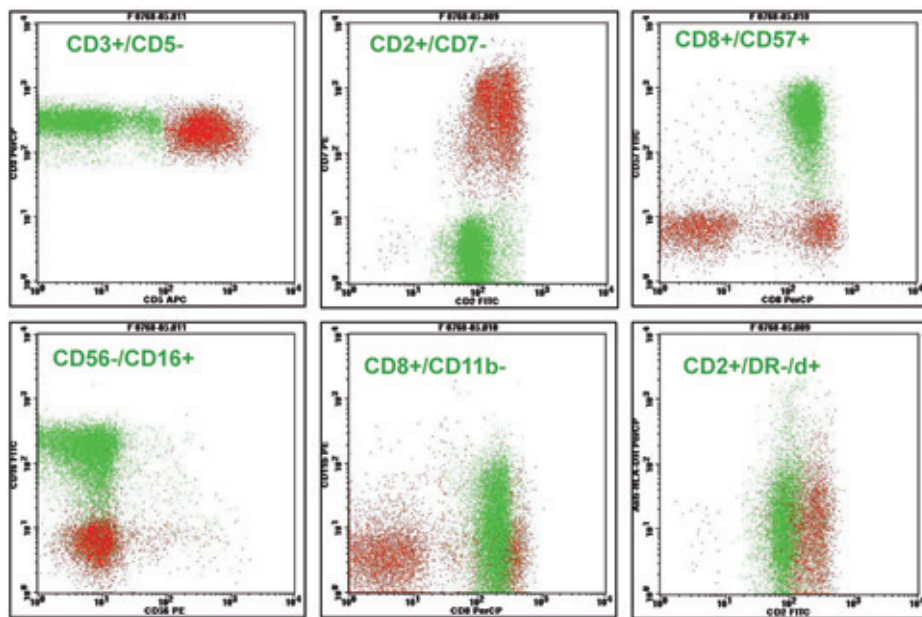
Det var mange ulike grunner til at pasientene oppsøkte helsevesenet. De aller fleste hadde symptomer og kliniske funn som gjentatte infeksjoner, autoimmune sykdommer og splenomegali eller laboratoriefunn i form av cytopenier (tab 1, tab 2). Granulocytopeni, som oftest, men ikke alltid, ledsaget av infeksjoner var vanligst (totalt 26 pasienter (50 %), 18 (35 %) med infeksjoner). Anemi var hovedproblemet hos fem pasienter (10 %), og årsaken til anemien var enten hemolyse (negativt funn ved direkte antiglobulintest (DAT)) eller erytroaplasi. Én pasient fikk stilt diagnosen T-LGL-leukemi etter utredning for trombocytopeni, men trombocytopeni ble påvist hos i alt 11 pasienter. Ingen av pasientene hadde alvorlig

Tabell 1 Karakteristika hos 52 pasienter med LGL-leukemi

Antall	52
Kvinner	26
Menn	26
Hematologi	
Nøytrofile granulocytter (n = 41)	
Median (spredning) · 10 ⁹ /l	1,5 (0–11,4)
< 1,0 · 10 ⁹ /l	18
< 0,5 · 10 ⁹ /l	15
Trombocytter (n = 43)	
Median (spredning) × 10 ⁹ /l	198 (42–456)
< 150 · 10 ⁹ /l	8
< 100 · 10 ⁹ /l	3
Hemoglobin (n = 42)	
Median (spredning) g/100 ml	12,8 (6,4–16,8)
< 11 g/100 ml	9
< 10 g/100 ml	4
Lymfocytter (n = 37)	
Median (spredning) × 10 ⁹ /l	2,6 (0,6–247)
Organomegali	
Splenomegali	10
Hepatomegali	4
Splenektomi	8
Annen sykdom	
Revmatoid artritt	11
Systemisk lupus erythematosus	1
Myositt	1
Polynevropati	2
Annen klonal lymfoproliferativ sykdom	
Monoklonal gammopati	8
Lymfom	1
Annen malign sykdom	
Cancer	7
Myelodysplastisk syndrom	1



Figur 1 To utsnitt fra blodutstryk fra en pasient med storcellet granulær lymfocyt-leukemi. a) En stor lymfocyt med blekblått cytoplasma og 7–8 store og kraftige azurofile granulae. b) To store lymfocytter med ganske rikelig blekblått cytoplasma med diskrete azurofile granulae



