

- ging dyspepsia in general practice. *BMJ* 1997; 315: 1284-8.
20. Talley NJ, Lambert JR, Howell S, Xia HH, Lin SK, Agréus L. An evaluation of whole blood testing for *Helicobacter pylori* in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 641-5.
 22. Scheurer U, Witzel L, Halter F, Keller HM, Huber R, Galeazzi R. Gastric and duodenal ulcer healing under placebo treatment. *Gastroenterology* 1977; 22: 838-41.
 25. Christie J, Shepherd NA, Codling BW, Valori RM. Gastric cancer below the age of 55: implications for screening patients with uncomplicated dyspepsia. *Gut* 1997; 41: 513-7.
 31. Talley NJ, Silverstein MD, Agréus L, Nyrén O, Sonnenberg A, Holtmann G. AGA technical review: Evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 114: 582-95.
 32. SBU rapport 121. Måttligt förhöjt blodtryck. Stockholm: SBU, 1994.
 33. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
 34. Thijs WJ, Thijs JC, Kleibeuker JH, Elzinga H, Stellaard F. Evaluation of clinical and home performance of the 13C-urea for the detection of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 603-7.
 35. Xia HX, Kalantar J, Ma Wyatt J, Adams S, Cheung K, Mitchell HM et al. Failure of *Helicobacter pylori* serology to identify most peptic ulcer in patients with dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 114: A 945.

En fullständig referenslista kan erhållas från dr Johan Brun, Södra Hälsovårdscentralen, 824 81 Hudiksvall.

Summary

Dyspepsia management in primary care needs to be individualised

Lars Agréus, Johan Brun

Läkartidningen 1999; 96: 2591-5.

A review of subject literature suggests management strategies for the treatment of dyspepsia to be characterised by marked differences. In some strategies the possibility of indirect *Helicobacter pylori* testing (e.g. breath tests) is ignored and endoscopy recommended as the only appropriate investigation; only those with verified disease are treated, and the risk of antibiotic overuse is minimised. In other strategies, indirect *H pylori* testing is recommended for younger patients (<45 years of age) without alarming symptoms, either to select patients for endoscopy or to eradicate the infection (i.e. irrespective of whether the patient has peptic ulcer disease or not, on the grounds that the risk of having or developing such disease is thus minimised). The article consists in discussion of the different strategies, and suggests a choice of investigations tailored to the needs of the individual patient to be preferable to dogmatic adoption of either approach, though endoscopy should be available without delay if required. Moreover, the accuracy of the various indirect *H pylori* tests needs to be considered. To be acceptable for use in primary care, it is suggested that recommendations regarding interventions for the various disorders associated with dyspepsia should be characterised by reasonably comparable risk levels. An algorithm with alternative strategies suited to available facilities and the patient's needs and wishes is also presented.

Correspondence: Dr Johan Brun, Södra hälsocentralen, SE-824 81 Hudiksvall, Sweden.

LGL-syndrom kan imitera Feltys syndrom

Enkel utredning kan fastställa diagnosen

På senare år har det blivit klarlagt att neutropeni kan orsakas av en specifik typ av T-lymfocyter som är stora och har granula i cytoplasman. Den engelska benämningen är »large granular lymphocytes», vilket ger förkortningen LGL-celler. LGL-orsakad neutropeni kan likna Feltys syndrom men kan även förekomma utan samtidig ledsjukdom.

LGL-celler, »large granular lymphocytes», är stora T-lymfocyter av suppressortyp som kännetecknas morfologiskt av granuler i cytoplasman. I normalt blod utgör de ca 5–15 procent av lymfocyterna. LGL-celler kan vara antingen T-suppressorceller (CD3-positiva) eller NK-celler (CD3-negativa).

Man har sedan 1977 noterat att vissa patienter med reumatoid artrit (RA) och Feltys syndrom har en abnorm expansion av en ovanlig variant av LGL-celler med CD3-, CD8- och CD57-positiv fenotyp. Denna lymfocyt har en inte helt klarlagd fysiologisk funktion och utgör mindre än 10 procent av alla LGL-celler i normalt blod [1]. Vidare har det, med hjälp av T-cellsreceptoranalys (TCR), påvisats att dessa celler i många fall är klonala. Denna subgrupp av patienter skiljer sig från övriga patienter med Feltys syndrom på en viktig punkt – de svarar dåligt på splenektomi.

Olika undersökningar talar för att cirka en tredjedel av alla patienter med Feltys syndrom i själva verket har ett LGL-syndrom [2-4]. Detta tillstånd förekommer även hos patienter utan RA med eller utan andra associerade fynd såsom neutropeni, splenomegali eller andra cytopenier. Cirka en fjärdedel till en tredjedel av alla patienter med LGL-syndrom har RA [1, 3, 5, 6].

