

Paula Savola, Hanna Rajala ja Satu Mustjoki

LGL-leukemia ja autoimmunteetti – autoimmuunisairaudesta ja syövän rajapinta hämärtyy

Suurten granulaaristen lymfosyyttien (LGL) leukemia on krooninen verisairaus, jossa tautisolukko koostuu klonaalista suurista, kypsistä T-soluista tai luontaisista tappajasoluista. Sairaudesta keskeiset oireet ja löydökset ovat anemia, neutropenia ja nivelreuma. Immunosuppressiiviset hoidot, kuten metotreksaatti, useimmiten helpottavat potilaiden oireita. Uusia sekvensointimenetelmiä käyttämällä LGL-leukemian taustalta on hiljattain todettu *STAT3*- ja *STAT5B*-geenien mutaatioita, jotka johtavat näiden proteiinien aktivaatioon. Samankaltaisia mutaatioita on löydetty perinnöllisistä autoimmuunisairauksista, luuytimen häiriöistä sekä lymfosyyttiperäisistä syövästä.

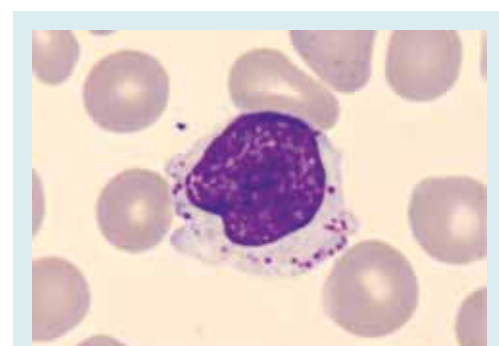
Suurten granulaaristen lymfosyyttien (LGL, large granular lymphocyte) leukemia on harvinainen krooninen veritauti (KUVA 1). On arvioitu, että LGL-leukemian osuus länsimaissa on noin 2–5 % kroonisista lymfoproliferatiivisista tiloista (3). Kuopion yliopistollisen sairaalan hematologian poliklinikassa diagnosoitiin vuosina 1986–2000 kaksitoista LGL-leukemiatapausta (4). Oman kokemuksemme mukaan ilmaantuvuus on kuitenkin suurempi, sillä olemme vuosien 2008–2015 aikana keränneet tietoja ja näyttöä HUS:n alueelta sekä OYS:sta 55 LGL-leukemiapotilaasta.

LGL-leukemiapotilaiden mediaani-ikä sairauden toteamishetkellä on 60 vuotta, ja sukupuolijakauma on tasainen (3). Krooninen LGL-leukemia jaetaan kahteen pääluokkaan (TAULUKKO): T-soluihin LGL-leukemiaan (85 % tapauksista) sekä harvinaisempaan luonnollisten tappajasolujen (NK-solujen) LGL-leukemiaan (chronic lymphoproliferative disorder of NK cells, CLPD-NK) (5).

Kypsät sytotoksiset T-solut ja NK-solut ovat rakenteeltaan LGL-soluja: normaalissakin elimistössä niiden osuus verenkierrossa voi tilapäisesti lisääntyä esimerkiksi virusinfektion seurauksena (LGL-lymfosytoosi), ja myös tiettyjen tyrosiinikinaasia estävien lääkkeiden (dasatinibi) käyttöön on yhdistetty LGL-lymfosytoosia (6). LGL-leukemiapotilaiden lymfosytoosien vaikeus vaihtelee, ja taudille tyypilliset oireet ja löydökset, kuten neutropenia, anemia ja nivelreuma, eivät ole seurausta hallitsemattomasta klonaalisen solukon jakaantumisesta tai luuydin-infiltraatiosta (7). Nykytiedon mukaan sytopeniat ja autoimmunteetti liittyvät immuunijärjestelmän häiriötilaan. Oireisen LGL-leukemian hoitona käytetäänkin immunosuppressiivisia lääkkeitä (8).

Uusien sekvensointimenetelmien ansiosta LGL-leukemian syntymekanismi on selkeytyneessä, sillä sekä T- että NK-soluisessa muodossa on todettu hankinnaisia mutaatioita leukemiasolujen JAK-STAT-signaalintireitin (JAK, Janus-kinaasi; STAT, signal transducer and

pilliset oireet ja löydökset, kuten neutropenia, anemia ja nivelreuma, eivät ole seurausta hallitsemattomasta klonaalisen solukon jakaantumisesta tai luuydin-infiltraatiosta (7). Nykytiedon mukaan sytopeniat ja autoimmunteetti liittyvät immuunijärjestelmän häiriötilaan. Oireisen LGL-leukemian hoitona käytetäänkin immunosuppressiivisia lääkkeitä (8).



KUVA 1. LGL-solu periferisen veren siveelyvalmistuksessa. May-Grünwald-Giemsa (MGG)-värjätyssä näytteessä näkyvät soluliman tyypilliset granulat. LGL-solut kuvasi ensimmäisen kerran suomalainen tutkimusryhmä jo 1970-luvulla (1,2). Kuva: Kirsi Latvala

TAULUKKO. LGL-leukemian alatyypit. Krooninen, hyväennustein LGL-leukemia voidaan jakaa T-soluiseen ja NK-soluiseen LGL-leukemiaan.