Figur 2 Væskestrømscytometrisk undersøkelse av lymfocytter i blod hos pasient med storcellet granulær lymfocyt-leukemi. Den klonale T-cellepopulasjonen gjenfinnes som den grønne populasjonen i cytogrammene og den har følgende immunfenotype: CD2⁺CD3⁺CD8⁺CD16⁺CD57⁺. Manglende ekspresjon av CD5 og CD7 på de leukemiske T-cellene er vanlig ved storcellet granulær lymfocyt-leukemi av T-celle-type

trombocytopeni med blødningsmanifestasjoner.

Hos åtte pasienter (15%) var det utredning av moderat lymfocytose som førte til at diagnosen ble stilt, mens én pasient presenterte seg med allmennsymptomer, splenomegali, diskret lymfeknutesvulst og uttalt lymfocytose. 19 pasienter (37%) var asymptomatiske ved diagnosetidspunktet, i alle fall hva gjelder symptomer som det er rime-

lig å sette i sammenheng med LGL-leukemi, og deres cytopenier eller andre innfallspor-ter til diagnosen (for eksempel lymfocytose) ble avdekket ved en tilfeldighet. Ti pasienter (19%) hadde splenomegali. I tillegg var åtte pasienter splenektomert før diagnosen LGL-leukemi ble stilt, men vi har mangelfulle opplysninger om indikasjonen for splenektomi hos disse pasientene. Det er grunn til å anta at flere av dem hadde hatt splenome-

gali. Fire pasienter (8%) hadde hepatomegali, og to pasienter (4%) hadde en diskret, men generell lymfeknutesvulst.

Mange pasienter hadde andre sykdommer med immunpatogenese (tab 1). Revmatoid artritt var den hyppigste årsaken til komorbiditet (21%). Ti av 29 undersøkte pasienter testet positivt for revmatoid faktor, og tre av 19 undersøkte pasienter hadde positive funn på direkte antiglobulintest.

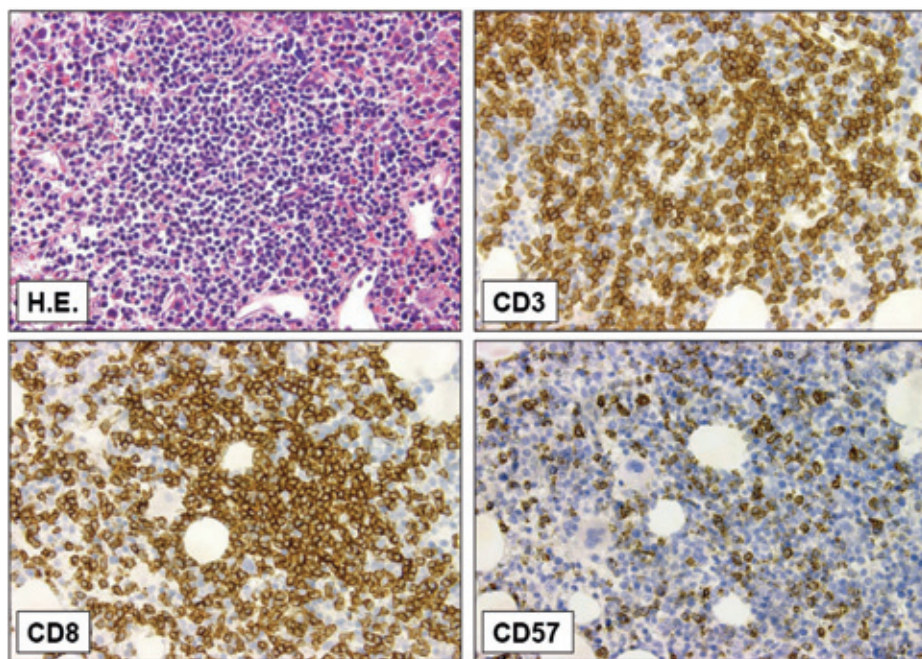
Tegn til annen klonal lymfoproliferativ sykdom ble funnet hos ni pasienter, som oftest monoklonal gammopati (tab 1). Hos pasientene med monoklonal gammopati kunne vi ikke stille noen sikker malignitetsdiagnose, og de må rubriseres som monoklonale gammopatier uten sikker klinisk betydning (MGUS). Resultatet av proteinelektroforese av serum var bare kjent hos 18 pasienter. Åtte pasienter (15%) fikk påvist malignitet i ikke-lymfoid vev; sju cancer og en myelodysplasi. Malignitetsdiagnosen ble stilt før eller under oppfølging av LGL-leukemien.

