

Prikaz primera / Case report

## EVANSOV SINDROM

## EVANS SYNDROME

P. Nabergoj<sup>1</sup>, L. Kitanovski<sup>2</sup>, J. Jazbec<sup>2</sup>

(1) *Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana*

(2) *Klinični oddelek za hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana*

### IZVLEČEK

Evansov sindrom je redka oblika kombinacije idiopatske trombocitopenične purpуре in avtoimunske hemolitične anemije, ki se lahko pojavita sočasno ali zaporedno, ob tem pa je lahko prisotna tudi nevtropenija. Diagnozo postavimo na podlagi izključitve drugih vzrokov. S predstavitvijo kliničnega primera bi radi opozorili na Evansov sindrom kot možno obliko pridobljene imunske citopenije.

**Ključne besede:** Evansov sindrom, avtoimunska trombocitopenija, avtoimunska hemolitična anemija.

### ABSTRACT

Evans syndrome is an uncommon condition defined by either the simultaneous or sequential combination of immune thrombocytopenia and autoimmune haemolytic anaemia with or without the presence of neutropenia. The diagnosis of Evans syndrome is made after the exclusion of other causes. The goal of the case report is to draw attention to Evans syndrome as a possible cause of acquired immune cytopenia.

**Key words:** Evans syndrome, autoimmune thrombocytopenia, autoimmune haemolytic anaemia.

### UVOD

Leta 1951 je Robert Evans prvič opisal etiološko povezanost med pridobljeno hemolitično anemijo in idiopatsko trombocitopenično purpuro (ITP) (1). Domneval je, da sta obe posledica avtoimunskega dogajanja z nastankom protiteles proti eritrocitom oziroma trombocitom.

Za Evansov sindrom je značilna kombinacija avtoimunske trombocitopenije in avtoimunske hemolitične anemije (AIHA) s prisotnostjo nevtropenije ali brez nje, ki jih ne spremlja druga opredeljena bolezen. AIHA in ITP se pojavljata sočasno ali ločeno, včasih z nekajmesečnim ali celo nekajletnim zami-

kom, kar otežuje postavitve diagnoze. Nevtropenija se pojavi pri do 55 % bolnikov (2), v nekaterih primerih pa je prisotna pancitopenija. Potek sindroma je praviloma kroničen, zanj so značilne ponovitve in remisije.

Podatkov o incidenci Evansovega sindroma (ES) je malo, ker je bil predvsem v preteklosti velikokrat neprepoznan. Sindrom ni specifično vezan na spol, pojavlja se pri vseh rasah in v vseh starostnih obdobjih. Po nekaterih avtorjih je pri otrocih mediana starost 5,5–7,7 let (3-5). Natančna patofiziologija ES še ni znana. Gotovo gre za imunsko dogajanje, ki zajema tako celično kot humoralno imunost. Sindrom je posledica nastanka protiteles, ki so usmer-

jena proti eritrocitom, trombocitom in/ali nevtrofilnim levkocitom. Pogosto je ugotovljena okvara limfocitov T (manj T-celic pomagalk in več T-celic zaviralk) in nižje razmerje CD4/CD8 (6). Zaradi imunskega dogajanja se pojavi hemoliza s povišano vrednostjo retikulocitov, bilirubina, prostega hemoglobina in LDH ter nižjo vrednostjo haptoglobina. Direktni Coombsov test (DCT) je skoraj vedno pozitiven (prisotni IgG in/ali komplement C3), v 52–83 % pa je pozitiven tudi indirektni Coombsov test (ICT) (2). Dokaz protiteles proti trombocitom, eritrocitom oz. nevtrofilnim levkocitom govori v prid diagnozi, negativen rezultat pa ne izključuje ES. Pri pregledu kostnega mozga ne najdemo specifičnih najdb, celularnost kostnega mozga je lahko nekoliko povečana (2).

Klinični znaki in simptomi ES so posledica hemolitične anemije (bledica, utrujenost, zlatenica, letargija in v hujših primerih popuščanje srca), trombocitopenije (petehije, purpura, mukokutane krvavitve) ter nevtropenije (okužbe). Limfadenopatija in organomegalija sta lahko kronični ali intermitentni. Za ES so značilne ponovitve in remisije tako ITP kot AIHA. Epizode ITP so navadno pogostejše in terapevtsko trdovratnejše kot AIHA (7). Podatki o dolgoročnem preživetju so redki, vzrok smrti pa sta najpogosteje krvavitev in sepsa.

