

Preprečevanje in zdravljenje zapletov kronične limfocitne levkemije (prikaz primera)

Prevention and treatment of complications of chronic lymphocytic leukemia (Case presentation)

Marjana Glaser,¹ Andrej Glaser²

¹ Oddelek za hematologijo in hematološko onkologijo, Klinični oddelek za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

² Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor

Korespondenca/ Correspondence:

prim. doc. dr. Marjana Glaser, dr. med.
Oddelek za hematologijo in hematološko onkologijo, Klinični oddelek za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5 2000 Maribor
m.glaser@ukc-mb.si

Ključne besede:

kronična limfocitna levkemija, hipogamaglobulinemija, avtoimunska hemolitična anemija, imunska trombocitopenija, okužbe, cepljenje

Izvleček

Izhodišča: Najpogostejši zapleti kronične limfocitne levkemije (KLL) so: okužbe, avtoimunski pojavi in pojav sekundarnega raka, kar vse je posledica spremenjenega delovanja imunskega sistema. Vzroki za oslABLJENO humoralno in celično imunost so kvalitativne in kvantitativne napake limfocitov B in T, nevtrofilcev, naravnih celic ubijalk in monocitno/makrofagnega sistema.

Prikaz primera: Prikazan je bolnik s KLL, pri katerem je bila v času okužbe dihal ugotovljena avtoimunska hemolitična anemija (AIHA). Bolnik je bil uspešno zdravljeno s steroidi, intravenskimi imunoglobulini (IVIG), antibiotiki in transfuzijami eritrocitov. Nekaj let kasneje ob ponovni okužbi in AIHA je bil zdravljeno na enak način. Ker je imel stranske učinke po zdravljenju s steroidi, je bil uspešno zdravljeno z rituximabom. Zaradi hipogamaglobulinemije in številnih prehladov brez ponovitve AIHA je prejemal profilaktično IVIG. Bolnik je že nekaj let v remisiji, brez anemije, pred leti je bil operiran zaradi karcinoma ledvice, letos pa zaradi karcinoma kože.

Zaključki: Med avtoimunskimi pojavi sta najpogostejši AIHA in imunska trombocitopenija (IT). Zdravljenje AIHA in IT temelji na podpornem zdravljenju, zdravljenju s steroidi, IVIG, splenektomiji, v zadnjih letih pa na monoklonskih protitelesih. Pri večini bolnikov opazamo hipogamaglobulinemijo s posledičnimi pogostimi okužbami. Pri teh bolnikih je profilaktično dajanje IVIG priporočljivo, vendar ne zmanjša

smrtnosti. Cepljenje je koristno v začetnih stopenjah bolezni.

Abstract

Background: Infections, autoimmune complications and secondary cancers are the most frequent complications of chronic lymphocytic leukemia (CLL). All are the result of modified immune system. The causes of attenuated humoral and cellular immunity lay in the qualitative and quantitative defects of B and T lymphocytes, as well as of neutrophils and monocytes/macrophages.

Case report: A patient with CLL is shown, in whom autoimmune hemolytic anemia (AIHA) was found at the time of respiratory infection. The patient was successfully treated with steroids, intravenous immunoglobulins (IVIG), antibiotics and blood transfusions. Some years later, having respiratory infection and AIHA again, he was treated in the same way, but had side effects after steroid therapy. So he was successfully treated with rituximab. Because of hypogamaglobulinemia and repeated colds without worsening of AIHA he was receiving prophylactic IVIG monthly. He has been in remission for a couple of years now without AIHA, but in the last time he underwent surgery for renal and skin carcinoma.

Conclusion: Among autoimmune complications, AIHA and immune thrombocytopenia (IT) are most frequent. The treatment is based on supportive care, corticosteroids, IVIG, sple-

Key words:

chronic lymphocytic leukemia, hypogammaglobulinemia, autoimmune hemolytic anemia, immune thrombocytopenia, infections, vaccination

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2011; 80: 957–62

Prispelo: 1. mar. 2010,
Sprejeto: 3. feb. 2011

nectomy, and in last years also on monoclonal antibodies. Hypogammaglobulinemia is present in virtually all patients with consequent frequent and serious infections. In this group of patients

prophylactic use of IVIG is recommended, but it does not reduce mortality. Vaccination is useful if used in earlier stages of CLL.