Fem fall har identifierats

På hematologisektionen, medicinkliniken, RSÖ (Regionsjukhuset i Örebro) har, sedan uppmärksamheten på detta tillstånd ökat, fem fall identifierats under de senaste åren. Här kommer en kort beskrivning av dessa fall, som jäm-

förelse finns också ett »vanligt» Feltys syndrom.

Två män med känd seropositiv RA

Fall 1. Vårt »pilotfall» gällde en man född 1916 som sommaren 1991 utredes på grund av allmän avtackling, trötthet och viktmedgång. Under 1980-talet hade han kontakt med reumatologkliniken under diagnos seropositiv RA, men de senaste åren hade patienten inte haft så markanta besvär av sin ledsjukdom. I status noterades enstaka förstörade lymfkörtlar i axillerna och ljumskarna. Mjälten var inte palpabel men visade vid ultraljudsundersökning diskret förstoring. Patienten hade SR 100 mm, en måttlig anemi och leukopeni: LPK 2,2 × 10⁹/l med granulocyter 0,25–0,5 × 10⁹/l. Reumaserologi var positiv liksom test mot granulocytantikroppar – pANCA 1/160.

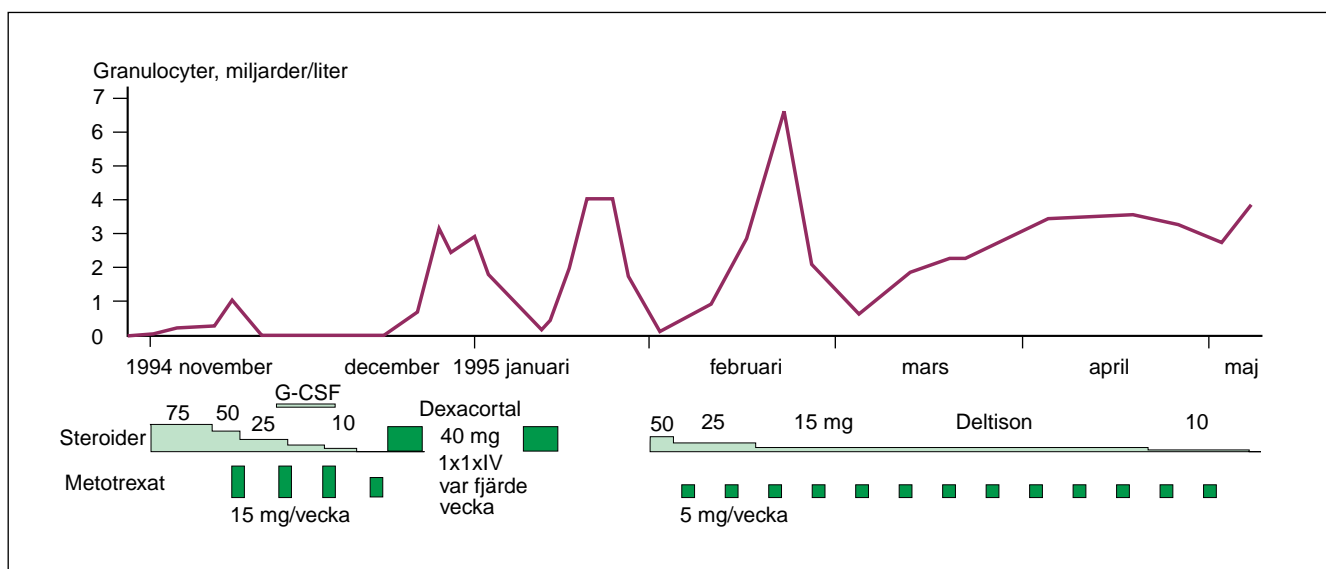
Benmärgsprov visade ökad cellhalt, ökad granulopoese och en del lymfocyt-aggregat, vilket tolkades såsom förenligt med ett Feltys syndrom. Efter initial expektans splenektomerades patienten under våren 1992 efter att ha haft upprepade infektionsepisoder. Efter splenektomi låg LPK omkring 4 och granulocytnivån omkring 0,5 × 10⁹/l. Det postoperativa förloppet komplicerades av infektioner och en höftfraktur.

I februari 1993 vårdades patienten på infektionskliniken på grund av frossa och feber. Utöver antibiotika prövades då G-CSF (granulocytstimulerande faktor) i dosen 300 µg subkutant dagligen under en veckas tid. Ingen effekt på granulocytnivån sågs, men märkligt nog svämmade det ut en massa erythroblaster i blodet (60/100 vita blodkroppar). G-CSF sattes ut, och patienten fick prednisolon 75 mg per dygn och svarade då bra – granulocytnivån normalise-

Författare

OLLE LINDER
biträdande överläkare

ULF TIDEFELT
docent, överläkare; båda vid hematologisektionen, medicinkliniken, Regionsjukhuset i Örebro.



