

Bölüm 16

KLL İLİŞKİLİ OTOİMMÜN KOMPLİKASYONLAR

Hasan GÖZE¹

GİRİŞ

Kronik lenfositik lösemi/Küçük lenfositik lenfoma'nın (KLL) klinik seyri otoimmün patolojiler ile herhangi bir zamanda komplike olabilir.¹ Otoimmün komplikasyonlar KLL'nin seyrinde hastaların dörtte birinde ortaya çıkmaktadır.²

Otoimmün Hemolitik Anemi (OIHA), İmmün Trombositopeni (ITP), Otoimmün Nötropeni (ON) ve Saf Kırmızı Hücre Aplazisi (SKHA) gibi otoimmün sitopeniler KLL'nin önemli olan ve nispeten sık görülen komplikasyonlarıdır. Otoimmün sitopeniler hastalığın ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, hastalıkları süresince otoimmün sitopeni ile başvuran hastaların oranı %4,3 ile %9,7 arasında değişmekte olduğu bildirilmiştir. En sık görülen komplikasyon yaklaşık %7 ile OIHA'dır. ITP'nin, özellikle ON ve SKHA insidansı daha düşüktür (<%1-2).³ Buna karşın; paraneoplastik pemfigus, glomerülonefrit ve C1 esteraz eksikliği gibi hematolojik olmayan otoimmün komplikasyonlar nadirdir.^{4,5}

KLL erişkinlerde OIHA'nın en sık tespit edilen nedenidir (vakaların %14'ü) ve primer OIHA'lı hastalarda normal bireylere göre ilerleyen zamanlarda KLL gelişme riski daha yüksektir.^{2,6}

OIHA insidansını arttıran etmenler erkek cinsiyet, ileri yaş, yüksek lenfosit sayısı, ileri evre hastalık ve kötü prognostik belirteçlerdir (serum B2 mikroglobulin düzeyinde, ZAP-70 ve CD38 ekspresyonlarında artış).³

Bir çalışmada 35 yıl süreyle takip edilen 964 hastanın 115'inde bir veya birden fazla otoimmün komplikasyonun geliştiği belirtilmiştir. Tanı anında hastaların 11'inde (%1,1) OIHA, 55'inde (%5,7) OIHA'nın klinik ve laboratuvar bulgusu ol-

1 Uzm. Dr. Hasan GÖZE, İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, hasangoze@hotmail.com

de en başarılı sonuç RCD (rituksimab, siklofosfamid ve deksametazon) rejimi ile elde edilmiştir (8 hastada %100 yanıt).³⁰ Bu sonuç 48 hastanın değerlendirildiği daha büyük hasta serisiyle de doğrulanmıştır (%90'a yakın yanıt).³¹

Sonuç

Kemik iliği infiltrasyonu ve kemoterapiye bağlı myelosupresyonun bir sonucu olarak meydana gelen sitopeniler otoimmün sitopenilerden daha sık karşımıza çıkmaktadır. Otoimmün sitopeniler, KLL tanısı konulmadan ortaya çıkabilir veya hastalığın seyri esnasında ortaya çıkarak klinik seyri zorlaştırabilir. İmmün supresif tedavi gerektirdiğinden otoimmün sitopenilerin teşhisi çok önemlidir. Konvansiyonel tedavi başarısızlığında KLL'ye yönelik spesifik tedavi uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, otoimmün komplikasyon, sitopeni.

KAYNAKÇA

1. D'Arena G, Guariglia R, La Rocca F, et al. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *Clinical and Developmental Immunology* 2013;2013.
2. Hamblin TJ. Autoimmune complications of chronic lymphocytic leukemia. *Seminars in oncology*; 2006: Elsevier. p. 230-9.
3. Hodgson K, Ferrer G, Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. *haematologica* 2011;96:752-61.
4. Zent CS, Kay NE. Autoimmune complications in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2010;23:47-59.
5. Hamblin TJ. Non-hemic autoimmunity in CLL. Elsevier; 2009.
6. Mittal S, Blaylock MG, Culligan DJ, Barker RN, Vickers MA. A high rate of CLL phenotype lymphocytes in autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2008;93:151-2.
7. Duek A, Shvidel L, Braester A, Berrebi A. Clinical and immunologic aspects of B chronic lymphocytic leukemia associated with autoimmune disorders. *Age (yrs)* 2006;561:58.
8. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood* 2010;116:4771-6.
9. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018;131:2745-60.
10. Hansen MM. Chronic lymphocytic leukaemia. *Clinical studies based on 189 cases followed for a long time. Scandinavian journal of haematology Supplementum* 1973;18:3.
11. Orfao A, González M, San JM, et al. Chronic B-cell lymphatic leukemia: autoimmune hemolytic anemias versus anemias caused by marrow failure. *Sangre* 1988;33:296-300.
12. Dearden C, Wade R, Else M, et al. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. *Blood* 2008;111:1820-6.
13. Mauro FR, Foa R, Cerretti R, et al. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features. *Blood* 2000;95:2786-92.
14. Kyasa MJ, Parrish RS, Schichman SA, Zent CS. Autoimmune cytopenia does not predict poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *American journal of hematology* 2003;74:1-8.
15. Chiorazzi N, Ferrarini M. Cellular origin (s) of chronic lymphocytic leukemia: cautionary notes and additional considerations and possibilities. *Blood* 2011;117:1781-91.

16. García-Muñoz R, Galiacho VR, Llorente L. Immunological aspects in chronic lymphocytic leukemia (CLL) development. *Annals of hematology* 2012;91:981-96.
17. Griffin DO, Holodick NE, Rothstein TL. Human B1 cells in umbilical cord and adult peripheral blood express the novel phenotype CD20+ CD27+ CD43+ CD70-. *Journal of Experimental Medicine* 2011;208:67-80.
18. Hodgson K, Ferrer G, Pereira A, Moreno C, Montserrat E. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia: diagnosis and treatment. *British journal of haematology* 2011;154:14-22.
19. 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.
20. Oscier D, Dearden C, Eren E, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *British journal of haematology* 2012;159:541.
21. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-86.
22. Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 2010;116:1831-8.
23. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood* 2012;120:960-9.
24. Koehrer S, Keating M, Wierda WG. Eltrombopag, a second-generation thrombopoietin receptor agonist, for chronic lymphocytic leukemia-associated ITP. *Leukemia* 2010;24:1096.
25. D'Arena G, Cascavilla N. Romiplostim for chronic lymphocytic leukemia-associated immune thrombocytopenia. *Leukemia & lymphoma* 2011;52:701-4.
26. Jaglowski SM, Alinari L, Lapalombella R, Muthusamy N, Byrd JC. The clinical application of monoclonal antibodies in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2010;116:3705-14.
27. D'Arena G, Vigliotti ML, Dell'Olio M, et al. Rituximab to treat chronic lymphoproliferative disorder-associated pure red cell aplasia. *European journal of haematology* 2009;82:235-9.
28. D'Arena G, Capalbo S, Laurenti L, et al. Chronic lymphocytic leukemia-associated immune thrombocytopenia treated with rituximab: a retrospective study of 21 patients. *European journal of haematology* 2010;85:502-7.
29. 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.
30. Gupta N, Kavuru S, Patel D, et al. Rituximab-based chemotherapy for steroid-refractory autoimmune hemolytic anemia of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2002;16:2092.
31. Rossignol J, Michallet A, Oberic L, et al. Rituximab–cyclophosphamide–dexamethasone combination in the management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2011;25:473.