Uvod

Kronična limfocitna levkemija (KLL) je krvna rakava bolezen, za katero je značilno postopno kopičenje relativno zrelih, a nefunkcionalnih limfocitov v krvi, kostnem mozgu, jetrih, vranici in bezgavkah. Mnogi bolniki ob ugotovitvi KLL nimajo znakov bolezni, z njenim napredovanjem pa se pojavljajo znaki motenega delovanja imunskega sistema v obliki bodisi večje nagnjenosti k okužbam in/ali pojava avtoimunskih pojavov in sekundarnih rakavih bolezni.¹ Pri bolnikih s KLL ali kot posledica zdravljenja s kemoimunoterapijo sta prizadeti humoralna in celična imunost. Najbolj očitna je hipogamaglobulinemija, najdemo pa tudi kvalitativne in kvantitativne napake limfocitov T in B, nevtrofilcev, naravnih celic ubijalk in monocitno/makrofagnega sistema. Tudi preostali zdravi limfociti B izločajo manj imunoglobulinov (Ig) in njihov odgovor na antigene (Ag) je slabši.² Moteno delovanje limfocitov je posledica interakcij med nerakavimi stromalnimi celicami, imunskimi celicami in rakasto spremenjenimi limfociti B, ki izločajo imunomodulacijske in inhibicijske citokine (tumor nekrotizirajoči faktor, interlevkin (IL) 6, IL 10) ali pa pride do neposredne citotoksičnosti.³ Čeprav limfociti T morfološko izgledajo normalno, so ugotovili, da je izraženost za zrele limfocite T specifičnih membranskih antigenov (cluster of differentiation – CD) CD 28 in CD 152 zmanjšana, zato je njihovo delovanje moteno. Pri nezdravljenih bolnikih s KLL se njihovo število poveča z izraženo oligoklonalnostjo podvrst CD4 (pomagalke) in CD 8 (ubijalke – killer).³ CD 8 limfociti nepravilno sintetizirajo, shranjujejo in prenašajo citolitične molekule. Limfocit T tudi ni sposoben sodelovati z limfocitom B v procesu predstavitve Ag.³ Nevtrofilci in monociti imajo moteno sposobnost migracije, kemotakse in fagocitoze. V napredovalih stopnjah KLL ali po zdravljenju je njihovo število zmanjšano.⁴ Naravne celice ubijal-

ke imajo v citoplazmi manj zrnec in manjšo sposobnostjo ubijanja. Pomanjkanje različnih komponent komplementa je povezano s spremenjeno aktivacijo in njihovo vezavo.² Namen članka je ob kliničnem primeru bolnika s KLL predstaviti najpogostejše zaplete KLL in možnost preprečevanja.

Prikaz primera

56-letni bolnik je bil premeščen iz druge bolnišnice zaradi hude avtoimunske hemolitične anemije (AIHA), KLL in pljučnice. KLL je bila ugotovljena leto pred sprejemom k nam, AIHA pa dva meseca prej. 3 tedne pred sprejemom k nam je zbolel za pljučnico in poslabšanjem AIHA, zaradi česar je potreboval bolnišnično zdravljenje. Poleg antibiotikov so uvedli Medrol 32 mg. Ker se je anemija poglobljala, so ga premestili na Oddelek za hematologijo in hematološko onkologijo v Maribor. Ob pregledu smo ugotovili bledico, bil je zlateničen, imel visoko vročino, nad pljuči je bilo slišati nečisto dihanje, povečanih bezgavk in vranice nismo otipali. Pri pregledu krvne slike smo ugotovili izrazito levkocitozo z limfocitozo (levkociti (L) $90 \times 10^9/L$, razmaz: segmentirani nevtrofilci 17 %, nesegmentirani 8 %, limfociti 60 %, monociti 1 %, metamielociti 7 %, atipični limfociti 7 %), hudo anemijo z retikulocitozo (eritrociti (E) $0,96 \times 10^{12}/L$, hemoglobin (Hb) 43 g/L, srednji volumen E (MCV) 139 fl, retikulociti (ret) $345,7 \times 10^9/L$), trombociti (T) $221 \times 10^9/L$, celotni bilirubin 105 $\mu\text{mol}/L$ (večina indirektni), laktat dehidrogenaza (LDH) 62 $\mu\text{kat}/L$, jeterni, ledvični testi, C-reaktivni protein (CRP) normalni, imunološki testi (ANA, ANCA) in tumorski označevalci negativni, direktni Coombsov test (DCT) pozitiven (IgG), pri elektroforezi beljakovin hudo hipogamaglobulinemijo (g/L): albumini 42,34, globulini: alfa₁ 2,02, alfa₂ 4,79, beta 6,99, gama 6,87 (normalna vrednost (NV) 11–25 g/L), IgG 9,6 g/L (NV 7–16 g/L), IgA 0,55 g/L (NV 0,7–4 g/L), IgM 0,23 g/L (NV 0,4–2,3 g/L). Pri punk-