	Osuus LGL-leukemia-tapauksista (%)	Verenkuva	Virtausytometrinen immunofenotyyppi	STAT3-mutaatiot (% potilaista)	STAT5B-mutaatiot (% potilaista)	Nivelreuma (% potilaista)
T-LGL	85	LGL-soluja yleensä > 0.5 x 10 ⁹ /l pitkäkestoisesti.	TCR-αβ ⁺ (10 % γδ ⁺) CD3 ⁺ CD8 ⁺ (¹) CD16 ⁺ CD57 ⁺	11–70	2	17–36
Krooninen NK-LGL-proliferaatio (NK-LGL-leukemia/CLPD-NK)	15	Useimmiten neutropenia ja anemia	CD3 ⁻ CD16 ⁺ /CD56 ⁺	30–40		11

¹Joissakin harvinaisissa tapauksissa T-LGL-leukemian soluklooni on CD4⁺ tai CD4⁺CD8⁺.
NK = luonnollinen tappaj solu

activator of transcription) *STAT3*- ja *STAT5B*-geeneissä (9,10,11,12). Löydökset näyttävät liittävän LGL-leukemian osaksi suurempaa kokonaisuutta, sillä samankaltaisia aktivoivia *STAT3*-mutaatioita on sitemmin todettu hankinnaisina muissakin hematologisissa sairauksissa sekä periytyvinä synnyntäisissä autoimmuunihäiriöissä (13–20).

Toteaminen ja nykyhoito

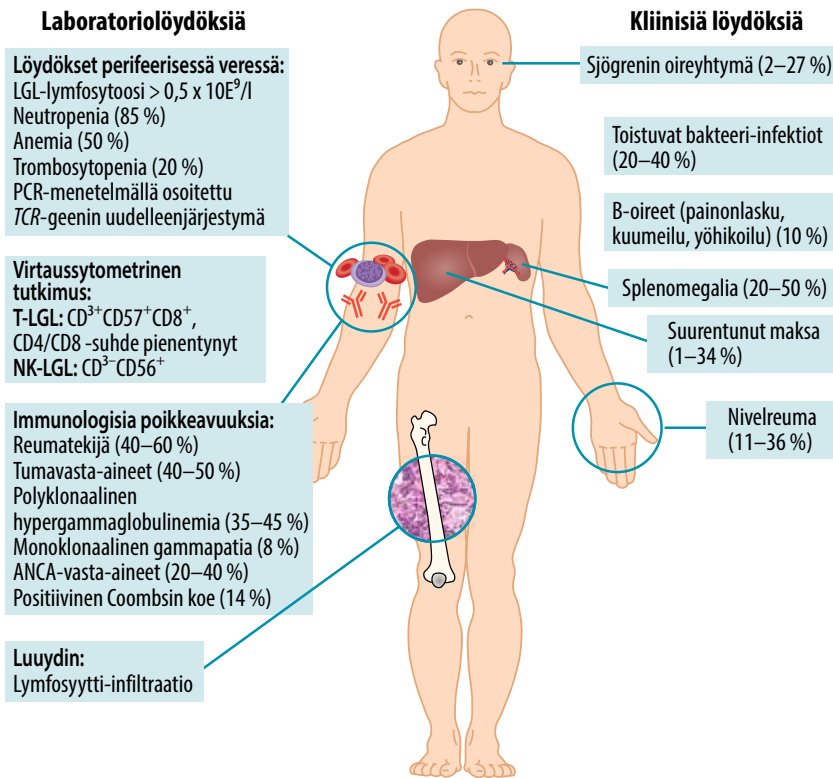
Normaalit LGL-solut ovat suurikokoisia lymfocytyjä, ja niihin kuuluvat kypsät sytotoksiset tappaja-T-solut sekä NK-solut. LGL-solujen osuus veren lymfocyteistä on normaalisti noin 10–15 %. Veren sivelyvalmisteen tutkimuksessa LGL-solujen tunnusmerkkejä ovat suuri koko ja runsas solulima, jossa nähdään värjäytyviä granuloita (**KUVA 1**). T-solut ovat osa hankinnasta immuunipuolustusta ja NK-solut kuuluvat luonnolliseen immunitettiin. Molempien tehtäviin kuuluu poikkeavien solujen kuten syöpäsolujen tai viruksen infektoimien solujen tappaminen sytotoksisten aineiden tai reseptoriyhteisvaikutuksen laukaiseman ohjelmittuneen solukuoleman välityksellä.

LGL-leukemiaepäily herää usein poikkeavan verenkuvan perusteella: tyypillisimmät muutokset lymfocytoosin lisäksi ovat neutropenia ja anemia. Veren morfologisessa tutkimuksessa nähdään LGL-solujen määrän lisääntyminen.

LGL-solujen absoluuttinen määrä vaihtelee eri potilailla, mutta diagnostisena rajana on pidetty suurempaa määrää kuin 0,5 x 10⁹/l yli kuuden kuukauden ajan (3). Virtausytometriassa todetaan joko kypsien sytotoksisten T-solujen tai NK-solujen lisääntymistä (**TAULUKKO**). Jos kyseessä on T-soluihin tauti, voidaan todeta positiivinen klonalisuuteen viittaava tulos T-solureseptorin uudelleenjärjestymän analyysiin perustuvassa PCR-tutkimuksessa. Laboratoriolöydösten lisäksi tyypilliset oireet kuten anemia, neutropenia ja nivelreuma vahvistavat diagnoosia. Potilaiden kliiniset ja laboratoriolöydökset on esitetty **KUVASSA 2**.