Figur 1. Schematisk bild av sjukdomsförloppet i fallbeskrivning nr 3. Vid behandlingsstart fanns inga neutrofila granulocyter i perifera blodet. Ett marginellt svar ses vid konventionell steroidbehandling. Ett markant men övergående behandlingssvar fås med högdossteroider. Med kombinationen av steroider i konventionell dosering och lågdosmetotrexat stabiliseras neutrofilnivån. Förloppet ger ett cykliskt intryck – cyklisk neutropeni kan förekomma vid LGL-syndrom, men i detta fall beror det svängande förloppet på att högdossteroiderna gavs var fjärde vecka.

rades för att sedan återigen sjunka när steroiderna trappades ner. I september 1993 blev han ånyo febril, och efter en del litteraturstudier angående Feltys syndrom och neutropeni i allmänhet gjorde vi en ytmarköranalys av perifert blod som visade bild som vid LGL-leukemi (eller LGL-syndrom) med CD3-, CD8-, CD16-, CD56- och CD57-positiv fenotyp. Neutropeni tilltog men svarade bra på ökad steroiddos med normalvärden på LPK och neutrofila leukocyter. I december 1993 kom patienten åter i till sjukhuset betydligt försämrad med avtäckling, feber, trombocytopeni och blödningar. Han avled efter några dagar på sjukhus.

Fall 2. Det andra fallet gäller en man född 1920 med känd, seropositiv RA utredd på grund av lymfocytos och anemi. Han hade LPK 11,7, lymfocyt 10,0, granulocyter $0,3-0,4 \times 10^9/l$. Benmärgsprov visade bild som vid kronisk lymfatisk leukemi, välbevarade poeser men vänsterförskjuten granulopoes. Ytmarkörundersökning av perifert blod visade en dominerande T-lymfocytpopulation med CD3-, CD8- och CD57-positiva celler. Mjälten var inte palpabel och inte förstörd vid ultraljudsundersökning av buken. Patienten fick initialt ett par Leukerankurer ad modum Knospe men har senare varit utan behandling

och mår bra utan några problem med infektioner.

Fall 3 – kvinna med seropositiv RA

Det tredje fallet gäller en kvinna född 1922. Mångårig seropositiv RA. Hösten 1994 vårdades hon på infektionskliniken på grund av recidiverande perianala hudinfektioner. Hon remitterades för utredning på grund av leuko- och neutropeni med misstanke om Feltys syndrom. Hon var tidigare opererad för cancer mammae och var kardiovaskulärt sjuk med angina pectoris, hjärtsvikt och suspekt artäremboli, och hon var Waranbehandlad.

Laboratorievärden: Måttlig anemi, LPK $1,3 \times 10^9/l$ med 0 (!) i granulocyt-nivå. Benmärgsprov visade cellhalt 60–80 procent med ökad granulopoes men reducerad utmognad. Det fanns en diffus lymfocytinfiltration. Ytmarkörundersökning av perifert blod visade 94 procent T-lymfocytos med dominans av CD3-, CD8- och CD57-positiva celler. Kvinnan behandlades med Deltison 75 mg per dygn och gick upp marginellt i granulocyt-nivå men fick snabbt svåra ryggsmärtor, vilka tolkades som accelererande osteoporosymtom. Steroiderna trappades ut rätt hastigt, och patienten fick metotrexat 15 mg/vecka. Granulocytandelen gick ner till 0 igen. Hon fick G-CSF 300 µg subkutan dagligen i drygt en vecka utan någon effekt. Metotrexatkurerna utsattes (var nog lite väl starka). Vid refraktär idiopatisk trombocytopen purpura/immunmedierrad trombocytopeni finns god effekt av intermitterant högdos dexametasonterapi rapporterad, och i brist på annat prövades detta schema på vår patient: Dexacortal 40 mg $\times 1 \times IV$ var fjärde vecka. Redan under pågående kur sågs en dramatisk effekt på granulocyt-nivån i blodet. Effekten satt i cirka två och en halv

vecka, men före nästa kur var granulocyterna borta igen från blodet. Samma sak upprepades med en ny kur. Efter som kurerarna var rätt påfrestande och effekten inte var bestående gick vi nu in med steroider i lägre dos kombinerade med en osteoklasthämmare (Bonafos) samt metotrexat i lägre dos – 5 mg per vecka. Med denna regim stabiliserades granulocyt-nivåerna på en normal nivå. (Figur 1.)