ciji kostnega mozga smo našli 60-odstotno razrast limfocitov B, citogenetska analiza pa ni pokazala kromosomskih sprememb. Hemokultura in urinokultura sta bili sterilni. Pri rentgenskem pregledu (RTG) pljuč smo ugotovili pljučnico. Bolnika smo zaradi AIHA ob KLL ter pljučnice zdravili s transfuzijami eritrocitov, metilprednizolonom 1 g IV 5 dni, nato s prednizolonom v obliki tablet, intravenskimi imunoglobulini (IVIG) 20 g IV 5 dni, folacinom, antipiretiki in antibiotiki. Zaradi zdravljenja s steroidi se je razvil steroidni diabetes, zaradi katerega je prehodno potreboval inzulin. Po tednu dni je bil brez vročine z naslednjimi izvidi: $L 14,8 \times 10^9/L$, $E 2,9 \times 10^{12}/L$, $Hb 105/L$, $ret 101 \times 10^9/L$, $LDH 20 \mu kat/L$, $bilirubin 46 \mu mol/L$. Bolnik je doma nadaljeval jemanje steroidov, ki smo jih postopoma zniževali in ukinili, ker so znaki hemolize izzveneli. Prihajal je na kontrolne preglede v hematološko ambulanto. Zdravljenja KLL ni potreboval. Dve leti kasneje je ponovno zbolel za pljučnico, ob čemer je ponovno prišlo do hudega poslabšanja AIHA. Ponovno smo uvedli zdravljenje z visokimi odmerki steroidov, zaradi česar je spet prišlo do razvoja steroidnega diabetesa z IVIG in antibiotiki. Dodatno smo ugotavljali povečane bezgavke na vratu in z ultrazvočnim pregledom (UZ) v trebuhu ter povečano vranico. Odločili smo se za zdravljenje z rituximabom (RTX) $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ tedensko 4 zaporedne tedne, nato pa za vzdrževalno zdravljenje z RTX v istem odmerku vsake 3 mesece. Od takrat se hemoliza ni več ponovila. Zadnja leta ima bolnik predvsem v zimskih mesecih pogoste prehlade brez poslabšanja krvne slike, razen izrazite hipogamaglobulinemije, zato smo se odločili za profilaktično zdravljenje z IVIG v odmerku $0,25 \text{ g}/\text{kg}$ telesne teže vsake 4 tedne, predvsem pozimi. Pred 4 leti smo pri rutinskem UZ pregledu trebuha ugotovili sumljivo spremembo na levi ledvici, zaradi česar smo opravili računalniško tomografijo (CT). Ugotovili smo 4 cm velik, dobro prekrvjen tumor v srednji tretjini leve ledvice. Bolniku je bila pri operaciji odvzeta leva ledvica. Histološki pregled ledvice je ugotovil svetlocelični dobro diferenciran karcinom ledvice brez vraščanja v okolico ali brez metastaz. Ob rednih UZ kontrolah trebuha do

danes nismo ugotovili metastaz. Letos smo ugotovili karcinom kože na obrazu in hrbtu, zaradi česar je bil pred kratkim operiran.

Razpravljanje

V članku je prikazan bolnik s KLL, pri katerem so se pojavili številni resni zapleti, na katere je potrebno pomisliti in ukrepati.