LGL-leukemian erotusdiagnostiikassa täytyy ottaa huomioon useita hyvän- ja pahanlaatuisia sairauksia. Ohimenevän lymfocytoosin taustalla on tyypillisimmin virusinfektio, mutta esimerkiksi sidekudossairaudet sekä kasvaimet voivat aiheuttaa reaktiivista LGL-solujen määrän lisääntymistä. Veritaudeista muun muassa prolymfosyyttileukemia, aggressiivinen NK-soluleukemia, luuytimen kantasolujen siirron jälkeinen lymfoproliferaatio sekä autoimmuuni lymfoproliferatiivinen oireyhtymä voivat muistuttaa LGL-leukemiaa. Käytännössä näiden tilojen erottelu LGL-leukemiasta on kuitenkin usein helppoa kliinisen kuvan ja virtausytometri perusteella (8).

Sairauden krooniseen luonteeseen sopii se, että noin kolmasosa LGL-leukemiapotilaista



KUVA 2. LGL-leukemian oireet ja löydökset. Laboratorio- ja kliinisessä tutkimuksessa ilmeneviä löydöksiä. Esitettyjen liitännäissairauksien lisäksi LGL-leukemiapotilailla on kuvattu hemolyyttistä anemiamia (5–9 %:lla), puhdasta punasoluaplasiaa (5–27 %:lla) ja yksittäistapauksina muitakin autoimmuuni-ilmentymiä (systeeminen lupus erythematosus, vaskuliitti, krooninen tulehduksellinen suolistotauti, APECED-oireyhtymä, keliakia).

on oireettomia toteamishetkellä, mutta suurin osa kuitenkin tarvitsee hoitoa jossakin vaiheessa taudinkulkua (7,8). Lääkehoidon kriteereinä ovat nivelreuma, oireinen anemia tai neutropenia (neutrofilimäärä veressä alle 0,5 x 10⁹/l tai todettu infektioltuus) (8). Tavallisimmin ensilinjan hoito on metotreksaatti, mutta myös syklofosfamidia ja siklosporiinia voidaan käyttää. Hoidolle saadaan vähintään osittainen vaste 40–66 %:ssa tapauksista, mutta relapsit ovat yleisiä (8). LGL-leukemian ennuste on hyvä, noin 90 % potilaista on elossa 4–5 vuoden kuluessa ja mediaanielinaika on yli kymmenen vuotta (21). Yleisin sairauteen liittyvä kuolin-syy on infektio (21).

Taudinkuva

Sytopeniat ja LGL-leukemiaan liittyvät hematologiset löydökset. Sytopeniat ovat yksi

LGL-leukemian tyyppilöydöksistä, ja yleisin niistä on neutropenia, jota esiintyy 85 %:lla potilaista. Todennäköisesti taustalla on sekä myelooisten solujen tuotannon häiriö että lisääntynyt tuhoutuminen periferiassa. Luuytimen lymfosyytti-infiltraation vaikeus ei ole yhteydessä neutropenian vaikeuteen (7). Sen sijaan luuytimen fibroosilla on yhteys sytopenioihin LGL-leukemiassa, ja LGL-leukemiapotilaiden luuytimen tukisolukko toimii poikkeavasti (22). Autoimmuuniperäisen neutropenian etiologiaa tukevat usein havaittavat ANCA-vasta-aineet. Lisäksi seerumin ohjelmoitunutta solukuolemaa lisäävän liukoisen Fas-ligandin pitoisuudet ovat LGL-leukemian yhteydessä lisääntyneet (3).

Anemiamia on noin puolella T-LGL-potilaista, ja osa potilaista on riippuvaisia punasolujen siirroista (8). Vasta-ainevälitteinen hemolyyysi selittää vain osan LGL-leukemiapotilaiden ane-

mioista, sillä hemolyyttisen anemian esiintyvyys on noin 5–9 % ja Coombsin koe on positiivinen noin 14 %:lla (7). LGL-leukemia lienee yleisin puhtaan punasoluaplasian (pure red cell aplasia) syy aikuisväestössä (7). Trombosytopeniaa esiintyy noin viidesosalla potilaista (3).

Jopa 43 %:lla LGL-leukemiapotilaista todetaan samanaikaisesti B-soluihin liittyvä häiriö, kuten hypergammaglobulinemia tai monoklonaalinen gammapatia (23,24). Myös kroonista lymfaattista leukemiaa ja follikulaarista lymfoomaa on kuvattu yksittäisillä potilailla (24). B-solutoiminnan häiriöiden syy on toistaiseksi epäselvä.

Muut autoimmunitietin ilmentymät.

Nivelreuman esiintyvyys on 17–36 % T-LGL-leukemiapotilailla, mutta NK-LGL-leukemiapotilailla vain 11 % (7,21). Pienten potilasaineistojen perusteella on arvioitu, että nivelreumalle altistavaa HLA-DR4-kudostyyppiä on nivelreumaa ja LGL-leukemiaa sairastavilla potilailla huomattavasti enemmän verrattuna LGL-leukemiapotilaisiin, joilla ei ole reumaa (25). Feltyn oireyhtymä on harvinainen nivelreuman tyyppi, jossa potilaille kehittyy neutropenia ja splenomegalia. Se muistuttaa kliiniseltä kuvaaltaan paljon LGL-leukemiaa, ja näillä kahdella sairauksella voikin olla osittain yhteinen syntymekanismi (7).