Fall 4 – kvinna utan ledsjukdom

Det fjärde fallet gäller en kvinna född 1933. Kvinnan hade remitterats för utredning av leuko- och granulocytopeni. Hon var tidigare väsentligen frisk men hade haft ihållande sinuitbesvär.

Hb och trombocytpartikelkoncentration var utan anmärkning, LPK $3,2 \times 10^9/l$ med 2 procent neutrofila granulocyter. I benmärgen sågs normal cellhalt med reducerad och vänsterförskjuten granulopoes samt lymfocyt-dominans; antinukleära antikroppar (ANA) 1/10. I differentialräkning sågs 33 procent stora, granulerade lymfocytos. Ytmarkörundersökning av perifert blod visade ca 35 procent CD3-, CD8- och CD57-positiva T-celler.

Patienten hade under hösten haft en långdragen sinuit som inte svarat på antibiotikabehandling. Hon uppgav överkänslighet mot penicillin. Hon behandlades med peroralt cefalosporin i en vecka och förbättrades på denna behandling.

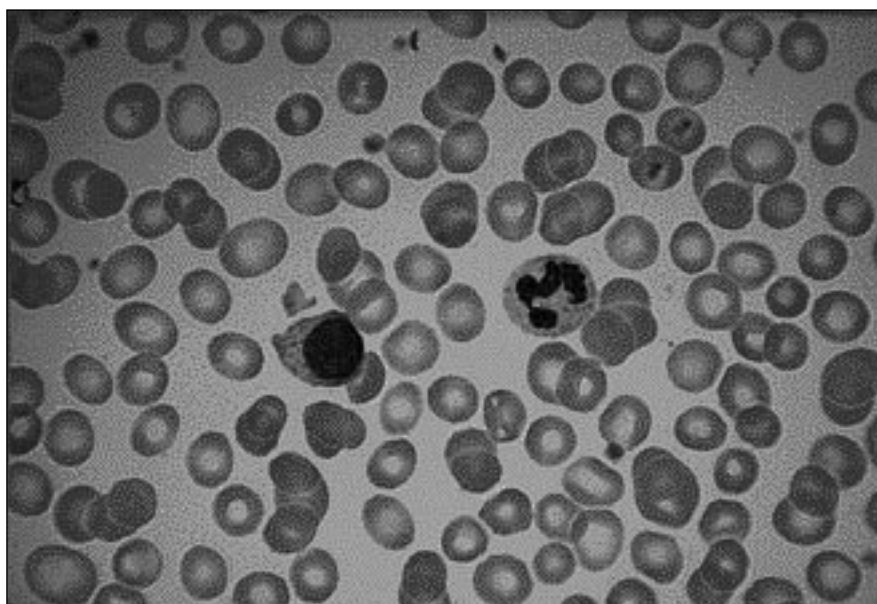
Efter cirka en veckas antibiotikafrihet kom patienten in med en fulminant gasbrandsinfektion i vänster lårben och avled på intensivvårdsavdelningen inom ett dygn.

Fall 5 tolkades som myelodysplastiskt syndrom

Det femte fallet gäller en man född 1927. Utredning gjordes hösten 1994 på

ANNONS

ANNONS



Figur 2. Närbild på en LGL-cell och en granulocyt. Till höger ses en segmentkärnig granulocyt och till vänster en granulerad lymfocyt.

grund av anemi av oklar genes. I tidigare benmärgsprov fanns fynd av viss dysplasi, men även lymfocytökning noterades. Detta tolkades som suspekt myeloplastiskt syndrom.

Hb var omkring 90 g/l, normalt antal vita blodkroppar och trombocyter men granulocytopeni i differentialräkning med förekomst av 30 procent granulerade lymfocyter.

Ett nytt benmärgsprov togs som visade normal cellhalt med ordinär granulopoes som var vänsterförskjuten med diskreta dysplastiska drag i form av sparsam granulering i senstadierna. I benmärgen sågs ca 30 procent lymfocyter med viss atypi, men de var inte granulerade. Ytmarkörundersökning av perifert blod visade dominans av T-suppressorceller med fenotyp CD3/CD8/CD57.

Patienten har en anemi med rätt måttliga symtom. Mjälten är inte palpabel, ultraljudsundersökning av buken är inte utförd. Han är transfunderad några gånger på grund av lågt Hb men har inte fått någon specifik behandling för sin blodsjukdom.