Behandling

Indikasjonen for å starte behandling var symptomgivende cytopeni (tab 3), med unntak av pasienten med NK-LGL-leukemi der allmennsymptomer og hudaffeksjon var grunnlaget for behandling. Pasientene har fått behandling med ciklosporin eller metotreksat. Ved ciklosporinbehandling var siktemålet å oppnå medikamentfastende konsentrasjon av ciklosporin i nivå 100–150 µg/l. Ved effekt ble ciklosporindosen forsøkt redusert til minste effektive dose for å redusere risikoen for nefrotoksisitet ved langtidsbehandling. Osuji og medarbeidere har omhandlet responskriteriene for denne type behandling (9). Metotreksat ble gitt peroralt én gang ukentlig (10 mg/m²), og dosen ble justert på bakgrunn av effekt og/eller eventuelle bivirkninger. Ciklosporin ble kombinert med granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF) hos noen få pasienter som ikke hadde ønsket effekt av monoterapi (tab 3). Kombinasjonsbehandlingen viste seg effektiv, og vi kunne seponere G-CSF og fortsette med ciklosporin alene med tilfredsstillende effekt.

Hos to pasienter med erytroplasi ble erytropoietin benyttet i tillegg til ciklosporin. En av pasientene ble transfusjonsuavhengig etter kombinasjonsbehandling, mens den andre pasienten først ble transfusjonsuavhengig etter monoterapeutisk behandling med pentostatin (4 mg/m² intravenøst hver 2. uke). Ciklosporin ble seponert pga. nefrotoksisitet hos to pasienter og erstattet med metotreksat med vedvarende effekt. Én pasient fikk granulocyttkolonistimulerende faktor som monoterapi, med god effekt. Grunnen var at pasientens granulocytopeni lenge ble oppfattet som kronisk idiopatisk nøytropeni.

Pasienten som hadde et aggressivt sykdomsbilde med klare kliniske likhetstrekk



Figur 3 Beinmargsbiopti fra pasient med storcellet granulær lymfocyt-leukemi med omfattende beinmargsaffectasjon. Snitt farget med hematoksylin og eosin (H.E.) viser en diffus infiltrasjon av små og middels store lymfoide celler. De aller fleste lymfocytene er CD3⁺ og CD8⁺, og mange uttrykker også NK-celleantigenet CD57 (× 40)

med T-prolymfocytteleukemi (T-PLL), ble initialt behandlet med alemtuzumab etterfulgt av allogen stamcelletransplantasjon med HLA-identisk familiegiver i første remisjon.

Diskusjon

Over en seksårsperiode har vi diagnostisert LGL-leukemi hos 52 pasienter. Dette er overraskende mange pasienter sammenholdt med at litteraturen angir at LGL-leukemi kun utgjør 2–5 % av alle T-/NK-lymfoproliferative sykdommer (8). Vi mener sykdommen sannsynligvis er underdiagnostisert. Prognosen er god (median overlevelse 14,5 år), også hos de pasientene som har alvorlig granulocytopeni dersom cytopenien heves ved behandling (9), og overlevelsen skiller seg sannsynligvis ikke særlig fra overlevelsen i en alderstilpasset kontrollgruppe. Dette innebærer at prevalensen av sykdommen ikke er helt ubetydelig.

I vårt materiale var det like mange menn som kvinner, og median alder ved diagnose var 59 år. De kliniske symptomene hos våre pasienter var nesten utelukkende relatert til cytopenier, og nøytropeni med gjentatte infeksjoner var den vanligste kliniske fenotypen. Vi fant også en høy prevalens av andre sykdommer med immunpatogenese hos våre pasienter. Vårt materiale samsvarer i så måte svært godt med litteraturen (6–9).