LGL-leukemiaa sairastavilla potilailla tavataan myös muita autoimmuunisairauksia, joista yleisin on Sjögrenin oireyhtymä (esiintyvyys jopa 27 %) (7). Muita raportoituja mutta huomattavasti harvinaisempia liitännäissairauksia ovat krooniset tulehdukselliset suolistotaudit, keliakia, systeeminen lupus erythematosus, Behçetin tauti, vaskuliitit ja endokrinopatiat (7,21).

Patogeneesi

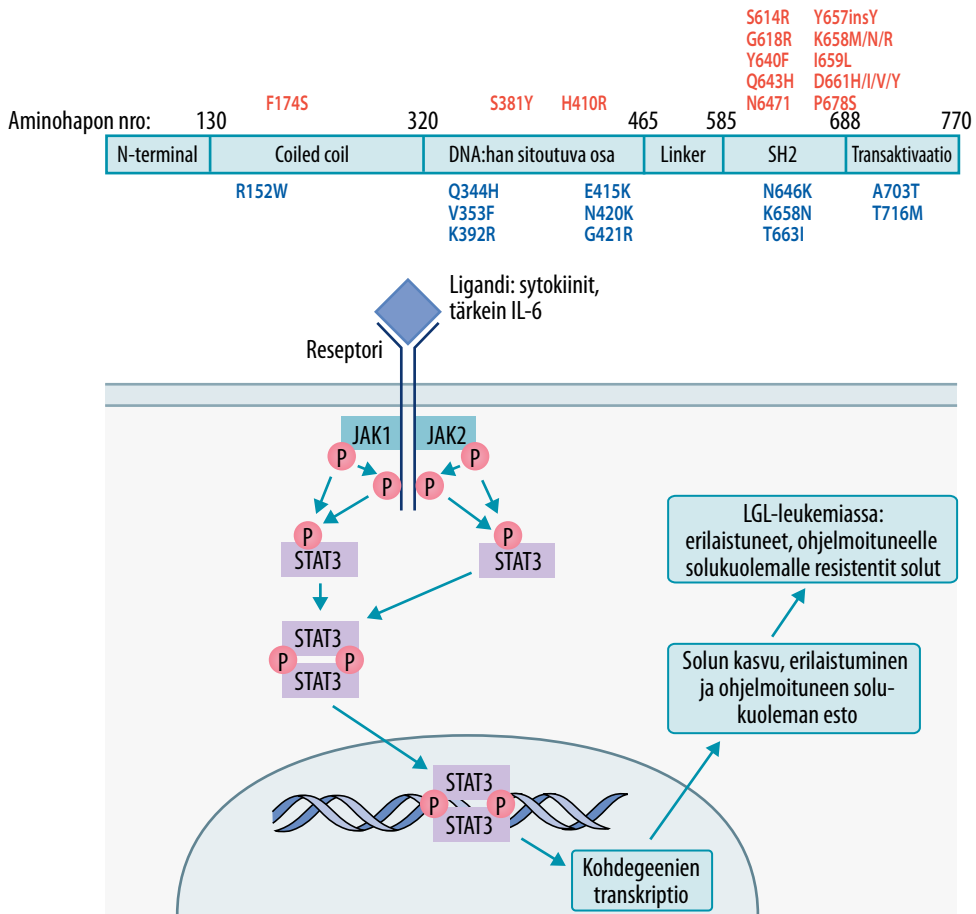
LGL-leukemian tarkkaa syntymekanismia ei tunneta. Taudin tutkimuksessa on pyritty selvittämään, onko pohjimmiltaan kyseessä immuunijärjestelmän säätelyn häiriö vai hankinnaisista mutaatioista johtuva onkogeenninen transformaatio, mutta todennäköisesti taudin tausta on monitekijäinen. Normaalisissa lymfoproliferaatioissa naiivi T-solu kohtaa esit-

Ydinasiat

- ▶ LGL-leukemia on harvinainen krooninen verisairaus, jossa kypsä sytotoksinen solu alkaa jakautua klonaalisesti perifeerisessä veressä.
- ▶ Sairauden yleisimmät oireet ja löydökset ovat sytopeniat ja nivelreuma.
- ▶ Leukeemisissa soluissa on aktivoivia *STAT3*-mutaatioita 30–70 %:lla potilaista.
- ▶ Todetut *STAT3*-mutaatiot liittävät LGL-leukemian osaksi laajempaa kokonaisuutta, sillä samankaltaisia aktivoivia mutaatioita on löytenyt muistakin immuunijärjestelmän sairauksista.

telijäsulun välityksellä T-solureseptorilleen ominaisen antigeenin, jakautuu ja muodostaa kloonin, jossa tytärsolut ovat samanlaisia kuin alkuperäinen solu. Normaalitytilanteessa kohdeantigeenin tuhoamisen jälkeen suurin osa aktivoituneista lymfosyyteistä kuolee ohjelmoidun solukuoleman kautta, ja jäljelle jää vain pieni muistisolupopulaatio. Mahdollista alkuperäistä LGL-lymfosyyttiaktivaation käynnistävästä anti-geenia, kuten virusinfektiota, on etsitty toistaiseksi tuloksetta. Lymfosyyttipopulaatiota kontrolloivat säätelymekanismit toimivat poikkeavasti LGL-leukemiassa: LGL-leukemiasolujen herkkyys Fas-FasL-välitteiselle ohjelmoituneelle solukuolemalle on pienentynyt ja lisäksi monet muut signaalireitit, kuten JAK-STAT, toimivat poikkeavasti (3). Poikkeavan LGL-kloonin syntyä edistäviä tekijöitä voivat olla sekä perityt että hankinnaiset geneettiset muutokset: merkittävimpana geneettisenä tekijänä esiin ovat nousseet hiljattain todetut *STAT3*- ja *STAT5B*-mutaatiot.