Fall 6 var Feltys syndrom

Det sjätte fallet gäller en man född 1927 med mångårig seropositiv RA och stor mjälte. Mannen hade upprepade problem med framför allt hudinfektioner. Hb och trombocyter var utan anmärkning. LPK $1,1 \times 10^9/l$, granulocyter $0,3 \times 10^9/l$. Detta tolkas som Feltys syndrom, och i samband med utredningen inför splenektomi görs benmärgs- och ytmarkörundersökning av perifera blodet. I benmärgen ses något

ökad cellhalt, ökad granulopoes som är vänsterförskjuten och någon enstaka lymfocythärd. Lymfocytandelen 10 procent. Ytmarkörundersökning av perifera blodet visar ca 12 procent CD3-, CD8-, CD57-positiva celler och i benmärgen ses 2 procent celler med samma fenotyp. Det bedöms som en för liten andel för att överensstämma med LGL-syndrom. Bedömningen »äkt» Feltys syndrom kvarstår. Han splenektomerades och fick postoperativt en normalisering av leukocyt- och granulocyt-nivåerna.

LGL-syndrom har okänd orsak

LGL-syndrom är en klonal expansion av T-celler med LGL-morfologi och fenotyp CD3, CD8 och CD57 som på något sätt är symtomgivande, oftast i kombination med neutropeni och RA. LGL-syndrom kan imitera Feltys syndrom och uppfylla triaden RA/neutropeni/splenomegali men kan även förekomma utan association till ledsjukdom och ibland föregå en polyartrit.

Vid genomgång av 1 053 patienter med RA under tio år [3] fann man tolv patienter med Feltys syndrom och sex patienter med LGL-syndrom.

Tabell 1. Sammanställning av laboratoriedata för de beskrivna patienterna. Observera att patient nr 6, som bedömts ha ett »äkt» Feltys syndrom, har en normal CD4-/CD8-kvot. LPK = leukocytpartikelkoncentration, RA = reumatoid artrit, pANCA = antineutrofila cytoplasmaantikroppar, MPO = myeloperoxidase, ANA = antinukleära antikroppar.

Patient nr	LPK, $10^9/l$	Granulocyter, $10^9/l$	CD4/CD8	RA	Antineutrofil serologi	Splenomegali
1	9,2	0,28	0,15	Ja	Positivt P-ANCA	+
2	11,7	0,47	0,10	Ja	Anti-MPO gränsvärde	-
3	1,3	0,00	0,27	Ja	Negativt	-
4	2,8	0,25	0,19	Nej	(ANA 1/10)	+
5	7,2	0,25	0,21	Nej	Ej utförd	-
6	1,1	0,3	1,28	Ja	Negativt	+

På Mayokliniken [5] följdes 68 patienter med en LGL-proliferation under en åttaårsperiod: 28 procent var asymtomatiska vid diagnosen, 26 procent hade RA, 19 procent splenomegali. 10–15 procent hade recidiverande eller signifikanta infektioner. 12 procent hade B-symtom (viktnedgång, feber, svettningar). I låga frekvenser sågs hemolys, myelodysplastiskt syndrom och »pure red cell anemia». Median-LPK var $4,5 \times 10^9/l$, och medianvärdet för neutrofila granulocyter var $0,76 \times 10^9/l$. 40 procent hade granulocyt-nivå under $0,5 \times 10^9/l$, och mediannivån på LGL-celler i blodet var $1,35 \times 10^9/l$. 89 procent hade mer än 25 procent LGL-celler i differentialräkningen. 61 procent hade positiv reumatoidfaktor (RF) och 44 procent positiv ANA-faktor.

Överlevnaden var god, ca 85 procent under tio år, men man skall komma ihåg att patientgruppen var definierad utifrån fyndet av LGL-proliferation, inte utifrån symtomgivande sjukdom.

Orsaken till LGL-syndrom är okänd. Cytomegalovirusinfektioner kan ge övergående expansioner av CD3-, CD8- och CD57-positiva celler [7]. Man har även spekulerat över retrovirusinfektioner av typ HTLV I–II. LGL-klonen tros hämma granulocyttopoesen med hjälp av cytokiner, i första hand gammainterferon och TNF (tumörnekrosfaktor).

Några enkla kriterier för diagnos finns inte, men man har använt nivån mer än 1×10^9 LGL-celler/liter i differentialräkning alternativt samma nivå CD3- och CD57-positiva celler mätt med flödescytometri (gäller perifera blodet). Ett alternativt vid lymfopeni är mer än 25 procent LGL-celler eller CD3-, CD57-positiva celler av alla lymfocyter i perifert blod [4]. Ökningen skall vara kronisk, mer än sex månader. (Figur 2.)