Avtoimunski pojavi nastanejo pri četrtini obolelih s KLL.¹³ Zanimivo je, da so prizadete predvsem krvne celice, medtem ko so nehematološki avtoimunski pojavi redki. Hematološki avtoimunski pojavi nastanejo večinoma pri napredovali KLL ali so posledica zdravljenja predvsem z nukleozidnimi ali purinskimi analogi, med katerimi za zdravljenje KLL najpogosteje uporabljamo fludarabin.² Najpogostejši sta AIHA in imunska trombocitopenija (IT).² Ker so avtoprotitelesa (At) pri KLL poliklonska, predpostavljajo, da jih izločajo zdravi limfociti B. Pri večini bolnikov so bolezenska protieritrocitna At topli reaktivni poliklonalni IgG proti družini Rh.^{14,16} Na AIHA pomislimo pri bolnikih s KLL, pri katerih je prišlo do izoliranega in nepričakovanega padca Hb, pri pozitivnem DCT, porastu števila retikulocitov in koncentracije serumskega bilirubina. Retikulocitoze ne ugotovimo pri zelo napredovali KLL, kar je posledica razrasta limfocitov v kostnem mozgu. Povišana vrednost serumske LDH nima nujno napovedne vrednosti za AIHA, saj je lahko posledica napredovale KLL, njene preobrazbe ali bolezni jeter. Po drugi strani pa je lahko DCT kljub dokazani AIHA negativen, medtem ko je pri nekaterih bolnikih že ob ugotovitvi KLL pozitiven, ne da bi bolniki kadar koli razvili klinične znake AIHA.^{2,16} Priporočilo je, da določimo DCT ob ugotovitvi KLL in ga kasneje spremljamo med njenim zdravljenjem. Pri zdravljenju KLL s purinskimi analogi (fludarabin, kladribin), klorambucilom, pentostatinom in rituximabom postane lahko DCT pozitiven in se lahko razvije AIHA. Posebnih smernic za zdravljenje AIHA ob KLL ni, zato se običajno držimo priporočil za zdravljenje AIHA s toplimi protitelesi. Transfuzija eritrocitov je pri hudi hemolizi življenjskega pomena in je uspešnejša po infuziji IVIG.² Vsi bolniki