Virukset LGL-lymfoproliferaation taustalla? LGL-leukemian taustalta on epäilty virusetiologiaa, sillä lymfotrooppisten virusten merkitys syöpien synnyssä tiedetään useasta yhteydestä. Esimerkiksi Epstein–Barrin virus (EBV) liittyy Burkittin lymfoomaan ja lisäksi erittäin harvinaiseen aggressiiviseen NK-LGL-leukemiaan (26,27). On myös epäilty, että jokin



KUVA 3. LGL-leukemian STAT3-mutaatiot ja -signaalointi. STAT3-proteiinin rakenne lineaarisena mallina. LGL-leukemiassa esiintyvät mutaatiot (punaisella tekstillä, yleisimmät ovat Y640F sekä D661-aminohappoa muuttavat mutaatiot (12,35). Synnynnäisiin immuunihäiriöihin liitetyt STAT3:n kohdegeenien luentaa lisäävät mutaatiot (sininen teksti) (13,14,20). LGL-leukemiaan liittyvä JAK-STAT-signaalireitti pääpiirteissään: sytokiinit aktivoivat solun pinnan reseptorin kautta

signaaloituskaskadin, joka johtaa STAT3:n fosforyloitumiseen (punainen P), dimerisaatioon ja tumaan kulkeutumiseen. Tumassa STAT3 sitoutuu genomien säätelyjaksoihin ja muuttaa kohdegeeniensä luentaa. STAT3:n vaikutukset ovat yleisellä tasolla ohjelmoitunutta solukuolemaa estäviä sekä solun jakaantumista ja erilaistumista edistäviä. Tämä on todennäköisesti tärkeä mekanismi LGL-leukemiassa esiintyvien solukloonien synnyssä.

virusinfektio voisi olla laukaiseva tekijä suuren LGL-kloonin kasvulle. Serologiset tutkimukset eivät ole kuitenkaan paljastaneet krooniselle LGL-leukemialle vakuuttavaa virusetiologiaa. Ihmisen T-lymfotrooppiset virukset 1 ja 2 (*HTLV-1* ja *-2*) ovat retroviruksia, jotka ovat joidenkin T-solulymfoomien taustalla ja joilla voi olla yhteys myös autoimmuunisairauksien syntyyn (28). HTLV-vasta-aineita on todettu jopa 44 %:lla LGL-leukemiapotilaista, mutta varsinaisen PCR-menetelmällä osoitettu infektio on osoittautunut harvinaiseksi – todennäköisesti

positiivinen serologia liittyy *HTLV*-viruksen antigeenideterminanttia (epitoppi) muistuttavaan antigeeniin eikä itse virukseen (29).

STAT3- ja STAT5B-mutaatiot. JAK-STAT-signaalireiteille kuuluvat proteiinit välittävät sytokiinien ja kasvutekijöiden solunulkoisia signaaleja solun sisälle ja muuttavat solun tumassa geenien luentaa. JAK-STAT-signaalireitti on keskeinen normaalin immuunijärjestelmän toiminnalle, ja se on aktivoitunut poikkeavasti useiden syöpien yhteydessä (30). Hiljattain on todettu, että aineistosta riippuen

30–70 %:lla T-LGL- ja 30–40 %:lla NK-LGL-potilaista on hankinnaisia somaattisia mutaatioita leukemiasolujen *STAT3*-geenissä (12). Mutaatiot ovat keskittyneet *STAT3*:n aktiivista dimeerirakennetta säätelevälle alueelle, ja ne lisäävät *STAT3*-proteiinin aktiivisuutta (KUVA 3). Yksittäisillä potilailla on vastaavia aktivoivia mutaatioita toisessa JAK-STAT-reitin geenissä, *STAT5B*:ssä, ja osalla näistä potilaista taudinkuva näyttäisi olevan keskimääräistä hankalampi (12). *STAT3*-mutaatioihin kohdistunee voimakas evolutiivinen paine, sillä *STAT3*-aktivaatio on lisääntynyt myös *STAT3*-mutaationegatiivisilla potilailla (12).

Muuttuvat solukloonit. LGL-leukemiassa patologisia soluklooneja voi olla yksi tai useampia, ja niiden koko voi vaihdella ajan kuluessa (31). Suurimmillaan LGL-klooni voi olla kooltaan jopa yli 90 % normaalien sytotoksisien T- tai NK-solukloonien koosta, ja osalla potilaista on sekä T- että NK-soluekspansioita (11). *STAT3*-mutaatiota kantavista potilaista 22 %:lta löytyy itse asiassa useita *STAT3*-mutatoituneita soluklooneja (11). T-LGL-potilaiden LGL-klooneja voidaan analysoida virtausytometrisesi tai PCR-menetelmällä, mutta NK-LGL-leukemiassa klonalisuutta on ollut vaikeampi osoittaa. *STAT3*-mutaatiot ovat ensimmäinen NK-LGL-leukemialle spesifinen löydös, ja ne mahdollistavat tulevaisuudessa NK-soluisen LGL-leukemian tarkemman diagnoosin sekä seurannan (11).