De beskrivna fallen karakteristiska patienttyper

De ovan beskrivna patienterna illustrerar ganska väl de olika patienttyper hos vilka LGL-syndrom kan komma

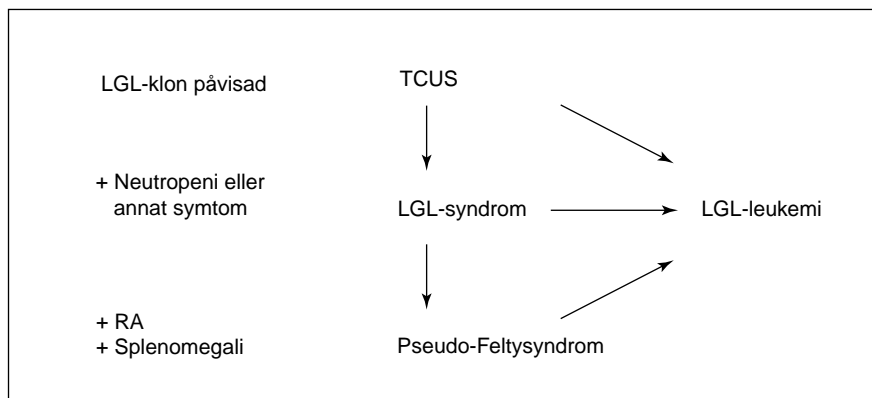
ifråga, tre stycken har RA och två hade ingen ledsjukdom. Fall nr 2 tolkades som en vanlig kronisk lymfatisk leukemi med isolerad neutropeni, vilket man ju ser ibland. Det finns också visat att patienter med kronisk lymfatisk leukemi av B-cellstyp och neutropeni har en ökad förekomst av CD3-, CD8- och CD57-positiva celler (dvs T-celler) i jämförelse med dem som inte är neutropena [8].

Fall nr 4 hade ett dramatiskt och tragiskt förlopp och man kan inte undgå att fundera över om antibiotikakuren kan ha bidragit till uppkomsten av gasbrandsinfektionen? Vid samma tidpunkt prövade vi peroralt cefalosporiner som antibiotikaproylax till vissa neutropena patienter i syfte att få en starkare täckning mot grampositiva bakterier, men på senare tid har vi upphört med detta på grund av att vi såg ett ökande antal fall med överväxt av *clostridium difficile* i tarmen.

I fall nr 3 och 4 misstänktes LGL-syndrom redan från början medan fall nr 5 initialt tolkades som ett myelodysplastiskt syndrom. Fall nr 6, som bedömts vara ett Feltys syndrom, har en liten ökning av CD3-, CD8- och CD57-positiva celler, och man kan ju undra om det finns en glidande skala mellan »äkta» Feltys syndrom och LGL-syndrom [2, 3]. (Tabell I.)

Svårt att skilja LGL-syndrom från äkta Feltys syndrom

Hur skall man då skilja ut patienter med LGL-syndrom mot dem med äkta Feltys syndrom? Det har framkastats att patienter med äkta Feltys syndrom har en mer aggressiv och erosiv ledsjukdom, men det är osäkert om detta stämmer. Ytmarkörundersökning av perifert blod med fynd av en signifikant popula-



Figur 3. Förslag till hur olika benämningar på expansion av LGL-celler skall användas. TCUS = »T-cell clonopathy of uncertain significance»

tion CD3-, CD8- och CD57-positiva celler (lite osäkert var gränsen skall gå) talar för LGL-syndrom liksom en abnormt låg CD4- och CD8-kvot [4], vilket illustreras av Tabell I. Fynd av klonalt T-cellsreceptorrearrangemang bevisar klonaliteten men behövs knappast för att man skall kunna ta ställning till den praktiska handläggningen då ju en eventuell behandling består i immunsuppression. Benmärgsbilden visar en diffus lymfocytinfiltration, och diagnosen LGL-syndrom kan vara lätt att missa om man inte har frågeställningen aktuell. (Tabell II.)

Krånglig terminologi

Terminologin inom detta område är ganska tillkrånglad liksom även tolkningen av de resultat olika material redovisar beroende på vilken grupp av patienter man har utgått ifrån.

Många olika benämningar förekommer. LGL-leukemi, LGL-syndrom, pseudo-Feltysyndrom, T-gamma-lym-

focytos, T-cell-KLL, TCUS (T-cell clonopathy of uncertain significance – i analogi till B-cells motsvarigheten MGUS) [7].

Det finns patienter som enbart har en påvisad klonal LGL-expansion utan andra associerade symtom. Detta borde rimligen benämnas TCUS. De fall som uppfyller Feltys triad: RA, splenomegali, neutropeni, kan i och för sig benämnas pseudo-Feltysyndrom. En mer generell benämning för patienter, med eller utan RA, som har någon form av symtom eller laboratorievärdesavvikelse, ofta neutropeni, i kombination med LGL-expansion bör, tycker vi, vara LGL-syndrom.