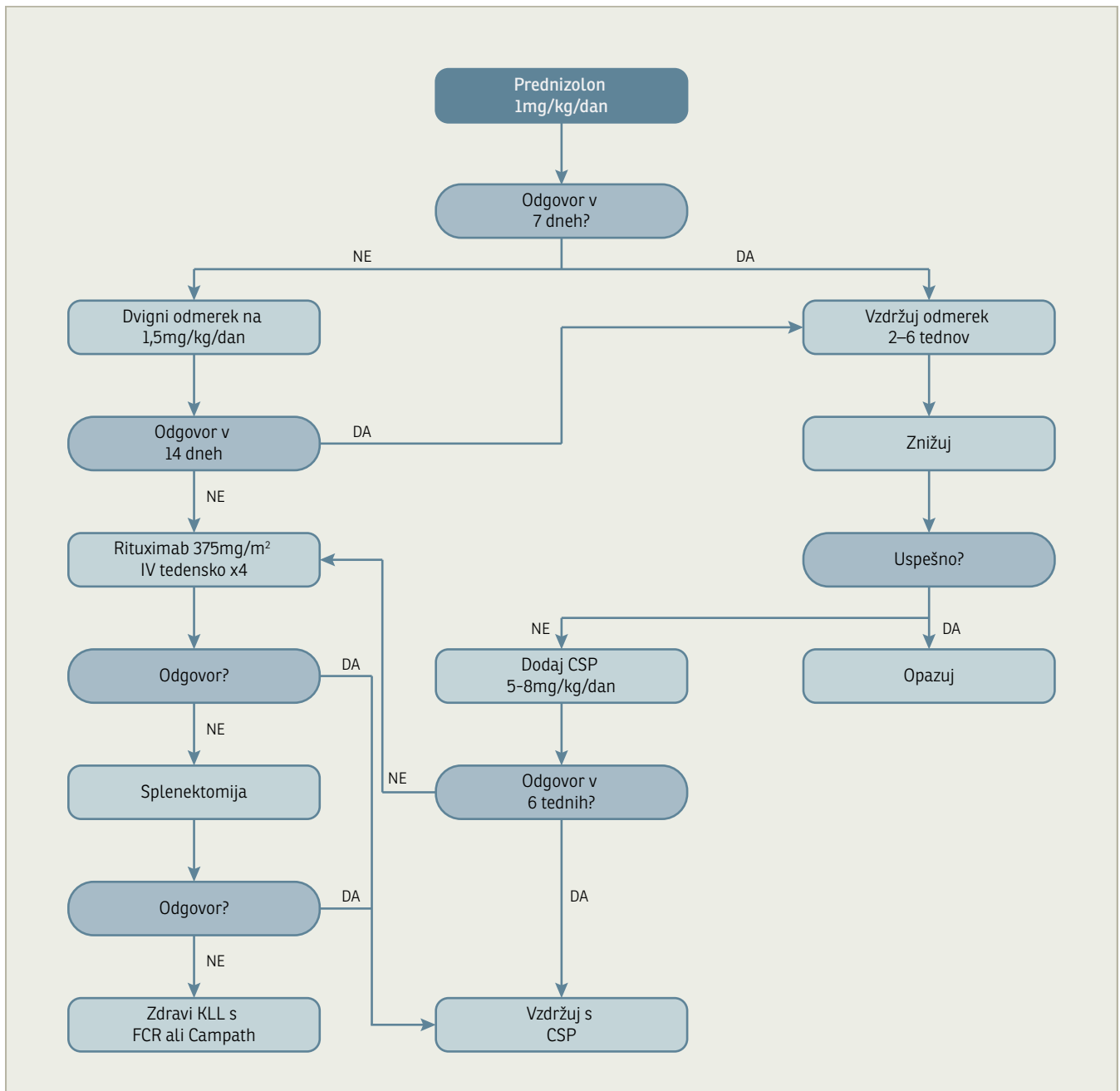


Tabela 1: Priporočeno zdravljenje AIHA pri KLL². Vsi bolniki naj prejema 5–10 mg folne kisline in transfuzijo eritrocitov za vzdrževanje Hb > 80 g/L. CSP–ciklosporin.

morajo prejemati folno kislino. Ostali načini zdravljenja se ne razlikujejo od zdravljenja idiopatske AIHA. Osnovno zdravljenje akutne oblike je prednizolon v odmerku 1 mg/kg 2 do 4 tedne, odmerek nato naslednje 3 mesece postopoma znižujemo. Pri večini bolnikov se Hb normalizira. Pri tem ne smemo zanemariti stranskih učinkov zdravljenja (kontrola krvnega sladkorja, zaščita želodčne sluznice, merjenje krvnega tlaka, profilaksa s protiglivičnimi zdravili).¹³ Če je potreben hiter dvig Hb, prejme bolnik metilprednizolon 1 g IV in/ali IVIG

0,4 mg/kg/dan 5 dni. Učinek zdravljenja je kratkotrajen in uspešen pri 40 % bolnikov.⁷ Bolnike, ki ne odgovorijo na zdravljenje s steroidi, zdravimo s ciklosporinom 5–8 mg/kg/dan.² Redno moramo spremljati plazemsko koncentracijo ciklosporina, ki naj bo 150 do 250 ng/L. Splenektomijo opravimo pri bolnikih, pri katerih hemolize ne moremo obvladati.¹³ Zadnja leta opravljajo laparoskopsko splenektomijo, ki je varna tudi pri starejših. Bolniki so lahko po splenektomiji v nevarnosti za fulminantno sepso, ki jo povzročijo inkapsulirani organizmi, kot so

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae* in *Neisseria meningitidis*. Zato je potrebno bolnike pred predvideno splenektomijo cepiti s cepivi proti omenjenim organizmom. Bolniki naj imajo vedno pri sebi cepilno knjižico. Preventivno antibiotično zdravljenje po operaciji praviloma ni potrebno, razen po preboleli sepsi 1 do 2 leti. Bolnike seznanimo, da morajo pri zvišani temperaturi ali mrzlici takoj pričeti jemati antibiotike (amoksicilin / klavulonska kislina ali cefalosporini) in čimprej obiskati zdravnika.¹⁹ Če splenektomija ni možna, vranico obsevamo.² Monoklonsko At rituximab (RTX) se zadnja leta vse bolj uveljavlja tudi pri zdravljenju avtoimunskih bolezní v odmerku 375 mg/m²/teden 4 zaporedne tedne.²⁰ Odgovor na zdravljenje z RTX je hiter, stranski učinki obvladljivi.²⁰ Opisano je tudi zdravljenje odporne AIHA z monoklonskim protitelesom alemtuzumabom (Tabela 1).²¹ Ne glede na to, da pojav imunskih pojavov pri KLL ni kazalec za takojšnje zdravljenje KLL, pa se pri nekaterih bolnikih izboljša AIHA šele potem, ko obvladamo osnovno bolezen. Če je vzrok AIHA zdravilo, ga po ozdravitvi ponovno ne uvedemo! Zdi se, da bolnikom, ki potrebujejo zdravljenje KLL in imajo pozitivni DCT ali so preboleli AIHA, najbolj ustrezata kombinaciji FC ali R-FC.²