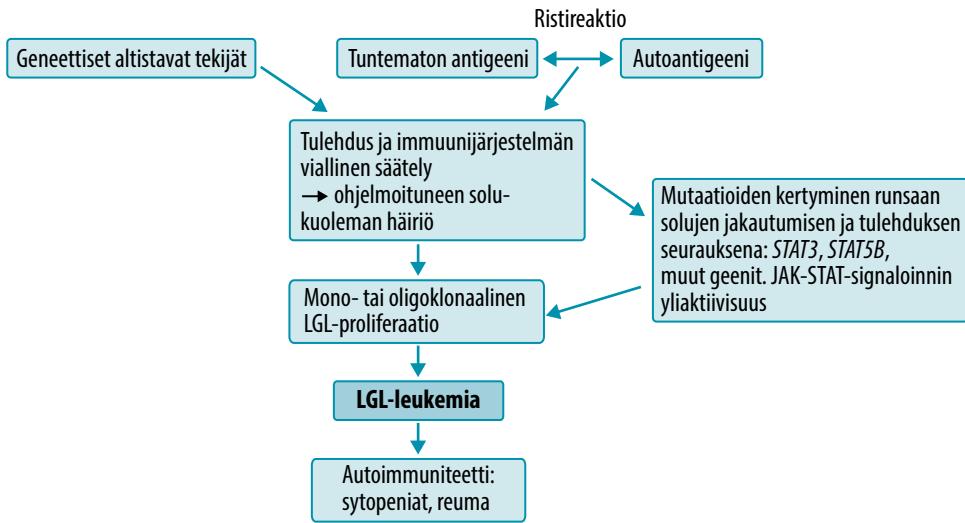
Autoimmuuni-ilmentymien synty. Yksi LGL-leukemian kiinnostavimmista piirteistä on suuri autoimmuunisairauksien esiintyvyys. Autoimmunteettiä on useita selityksiä. Yhtenä vaihtoehtona on, että LGL-solukloonin alkuperäinen kohdeantigeeni saattaa muistuttaa jotakin elimistön autoantigeenia, jolloin kloonin kasvu selittyy solukloonin ristireaktiolla. Toinen mahdollisuus on, että tulehduksen yhteydessä antigeeninesittelijäsolut esittelevät normaalia enemmän kudosaantigeeneja, ja tämä yhdessä yleisen immunoaktivaation kanssa johtaa autoreaktiivisten lymfosyyttien laajentumiseen. Superantigeenit ovat puolestaan molekyyliä, jotka aiheuttavat laajan, epäspesifisen T-soluaktivaation, ja nekin saattavat laukaista kloonin kasvun (32).

STAT3-mutaatiot liittyvät kiinteästi LGL-leukemian autoimmuuni-ilmentymiin: potilaat, joilla oli useita *STAT3*-mutatoituneita LGL-klooneja, sairastivat useammin (43 %) nivelreumaa kuin ne potilaat, joilla ei ollut *STAT3*-mutaatioita (6 %) (11).

STAT3-mutaatiot muissa sairauksissa

Hankinnaiset sairaudet. *STAT3*-mutaatioita on kuvattu myös muissa lymfosyyttiperäisissä syövässä, joskin niiden yhteydessä ilmaantuvuus jää huomattavasti pienemmäksi kuin LGL-leukemian (15,17,18,19). Esimerkiksi 7 %:ssa CD30-positiivisista T-solulymfoomatapauksista löytyy *STAT3*-mutaatio (19). LGL-leukemian tiedetään liittyvän erilaisiin luuydinkatona oireileviin sairauksiin, kuten aplastiseen anemiaan, myelodysplastiseen oireyhtymään ja primaariseen punasoluaplasiaan (primary red cell aplasia, PRCA). Kaikissa näissä tiloissa on hiljattain kuvattu *STAT3*-mutaatioita kantavia LGL-ekspansioita. Esimerkiksi aplastista anemiaa tai myelodysplastista oireyhtymää sairastavista potilaista, joilla on todettu myös LGL-ekspansio, 55 %:lla ja 38 %:lla on *STAT3*-mutaatioita T-soluklooneissaan (16). Aasiassa primaarinen punasoluaplasia on neutropeniaa yleisempi LGL-leukemiaan liittyvä löydös, ja sitä sairastavista potilaista yli puolella on todettu *STAT3*-mutaatio (33).

Perinnölliset tilat. Primaariset immuunipuutokset ovat joukko harvinaisia perinnöllisiä sairauksia, joiden taudinkuva vaihtelee lievistä henkeä uhkaaviin tiloihin. Poikkeavan immuunijärjestelmän toiminnan seurauksena potilailla voi olla infektioherkkyyden lisäksi vakaviakin autoimmuuni-ilmentymiä. Näiden sairauksien geneettinen tausta näyttää olevan laaja, ja yksittäisten potilaiden sairauksiin liittyvät mutaatiot ovat paljastumassa uusimpien sekvensointimenetelmien avulla. Yhdeksi tautimuutokseksi ovat paljastuneet itusolulinjassa sijaitsevat aktivoivat *STAT3*-mutaatiot (KUVA 3). Näitä kantavilla potilailla on kuvattu systeemisiä autoimmuunioireita, hypogammaglobulinemiaa ja lymfoproliferaatiota (13,14,20). Perinnöllisiä *STAT3*-mutaatioita tavataan myös hyperimmunoglobuliini E -oire-