Termen LGL-leukemi har använts ganska ofta men borde reserveras för de ganska få fall, ca 10–15 procent, som kliniskt beter sig som en kronisk lymfatisk leukemi med t ex progredierande lymfocytos, B-symtom (viktnedgång, feber och svettningar), organpåverkan, lymfadenopati eller signifikant benmärgshämning. LGL-leukemi kan utvecklas från alla ovan uppräknade tillstånd. (Figur 3.)

Förslag till utredning

Utöver anamnes och status (ledsjukdom? lymfadenopati? mjältförstoring?) föreslås följande laboratorieutredning:

- Hb, LPK, TPK och maskinell differentialräkning.
- Manuell differentialräkning med frågeställning LGL-celler.
- S-ferritin, -transferrin, -järn, -B12, -folat – behövs inte specifikt för detta tillstånd men är bra att ha »i boten» vid utredning av cytopenier.
- Plasmaelfores: Ofta ses en polyklonal gammaglobulinsteigring. Ibland finner man en liten M-komponent.
- Serologi: RF, ANA, ANCA.
- Benmärgsprov.
- Ytmarkörundersökning av perifera blodet med tonvikt på lymfatiska T-cellsmarkörer (CD3, CD4, CD8, CD16, CD56 och CD57).
- T-cellsreceptorrearrangemang Southern blot (knappast tillgänglig)

Tabell II. En sammanfattad jämförelse mellan LGL-syndrom och Feltys syndrom. Modifierad efter Rosenstein och Kramer [8]. RF = reumatoidfaktor, ANA = antinukleära antikroppar, LPK = leukocytpartikelkoncentration, TCR = T-cellsreceptoranalys.

	LGL-syndrom	Feltys syndrom
Infektionsbenägenhet	+	+
Splenomegali	+	+
RF	+++	+++
ANA	++	++
Neutrofilantikroppar	++	++
Neutropeniduration, år	0–3	10–15
Extra artikulära manifestationer	–	+
Erosiv ledsjukdom	–?	+
Progress till leukemi	13–14 procent	–
LPK	(Låg)/normal/hög	Låg
Anemi	+	–
Lymfocytos	+	–
CD3-, CD8-, + CD57-positiva celler	+	–
CD4/CD8-kvot	Låg	Normal
TCR-genabnormitet	+	Normal
Benmärg	LGL-infiltration	Normal eller reaktiv
Svar på splenektomi	–	+

som rutinmetod, våra beskrivna fall är inte undersökta med denna metodik).

Om patienten inte har några symtom föreslås exspektans, då tillståndet tycks kunna vara stationärt under långa tider. Patienter kan ha en mycket låg neutrofilnivå, mindre än $0,5 \times 10^9/l$, utan att drabbas av infektioner. Man kan spekulera över om detta beror på att det ofta finns en granulocyt-pool i benmärgen som ju är genomblödd och skyddar patienten mot sepsis, vilket också skulle kunna förklara varför de patienter som får infektioner oftast får dem perifert i hud och mjukdelar.

Patienter med symptomgivande sjukdom, oftast infektioner på grund av neutropeni, kommer ifråga för behandling. I akutfall ges antibiotika på samma sätt som för andra granulocytopena patienter. Användning av G-CSF och GM-CSF (granulocyt-makrofagstimulerande faktor) ligger också nära till hands i ett akutskede. I våra fall sågs ingen effekt av G-CSF, men det finns fallrapporter där man har sett svar på dessa cytokiner [5].

Även långtidsbehandling finns beskriven. Annars är immunsuppression den lämpligaste åtgärden, något som alltid kan vara lite knepigt när man behandlar cytopenier.

Steroider ges initialt och kan sedan kombineras med t ex metotrexat 5–20 mg som engångsdos per vecka [2]. Alternativt Sendoxan 25–100 mg per dygn [5], eller Leukeran intermittent i lågdos [1]. Cyklosporin A och purinanaloger (fludarabin och kladribin) har intresse då de teoretiskt borde kunna påverka de lymfocytpopulationer det är fråga om. Enstaka positiva fallrapporter finns för båda preparattyperna [5].

Ett observandum är dock att purinanaloger ytterligare kan bidra till en redan befintlig immunsuppression med påverkan på det cellmedierade immunsvaret.

Splenektomi skall inte göras primärt vid LGL-syndrom. Det har ofta ingen effekt och kan till och med orsaka en försämring [1, 5, 6], men kan övervägas om annan behandling inte har effekt och det finns tecken på hypersplenism t ex i form av hemolys eller trombocytdestruktion i mjälten.

Sammanfattning

LGL-syndrom är en klonal proliferation av T-suppressorceller som har en hämmande inverkan på framför allt granulopoiesen och kan imitera Feltys syndrom.