Okužbe in hipogamaglobulinemija. Zaradi sekundarne imunske pomanjkljivosti so bolniki s KLL nagnjeni k hudim in ponavljajočim se okužbam, ki so v 60 % vzrok smrti. Že v začetni stopnji KLL je prisotna hipogamaglobulinemija, ki se stopnjuje z napredovanjem bolezní in ni povezana s kemoterapijo. Tudi pri remisiji bolezní se koncentracija Ig le redko normalizira.⁵ Pri bolnikih z zelo nizko koncentracijo Ig in pogostimi okužbami dajemo profilaktično IVIG v odmerku 0,25 g/kg telesne teže vsake 3 tedne, ki se je izkazal enako učinkovit kot višji odmerki (0,5 g/kg telesne teže).^{6,7} V začetni stopnji KLL so pogostejše bakterijske okužbe (*S. pneumoniae*, *S. aureus* in *H. influenzae*), v napredovalih pa virusne in glivične. Okužbe so lahko ponavljajoče se, prizadenejo predvsem spodnja dihala in vodijo do kroničnih sprememb. Povzročitelji virusnih okužb so predvsem *H. zoster* in *H. simplex*. Okužbo z Epstein Barrovim virusom (EBV) povezu-

jejo z razvojem napredovanja KLL v Richterjev sindrom. Poseben problem so bolniki, ki jih zdravimo s purinskimi analogi, monoklonskimi At (alemtuzumab, rituximab) in steroidi, saj se pri njih lahko pojavijo oportunistične okužbe (citomegalovirus (CMV), *Pneumocystis carinii*, *listeria meningitidis*, glivične okužbe).¹⁰ Zato je potrebno bolnike, ki se zdravijo s fludarabinom, zaščititi s protivirusnimi zdravili in zdravili proti okužbi s parazitom *Pneumocystis carinii*.^{2,10} Predvsem pri zdravljenju z monoklonskim At alemtuzumabom pride do zavore delovanja CD 4 limfocitov T, ki lahko traja od nekaj mesecev do nekaj let, zaradi česar morajo bolniki profilaktično prejemati med zdravljenjem in 2 do 4 mesece po zdravljenju trimetoprim/sulfametoksazol in famciklovir, med zdravljenjem pa je priporočljivo opravljati (tedenske) preiskave polimerazne verižne reakcije (PCR) za CMV.^{11,12}

Poleg profilaktičnega dajanja IVIG se postavlja vprašanje glede cepljenja. V večji raziskavi, ki je obdelala ugotovitve 13 predhodnih raziskav cepljenja bolnikov s KLL, so ugotovili, da je zaradi pomanjkanja Ig in motene predstavitve Ag uspeh cepljenja slabši kot pri zdravi populaciji. Priporočeno je vsakoletno cepljenje proti gripi. Bakterijska polisaharidna cepiva niso priporočljiva, ker niso tako imunogena kot proteinska in konjugirana cepiva. Uspeh cepljenja je boljši, če dodamo kot adjuvans ranitidin.^{8,9} Živa cepiva (poliomielitis, tifus, rumena mrzlica, ošpice, mumps, rdečke, herpes, BCG) so pri bolnikih s KLL lahko nevarna in nepriporočljiva.²

Tudi pojav *sekundarnih karcinomov* je posledica motene imunosti. Med temi prednjačijo karcinomi kože z agresivnejšim potekom. Bolnike opozorimo, da se morajo izogibati soncu ter opravljati redne kontrole pri specialistu, predvsem, če opazijo kakršnekoli spremembe kože. Pri bolnikih kadilcih je pogost rak pljuč. Opisani so tudi pogostejši pojavi karcinoma dojke, črevesja, vratu maternice, želodca, melanom in karcinom prostate, medtem ko je ledvični redk. Pri 10 % bolnikov se KLL lahko preobrazi v agresivnejši limfom ali Richterjev sindrom.¹