KUVA 4. LGL-leukemian patogeneesi. Hypoteesimme LGL-leukemian synnystä. LGL-proliferaatio käynnistyy ensin tavallisena immunoaktivaationa, mutta immuunijärjestelmän häiriötilan ja kertyneiden geneettisten muutosten seurauksena syntyy klonaalinen LGL-leukemia. Autoimmunitteetti-ilmentymät ovat seurausta paitsi kloonin poikkeavasta toiminnasta, myös laajemmasta immuunijärjestelmän häiriöstä.

yhtymän yhteydessä, jolloin löydöksinä ovat eosinofilia, seerumin suurentunut IgE-pitoisuus ja toistuvat iho- ja keuhkoinfektiot. Hyperimmunoglobuliini E -oireyhtymän *STAT3*-mutaatiot ovat kuitenkin toiminnallisissa kokeissa osoittautuneet *STAT3*-proteiinin toimintaa vähentäviksi.

Lopuksi

LGL-leukemian arvellaan alkavan normaalina, antigeenialtistuksen aiheuttamana lymfoproliferaationa, mutta hankinnaiset geneettiset muutokset ja poikkeava immuunijärjestelmän toiminta johtavat LGL-lymfosyyttikloonin syntyyn (KUVA 4). Sekvensointitutkimuksissa löytyneet *STAT3*- ja *STAT5B*-mutaatiot ovat vallanneet LGL-leukemian patogeneesia. Mutaatioiden löytäminen ei ole kuitenkaan ratkaissut tärkeintä kysymystä eli sitä, mistä autoimmuunilmentymät LGL-leukemiassa aiheutuvat ja miten niitä voitaisiin parhaiten hoitaa. On ilmeistä, että leukeemisella kloonilla on merkitys autoimmuunioireiden synnyssä, mutta tarkkoja mekanismeja ei tunneta hyvin. Niiden ymmärtäminen toisi kuitenkin lisätietoa T-so-

lukloonien toiminnasta muissakin sairauksissa: LGL-leukemiassa on usein huomattavan suuri monoklonaalinen T-soluklooni, mutta pienempiä T-soluklooneja havaitaan monessa autoimmunisairaudessa, esimerkiksi nivelreumassa, ja jopa terveillä (34). Kyse voikin olla samasta tautikirjosta, jossa LGL-proliferaatioita sisältävät autoimmunisairaudet sekä luuydinkatosairaudet (aplastinen anemia, myelodysplastinen oireyhtymä) ja LGL-leukemia muodostavat sairauksien jatkumon. Syövän ja autoimmunisairauden raja on LGL-leukemian yhteydessä varsin häilyvä.

* * *

Kiitämme LT Mikko Kerästä saamastamme palautteesta käsikirjoitukseen.

PAULA SAVOLA, LK, tohtorikoulutettava

HANNA RAJALA, LT

SATU MUSTJOKI, LT, professori

Hematologinen tutkimusyksikkö, Helsingin yliopisto (Medicum, kliinisen kemian ja hematologian osasto) ja HUS Syöpäkeskus

SIDONNAISUUDET

Paula Savola: Ei sidonnaisuuksia

Hanna Rajala: Ei sidonnaisuuksia

Satu Mustjoki: Apuraha (Pfizer, Ariad), asiantuntijapalkkio (Pfizer, BMS), luentopalkkio (Novartis, BMS, Pfizer)