Monoklonal gammopati av usikker betydning (MGUS) ble påvist hos åtte pasienter, dvs. 44 % av de pasientene der resultatet av proteinelektroforese var kjent for oss og 15 % av hele materialet. Prevalensen av MGUS i en uselektert kaukasiske populasjon med samme median alder er ca. 3 % (10). Viny og medarbeidere har nylig rapportert tilsvarende høy forekomst av klonal B-celle-sykdom ved LGL-leukemi (11).

Cytopenier hos voksne pasienter som ikke har noen åpenbar forklaring, bør vekke mistanke om LGL-leukemi. Noen har reist spørsmål ved berettigelsen av denne diagnostiske entiteten, men etter vår mening er det nyttig å stille diagnosen selv om vi er enige i at bruken av betegnelsen leukemi kan skape utfordringer når det gjelder informasjon til pasientene. For det første kan diagnosen sette punktum for en ofte langvarig utredning. For det andre kan diagnosen føre til at effektiv behandling iverksettes dersom det anses indisert å korrigerer cytopenien(e).

Medikamentell behandling, enten i form av ciklosporin eller metotreksat, er ikke cytoreduktiv, men immunmodulerende. Riktignok kan man se en reduksjon av antallet tumorceller i blod og beinmarg ved behandling med metotreksat, men dette antas ikke å være vesentlig for effekten av behandlingen. Vi har ikke fullstendige opplysninger om behandlingsresultatene i dette pasientmaterialet, men behandlingsresultatene for åtte av pasientene har vært publisert tidligere som del av en større internasjonal multisensterstudie (9). Ciklosporin og metotreksat anses som likeverdige behandlingssalterna-

Tabell 2 Hematologiske parametere [median, spredning] hos pasienter med LGL-leukemi gruppert etter klinisk presentasjonsform

	Nøytropeni (n = 26)	Anemi (n = 5)	Trombocytopeni (n = 1)	Lymfocytose (n = 9)
Hemoglobin (g/100 ml)	12,2 (7,3–17)	8,9 (6,4–11,3)	12,3	14,3 (12,1–16,8)
Leukocytter ($\cdot 10^9/l$)	2,7 (0,8–18,6)	8,95 (2,7–13,5)	4,06	12,3 (8,7–453)
Granulocytter ($\cdot 10^9/l$)	0,2 (0–3,8)	1,5 (0,86–2,0)	2,07	3,2 (< 1–11,41)
Lymfocytter ($\cdot 10^9/l$)	1,46 (0,64–13,4)	6,1 (1,42–10,78)	1,47	8,8 (4,9–247)
Trombocytter ($\cdot 10^9/l$)	191 (99–414)	315 (158–456)	68	198 (42–333)

Tabell 3 Behandling initiert ved Rikshospitalet ved LGL-leukemi

Indikasjon	Antall pasienter	Antall som responderte	Ikke vurderbare
Granulocytopeni			
Ciklosporin	9	8	1
Metotreksat	4	3	1
Ciklosporin m/G-CSF	2	2	
Anemi			
Ciklosporin	4	3	1
Metotreksat	2	1	
Pentostatin	1	1	
Ciklosporin m/erythropoietin	2	1	
Trombocytopeni			
Ciklosporin	1	0	

tiver, og respons kan forventes hos 80 % av pasientene (9). Effekt ses innen tre måneder etter oppstart. Manglende effekt av ciklosporin tilsier ikke nødvendigvis manglende effekt av metotreksat og vice versa (9). Hos et lite mindretall av pasientene kan det være aktuelt å kombinere den immunmodulerende behandlingen med granulocyttkolonistimulerende faktor eller erythropoietin. Effekten bibeholdes som regel med vedvarende immunmodulerende behandling selv om cytokinbehandlingen avvikles etter oppnådd effekt (9). Den immunmodulerende behandlingen kan vanligvis ikke avvikles uten tap av effekt selv om remisjonen kan vedvare i år etter behandlingsslutt hos et fåtall av pasientene (9). Kraftig cytoreduktiv behandling vil ofte vise seg ineffektiv (12). Det er ingen publiserte studier som gir anbefalinger om behandling hos de få pasientene der LGL-leukemien har en aggressiv klinisk fenotype. Presentasjonen hos en av våre pasienter hadde svært mye til felles med T-prolymfocyt leukemi, og vi valgte derfor en behandlingsstrategi som ved denne tilstanden (13).