Symtomatiska fall behandlas med immunsuppression, prognosen är relativt god. Kännedom om tillståndet är av värde vid utredning av neutropenier, och diagnosen kan göras sannolik med hjälp av en ganska enkel utredning.

Referenser

1. Snowden N, Bhavnani M, Swinson DR, Kendra JR, Dennet C, Carrington P et al. Large granular T lymphocytes, neutropenia and polyarthropathy: an underdiagnosed syndrome? *Quarterly Journal of Medicine* 1991; 78: 65-76.
2. Dhodapkar MV, Li CY, Lust JA, Tefferi A, Philyly RL. Clinical spectrum of clonal proliferations of T-large granular lymphocytes: A T-cell clonopathy of undetermined significance? *Blood* 1994; 84: 1620-7.
3. Rosenstein ED, Kramer SB. Felty's and pseudo-Felty's syndromes. *Seminars Arthritis Rheum* 1991; 21: 129-42.
4. Loughran TP Jr. Clonal diseases of large granular lymphocytes. *Blood* 1993; 82: 1-14.
5. Loughran TP Jr, Kidd PG, Starkebaum G. Treatment of large granular lymphocyte leukemia with oral low-dose methotrexate. *Blood* 1994; 84: 2164-70.
6. Saway PA, Prasthofer EF, Barton JC. Prevalence of granular lymphocyte proliferation in patients with rheumatoid arthritis and neutropenia. *Am J Med* 1989; 86: 303-7.
7. Bowman SJ, Bhavnani M, Geddes GC, Corrigan V, Boylston AW, Panayi GS et al. Large granular lymphocyte expansions in patients with Felty's syndrome: analysis using anti-T cell receptor $\text{V}\beta$ -specific monoclonal antibodies. *Clin Exp Immunol* 1995; 101: 18-24.
8. Katrinakis G, Kyriakou D, Alexandrakis M, Sakellariou D, Foudoulakis A, Eliopoulou GD. Evidence for involvement of activated $\text{CD8}^+/\text{HLA-DR}^+$ cells in the pathogenesis of neutropenia in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Haematol* 1995; 55: 33-41.
9. 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.

Summary

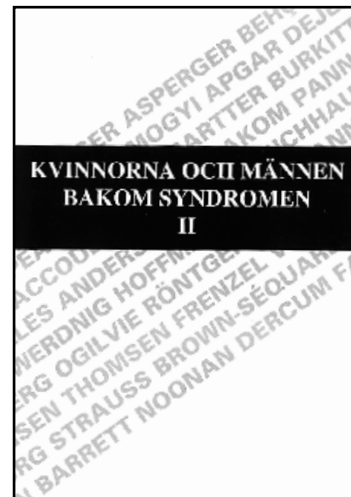
LGL syndrome open to confusion with Felty's syndrome; the diagnosis can be established with a simple investigation

Olle Linder, Ulf Tidefelt

Läkartidningen 1998; 95:2595-2601.

The article consists in a discussion of neutropenia caused by large granular lymphocytes (LGLs), illustrated by a review of the literature and case reports of five patients with LGL syndrome and one patient whose clinical characteristics were more consistent with classic Felty's syndrome. Recent years have witnessed advances in our knowledge of clonal expansions of suppressor-type T-cells and their capacity to induce neutropenia. The phenotypes of such cells are CD3^+ , CD8^+ and CD57^+ . The syndrome is often seen in patients with rheumatoid arthritis, and if they also manifest splenomegaly it may be confused with Felty's syndrome. Appropriate evaluation and treatment of the condition are also discussed, and an attempt made to clarify the confusing terminology.

Correspondence: Dr Olle Linder, Dept of Medicine, Regionsjukhuset, SE-701 85 Örebro, Sweden.



Ännu en syndrombok!

• Boken "Männenn bakom syndromet" har fått en efterföljare: "Kvinnorna och männenn bakom syndromen" med 70 artiklar som publicerats i *Läkartidningen* under perioden 1990–1996. Den tar upp namn som Asperger, Bichat, Fanconi och Waldenström. Här finns också män "bakom metoden", exempelvis Doppler och Röntgen.

• Denna bok omfattar 248 sidor och är rikt illustrerad, även med färgbilder. Därtill finns en sammanställning (i förminskat utförande) av de uppskattade tidningsomslag som hör till serien. Priset är 190 kronor + porto (60 kronor).

Beställ här:

..... ex "Kvinnorna och männenn bakom syndromen" à 190 kronor + porto.

BESTÄLLARE.....

ADRESS.....

POSTNUMMER/POSTADRESS

Insändes till *Läkartidningen*,
Box 5603, 114 86 Stockholm.
Telefax 08-20 76 19