KIRJALLISUUTTA

1. Ranki A, Saksela E, Timonen T, Häyry P. Further characterization of the effector cell responsible for natural cytotoxicity to chicken erythrocytes in man. *Eur J Immunol* 1978;8:813–7.
2. Timonen T, Ranki A, Saksela E, Häyry P. Human natural cell-mediated cytotoxicity against fetal fibroblasts. III. Morphological and functional characterization of the effector cells. *Cell Immunol* 1979;48:121–32.
3. Steinway SN, LeBlanc F, Loughran TP Jr. The pathogenesis and treatment of large granular lymphocyte leukemia. *Blood Rev* 2014;28:87–94.
4. Jantunen E, Mahlamäki E, Hämäläinen E, Heinonen K, Nousiainen T. Suurten granulaisten lymfositien leukemia. *Duodecim* 2002;118:177–81.
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, ym, toim. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. 4, painos. Lyon: IARC Press 2008.
6. Mustjoki S, Ekblom M, Arstila TP, ym. Clonal expansion of T/NK-cells during tyrosine kinase inhibitor dasatinib therapy. *Leukemia* 2009;23:1398–405.
7. Bockorny B, Dasanu CA. Autoimmune manifestations in large granular lymphocyte leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12:400–5.
8. Lamy T, Loughran TP Jr. How I treat LGL leukemia. *Blood* 2011;117:2764–74.
9. Koskela HL, Eldfors S, Ellonen P, ym. Somatic STAT3 mutations in large granular lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2012;366:1905–13.
10. Rajala HL, Eldfors S, Kuusanmäki H, ym. Discovery of somatic STAT5b mutations in large granular lymphocytic leukemia. *Blood* 2013;121:4541–50.
11. Rajala HL, Olson T, Clemente MJ, ym. The analysis of clonal diversity and therapy responses using STAT3 mutations as a molecular marker in large granular lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2015;100:91–9.
12. Rajala HL, Porkka K, Maciejewski JP, Loughran TP Jr, Mustjoki S. Uncovering the pathogenesis of large granular lymphocytic leukemia—novel STAT3 and STAT5b mutations. *Ann Med* 2014;46:114–22.
13. Flanagan SE, Haapaniemi E, Russell MA, ym. Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi-organ autoimmune disease. *Nat Genet* 2014;46:812–4.
14. Haapaniemi EM, Kaustio M, Rajala HL, ym. Autoimmunity, hypogammaglobulinemia, lymphoproliferation, and mycobacterial disease in patients with activating mutations in STAT3. *Blood* 2015;125:639–48.
15. Hu G, Witzig TE, Gupta M. A novel missense (M206K) STAT3 mutation in diffuse large B cell lymphoma deregulates STAT3 signaling. *PLoS One* 2013;8:e67851.
16. Jerez A, Clemente MJ, Makishima H, ym. STAT3 mutations indicate the presence of subclinical T-cell clones in a subset of aplastic anemia and myelodysplastic syndrome patients. *Blood* 2013;122:2453–9.
17. Kiel MJ, Sahasrabudde AA, Rolland DC, ym. Genomic analyses reveal recurrent mutations in epigenetic modifiers and the JAK-STAT pathway in Sézary syndrome. *Nat Commun* 2015;6:8470.
18. Kūcūc C, Jiang B, Hu X, ym. Activating mutations of STAT5B and STAT3 in lymphomas derived from $\gamma\delta$ -T or NK cells. *Nat Commun* 2015;6:6025.
19. Ohgami RS, Ma L, Merker JD, Martinez B, Zehnder JL, Arber DA. STAT3 mutations are frequent in CD30+ T-cell lymphomas and T-cell large granular lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2013;27:2244–7.
20. Milner JD, Vogel TP, Forbes L, ym. Early-onset lymphoproliferation and autoimmunity caused by germline STAT3 gain-of-function mutations. *Blood* 2015;125:591–9.
21. Bareau B, Rey J, Hamidou M, ym. Analysis of a French cohort of patients with large granular lymphocyte leukemia: a report on 229 cases. *Haematologica* 2010;95:1534–41.
22. Mailloux AW, Zhang L, Moscinski L, ym. Fibrosis and subsequent cytopenias are associated with basic fibroblast growth factor-deficient pluripotent mesenchymal stromal cells in large granular lymphocyte leukemia. *J Immunol* 2013;191:3578–93.
23. Howard MT, Bejanyan N, Maciejewski JP, Hsi ED. T/NK large granular lymphocyte leukemia and coexisting monoclonal B-cell lymphocytosis-like proliferations. An unrecognized and frequent association. *Am J Clin Pathol* 2010;133:936–41.
24. Viny AD, Lichtin A, Pohlman B, Loughran T, Maciejewski J. Chronic B-cell dyscrasias are an important clinical feature of T-LGL leukemia. *Leuk Lymphoma* 2008;49:932–8.
25. Starkebaum G, Loughran TP Jr, Gaur LK, Davis P, Nepom BS. Immunogenetic similarities between patients with Felty's syndrome and those with clonal expansions of large granular lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:624–6.
26. Hart DN, Baker BW, Inglis MJ, ym. Epstein-Barr viral DNA in acute large granular lymphocyte (natural killer) leukemic cells. *Blood* 1992;79:2116–23.
27. Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer* 2004;4:757–68.
28. Poiesz BJ, Poiesz MJ, Choi D. The human T-cell lymphoma/leukemia viruses. *Cancer Invest* 2003;21:253–77.
29. Thomas A, Perzova R, Abbott L, ym. LGL leukemia and HTLV. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010;26:33–40.
30. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gardina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med* 2015;66:311–28.
31. Clemente MJ, Wlodarski MW, Makishima H, ym. Clonal drift demonstrates unexpected dynamics of the T-cell repertoire in T-large granular lymphocyte leukemia. *Blood* 2011;118:4384–93.
32. Wucherpfennig KW. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *J Clin Invest* 2001;108:1097–104.
33. Ishida F, Matsuda K, Sekiguchi N, ym. STAT3 gene mutations and their association with pure red cell aplasia in large granular lymphocyte leukemia. *Cancer Sci* 2014;105:342–6.
34. Fitzgerald JE, Ricalton NS, Meyer AC, ym. Analysis of clonal CD8+ T cell expansions in normal individuals and patients with rheumatoid arthritis. *J Immunol* 1995;154:3538–47.
35. Andersson E, Kuusanmäki H, Bortoluzzi S, ym. Activating somatic mutations outside the SH2-domain of STAT3 in LGL leukemia. *Leukemia* 2016;30:1204–8.

SUMMARY

LGL leukemia and autoimmunity – the borderline between autoimmune disease and cancer is becoming blurred

Large granular lymphocyte (LGL) leukemia is a chronic hematological disease, in which the diseased cells consist of clonal large, mature T or NK cells. Major symptoms and findings of the disease include anemia, neutropenia and rheumatoid arthritis. Immunosuppressive treatments, such as methotrexate, usually relieve the symptoms in patients. In LGL leukemia, next-generation sequencing has recently revealed mutations in the STAT3 and STAT5B genes that lead to the activation of these proteins. Similar mutations have been detected in hereditary autoimmune diseases, disorders of bone marrow and malignancies of lymphocyte origin.