Diferencialnodiagnostično pomislimo na sistemski eritematozni lupus (SLE), razna stanja z imunsko pomanjkljivostjo (imunodeficienca IgA, sindrom pridobljene imunodeficiencie, CVID in avtoimunski limfoproliferativni sindrom–ALPS), mikroangiopatske anemije (trombocitna trombocitopenična purpura–TTP, dedno pomanjkanje ADAMTS-13, nekatere oblike hemolitično uremičnega sindroma–HUS) in na paroksizmalno nočno hemoglobinurijo (PNH). ES se pojavlja tudi sekundarno, npr. po avtologni oz. alogeni presaditvi krvotvornih matičnih celic (8-11).

## PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA

Sedemnajstletni fant je bil napoten v hematološko ambulanto zaradi suma na idiopatsko trombocitopenično purpuro (ITP).

V družini ni hematoloških in avtoimunskih bolezni. Od otroških bolezni je prebol norice, cepljen je bil po programu in brez zapletov. Alergij nima.

Štiri mesece pred odkritjem bolezni je opazil več drobnih krvavitev po koži, ki so spontano prešle. Februarja 2006 je pri deskanju padel in utrpel udarec v ledveni predel, kjer je nastal obsežen hematoma. Sprejet je bil v regionalno bolnišnico. Dva dni pozneje se je pri bolniku pojavila huda epistaksa (potrebni elektrokoagulacija Kiesselbachovega venskega pleteža in tamponada nosu). Ugotovljeni sta bili težka trombocitopenija ( $Tr\ 9 \times 10^9/l$ ) in anemija (Hb 96 g/l, MCV 88,1 fl, MCHC 361 g/l). Prejel je transfuzijo koncentriranih filtriranih trombocitov, infuzijo intravenskih imunoglobulinov (IVIG) – 5 dni v odmerku 0,4 g/kg/d in metilprednizolon 4 mg/kg TT/d prvi dan, 2,4 mg/kg TT/d drugi dan, nato pa prednizolon 1 mg/kg TT/d. Tri dni po zadnjem odmerku IVIG so bile vrednosti  $Tr\ 57 \times 10^9/l$ , Hb 127 g/l.

Prvič je bil deček obravnavan v hematološki ambulanti nekaj dni po zdravljenju v regionalni bolnišnici. Še vedno je bila prisotna trombocitopenija,  $Tr\ 36 (28k) \times 10^9/l$ . Nadaljeval je zdravljenje z metilprednizolonom 0,5 mg/kg TT in prihajal približno dvakrat mesečno na kontrolni pregled. Odmerek metilprednizolona smo postopoma nižali in ga po šestih tednih ukinili. Takrat so bile vrednosti  $Tr\ 6 (1k) \times 10^9/l$ , Hb 152 g/l, Rtc  $78,2 \times 10^9/l$ . Klinično je bila postavljena diagnoza ITP in svetovali smo, naj bolnik mesec dni po ukinitvi kortikosteroidov opravi preiskave za ugotavljanje morebitne sistemske avtoimunske bolezni. Slednje niso bile opravljene.

Maja 2006 je med počitnikovanjem na Hrvaškem zbolel. Pojavili sta se povišana telesna temperatura in krvavitev iz nosu in dlesni. Prisotne so bile petehije in hematomi po koži. Krvna slika je pokazala hudo trombocitopenijo ( $Tr\ 3 \times 10^9/l$ ), medtem, ko je bila vrednost hemoglobina normalna ob zvišanem številu retikulocitov (Hb 136 g/l, Rtc  $141,7 \times 10^9/l$ ). Direktni Coombsov test (DCT) je bil pozitiven in prisotna so bila protitrombocitna protitelesa. Postavljen je bil sum na Evansov sindrom. Vzroka povišane telesne temperature niso opredelili. Ultrazvočni pregled trebuha je pokazal nekoliko povečano vranico, rentgenogram prsnih organov je bil v me-

jah normale. Opravili so punkcijo kostnega mozga, ki je pokazala pospešeno granulopoezo s številnimi megakariociti. S slikanjem zobovja (ortopan) so dokazali globoki karies dveh zob. Začeli so zdravljenje z visokimi odmerki IVIG (0,5 g/kg TT/d) – 5 dni ter opravili začetno zdravljenje karioznih zob. Kontrolne vrednosti trombocitov so bile: Tr 175 x 10<sup>9</sup>/l (1 dan po zadnjem odmerku IVIG), Tr 64 x 10<sup>9</sup>/l (4 dni po zadnjem odmerku IVIG).

