

Large Granular Lenfositik Lösemi (LGLL) Tanı ve Tedavisi

Dr. Ayfer GEDÜK

Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli

Large Granular Lenfositik Lösemi (LGLL), sitotoksik T hücreleri veya doğal katil (NK) hücrelerinden köken alan, nadir görülen kronik bir lenfoproliferatif hastalıktır. LGLL genellikle 50 yaş üzerindeki bireylerde görülür ve erkeklerde hafifçe daha yaygındır. İki ana alt tipi vardır: T hücreli LGLL (%85) ve NK hücreli LGLL (%15).

Hastalığın patogeneğinde, kronik antijenik uyarı ve apoptoz mekanizmalarının bozulması sonucu klonal lenfosit birikimi söz konusudur. T-LGLL olgularının yaklaşık %40'ında STAT3 gen mutasyonları saptanır. NK-LGLL'de ise TET2 ve diğer epigenetik regülasyon genlerinde değişiklikler rapor edilmiştir. WHO'nun 5. baskı sınıflamasında, LGLL tanısı koymada morfolojik, immünofenotipik ve moleküler bulguların birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir.

Klinik olarak hastalar sıklıkla asemptomatiktir veya nötrojeni, anemi, splenomegali ve otoimmün hastalıklarla başvurur. En sık görülen klinik bulgular; yorgunluk, tekrarlayan enfeksiyonlar ve bazen romatoid artrit gibi otoimmün bozukluklardır. Tanı; tam kan sayımı, periferik yayma, akım sitometrisi, T hücre reseptör (TCR) gen yeniden düzenlenme testleri ve STAT3 mutasyon analizleri ile konulur. Kemik iliği biyopsisi çoğu zaman gerekli değildir ancak ayırıcı tanı için yapılabilir.

Tedavi her hasta için gerekmez; hafif seyirli vakalarda izlem yeterli olabilir. Ancak semptomatik hastalarda, ciddi nötrojeni, transfüzyon bağımlı anemi veya otoimmün bulgular varsa tedaviye başlanmalıdır. İlk basamak tedavide en sık kullanılan ajanlar düşük doz metotreksat, siklofosamid ve siklosporindir. Bu ilaçlar, immünsüpresif etkileri sayesinde klonal lenfosit aktivitesini baskılar. Kortikosteroidler, başlangıç tedavisine destek amaçlı kısa süreli kullanılabilir.

İlk basamak tedaviye yanıt alınamazsa, ikinci basamakta purin analogları (örneğin fludara-bin), alemtuzumab (anti-CD52) ve bazı durumlarda rituksimab (özellikle otoimmün komponent eşlik ediyorsa) kullanılabilir. Yeni tedavi araştırmaları arasında STAT3 mutasyonlarını hedefleyen ajanlar ve IL-15/IL-2 sinyalleşmesini engelleyen BNZ-1 gibi ilaçlar yer almaktadır.

Hastalık genellikle kronik seyirli olup, tam kür nadirdir. Ancak tedavi ile hematolojik remisyon sağlanabilir. Ortalama 10 yıllık sağkalım oranı %70 civarındadır. Tedaviye yanıt değerlendirilmesi genellikle 4-6 ay sonra yapılır. Klinik izlem sırasında kan sayımı, enfeksiyon varlığı ve ilaç yan etkileri dikkatle takip edilmelidir.

Kaynaklar

- Magnano L, Rivero A, Matutes E. Large Granular Lymphocytic Leukemia: Current State of Diagnosis, Pathogenesis and Treatment. *Curr Oncol Rep.* 2022;24(5):633-644.
- Ullah F, Markouli M, Orland M, et al. Large Granular Lymphocytic Leukemia: Clinical Features, Molecular Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Cancers (Basel).* 2024;16(7):1307.
- Zawit M, Bahaj W, Gurnari C, Maciejewski J. Large Granular Lymphocytic Leukemia: From Immunopathogenesis to Treatment of Refractory Disease. *Cancers (Basel).* 2021;13(17):4418.
- Marchand T, Pastoret C, Moignet A, Roussel M, Lamy T. Large granular lymphocyte leukemia: a clonal disorder with autoimmune manifestations. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2024;2024(1):143-149.
- Shi M, Morice WG. How I diagnose large granular lymphocytic leukemia. *Am J Clin Pathol.* 2024;162(5):433-449.