Zaključek

Pri KLL ugotovljamo moteno delovanje imunskega sistema, ki je odgovoren za nastanek in vzdrževanje rakastega klon kot tudi za zaplete. Hipogamaglobulinemija spremlja vse stopnje bolezni in je povezana s pogostimi okužbami. Profilaktično dajanje IVIG je sicer pri bolnikih z nizko koncentracijo IgG ali pogostimi okužbami lahko koristno, ne zmanjša pa umrljivosti. Cepljenje je koristno v začetnih stopnjah bolezni, pri čemer ne smemo cepiti z živo vakcino. Pri zdravljenju KLL s purinskimi analogi in alemtuzumabom moramo bolnike profilaktično zaščititi z antibiotiki in virustatikami. Med avtoimunskimi fenomeni je najpogostejša AIHA. Ker je njen pojav nepredvidljiv je potrebno pri vseh novo ugotovljenih bolnikih s KLL določiti DCT, ki ga ponavljamo predvsem, če jih zdravimo s purinskimi analogi.

Literatura

1. The chronic lymphoid leukemias. In: Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE, eds. *Essential Haematology*. 5 th Ed. London: Wiley Blackwell; 2006. p. 188–96.
2. Dearden C. Disease specific complications of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology* 2008; 450–5.
3. Scrivener S, Goddard RV, Kaminski ER, Prentice AG. Abnormal T cell function in B cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 383–9.
4. Itala M, Vainio O, Remes K. Functional abnormalities in granulocytes predict susceptibility to bacterial infections in chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol* 1996; 57: 46–53.
5. Boughton BJ, Jackson N, Lim S, Smith N. Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukemia and secondary hypogammaglobulinaemia. *Clin Lab Haem* 1995; 17: 75–80.
6. Ballou M. Clinical and investigational considerations for the use of IVIG therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 512–8.
7. Glaser M. Pomen intravenskih imunoglobulinov pri zdravljenju krvnih bolezni odraslih. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 447–51.
8. Sinisalo M, Aittoniemi J, Käyhty H, Vilpo J. Vaccination against infections in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2003; 44 : 649–52.
9. Van der Velden AM, Van Velzen-Blad H, Claessen AM, Van der Griend R, Oltmans R, Rijkers GT, Biesma DH. The effect of ranitidine on antibody responses to polysaccharide vaccines in patients with B cell chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol* 2007; 79: 47–52.
10. Morrison VA. Management of infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hematology* 2007; 332–8.
11. Österborg A, Karlsson C, Lundin J, Kimby E, Mellstedt H. Strategies in the management of alemtuzumab related side effects. *Semin Oncol* 2006; 33: 29–35.
12. Glaser M. Hematološka maligna limfoproliferativna obolenja in monoklonska protitelesa. In: Hojs R, Krajnc I eds. *Zbornik predavanj in praktikum* 2007. p. 35–48
13. Hamblin TJ. Autoimmune complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 2006; 33: 230–9.
14. Hall AM, Vickers MA, McLeod E, Barker RN. Rh autoantigen presentation to helper T cells in chronic lymphocytic leukemia by malignant B cells. *Blood* 2005; 105: 2007–15.
15. Hamblin TJ. Non-hemic autoimmunity in CLL. *Leuk Res* 2009; 33: 366–7.
16. Kyasa MJ, Parrish RS, Schichman SA, Zent CS. Autoimmune cytopenia does not predict poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* 2003; 74: 1–8.
17. Valent P, Lechner K. Diagnosis and treatment of autoimmune haemolytic anaemias in adults: a clinical review. *Wien Clin Wochenschr* 2008; 120: 136–51.
18. Jourdan E, Topart D, Richard B, Jourdan J, Sotto A. Severe autoimmune hemolytic anemia following rituximab therapy in a patient with a lymphoproliferative disorder. *Leuk Lymph* 2003; 44: 889–90.
19. Jones P, Leder K, Woolley I, Cameron P, Cheng A, Spelman D. Postsplenectomy infection—strategies for prevention in general practice. *Aust Fam Physician* 2010; 39: 383–6.
20. Glaser M. Zdravljenje bolezni hladnih aglutininov z rituksimabom. *Zdrav Vest* 2008; 77: 143–5.
21. Karlsson C, Hansson L, Celsing F, Lundin J. Treatment of severe refractory autoimmune hemolytic anemia in B-cell chronic lymphocytic leukemia with alemtuzumab (humanized CD52 monoclonal antibody). *Leukemia* 2007; 21: 511–4.
22. Provan D, Butler T, Evangelista ML, Amadori S, Newland AC, Stasi R. Activity and safety profile of low dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica* 2007; 92: 1695–8.