En drøy tredel av pasientene var asymptomatiske, og spesielt hos disse kan man naturligvis stille spørsmål ved berettigelsen av å benytte betegnelsen LGL-leukemi. Det er mulig at betegnelsen monoklonal T-lymfocytose (MTL), som så langt ikke har vært lansert internasjonalt, ville være vel så passende, og ikke minst lettere å forholde seg til

for pasientene. Monoklonal B-lymfocytose (MBL) har vært lansert som betegnelse for de tilfeller der det foreligger en klonal ekspansjon av modne B-lymfocytter, men der de diagnostiske kravene for kronisk lymfatisk leukemi eller annen kronisk lymfoproliferativ sykdom ikke er tilfredsstillt (14). LGL-leukemi av den indolente typen viser sjelden eller aldri noen vesentlig progresjon som tumorsykdom betraktet, og transformasjon til en aggressiv lymfoproliferativ sykdom er sjeldent (15). Det er derfor argumenter for å benytte betegnelsen monoklonal T-lymfocytose (MTL) i stedet for T-LGL-leukemi, spesielt i de tilfellene hvor pasientene er uten kliniske sykdomsmanifestasjoner.

Silje Michalsen og Elisabeth Schrupf har levert likeverdige bidrag til dette manuskriptet.

Oppgitte interessekonflikter: Vigdis Stenberg har mottatt økonomisk støtte til kongresser og faglige møter/kurs fra firma som markedsfører medikamenter til behandling av maligne blodsykdommer. Øvrige forfattere har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Lamy T, Loughran TP. Large granular lymphocyte leukemia. *Cancer Control* 1998; 5: 25–33.
2. Loughran TP jr, Kadin ME, Starkebaum G et al. Leukemia of large granular lymphocytes: association with clonal abnormalities and autoimmune neutropenia, thrombocytopenia and haemolytic anaemia. *Ann Intern Med* 1985; 102: 169–75.

>>>

3. Hovig T, Jeremic M, Stavem P. A new type of inclusion bodies in lymphocytes. *Scand J Haematol* 1968; 5: 81–96.
4. Brouet JC, Sasportes M, Flandrin G et al. Chronic lymphocytic leukaemia of T-cell origin. Immunological and clinical evaluation in eleven patients. *Lancet* 1975; 2: 890–3.
5. McKenna RW, Parkin J, Kersey JH et al. Chronic lymphoproliferative disorder with unusual clinical, morphological, ultrastructural and membrane surface marker characteristics. *Am J Med* 1977; 62: 588–96.
6. Loughran TP jr. Clonal diseases of large granular lymphocytes. *Blood* 1993; 82: 1–14.
7. Berentsen S, Bruserud Ø, Ulvestad E. Storcellet granulær lymfocytteleukemi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 1045–8.
8. Sokol L, Loughran TP jr. Large granular lymphocyte leukemia. *Oncologist* 2006; 11: 263–73.
9. Osuji N, Matutes E, Tjønnfjord G et al. T-cell large granular lymphocyte leukemia: A report on the treatment of 29 patients and a review of the literature. *Cancer* 2006; 107: 570–8.
10. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006; 354: 1362–9.
11. Viny AD, Lichtin A, Pohlman B et al. Chronic B-cell dyscrasias are an important clinical feature of T-LGL leukemia. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 932–8.
12. Osuji N, Matutes E, Wotherspoon A et al. Lessons from a case of T-cell large granular lymphocytic leukaemia suggesting that immunomodulatory therapy is more effective than intensive treatment. *Leuk Res* 2005; 29: 225–8.
13. Dearden CE, Matutes E, Cazin B et al. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H. *Blood* 2001; 98: 1721–6.
14. Marti GE, Rawstron AC, Chia P et al. Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis. *Br J Haematol* 2005; 130: 325–32.
15. Matutes E, Wotherspoon AC, Parker NE et al. Transformation of T-cell large granular lymphocyte leukaemia into a high-grade large T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2001; 115: 801–6.

Manuskriptet ble mottatt 27.4. 2008 og godkjent 27.3. 2009. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.