Hospitalizaciji na Hrvaškem je sledilo dokončno saniranje karioznih zob ter ambulantno sledenje, kjer so bile vrednosti trombocitov okoli 25 x 10<sup>9</sup>/l. Naslednje štiri mesece bolnik ni imel epistaks ali drugih znakov hemoragične diateze.

Oktober 2006 je ponovno zbolel. Imel je vročino, bolečine v žrelu in hudo epistakso, zaradi katere je bila potrebna tamponada. Iz brisa žrela so izolirali streptokok, zato je prejemal penicilin v terapevtskem odmerku. Število trombocitov je bilo nizko (Tr 2 x 10<sup>9</sup>/l, Hb 167 g/l), direktni in indirektni (ICT) Coombsov test sta bila pozitivna. V imunskem statusu je izstopalo znižano število T limfocitov (absolutna vrednost: 0,138 x 10<sup>9</sup>/l), tako CD4 kot CD8, ob številu levkocitov 11,9 x 10<sup>9</sup>/l (absolutna vrednost nevtrofilnih levkocitov: 10 x 10<sup>9</sup>/l). Število limfocitov B je bilo normalno. Mejno znižani sta bili koncentracija aktiviranih limfocitov T in naravnih celic ubijalk. Delež dvojno negativnih celic (TCR $\alpha$ /beta+ CD4-CD8-) je bil 3 %. Izražanje receptorja Fas (CD95) je bilo primerno. Ultrazvočno (UZ) je bila vranica nekoliko povečana. Bolnik je 2 dni prejemal IVIG (0,5 g/kg TT/d) ter 3 dni metilprednisolon (1.000 mg/d). Osem dni po zadnjem odmerku IVIG je bila vrednost Tr 19 x 10<sup>9</sup>/l, Hb 136 g/l, Rtc 42 x 10<sup>9</sup>/l.

Novembra 2006 se je klinična slika ponovno poslabšala z epistakso, s krvavitvami ustne sluznice in perinanalno ter s petehijami goleni in zgornje tretjine trupa. Bolnik je tožil zaradi zbadajočih bolečin v levem kolku. V kliničnem pregledu je bila tipna vranica 1 cm pod levim rebrnim lokom. Laboratorijsko so bili ponovno potrjeni huda trombocitopenija (Tr 3 x 10<sup>9</sup>/l), Hb 141 g/l, Rtc 3 x 10<sup>9</sup>/l, pozitivna DCT (protitelesa anti C3d) in ICT, prisotnost antitrombocitnih protiteles (anti HPA-3a) in visoka vrednost imunoglobulinov G 48,3 g/l (N 6,9-14). Bolnika je

pregledal ortoped, ki je ugotavljal boleče izstopišče levega ishiadičnega živca ter pozitiven test Lasegue levo do 45 °. Ultrazvok in rentgenogram kolkov ter RTG lumbosakralnega predela hrbtenice so bili v mejah normale, prav tako scintigrafija skeleta. Bolnik je 5 dni prejemal IVIG do celokupnega odmerka 3,3 g/kg TT ter Vincristin enkrat tedensko trikrat zapored.

Teden dni po zadnjem odmerku Vincristina je bila vrednost trombocitov normalna (Tr 165 x 10<sup>9</sup>/l, Hb 165 g/l, Rtc 141,4 x 10<sup>9</sup>/l), bolnik pa je ponovno tožil zaradi bolečin v levi goleni, predvsem ob dorzifleksiji stopala ter zaradi parestezij distalno. Vidna je bila blaga atrofija mišic leve goleni, periferni pulzi so bili tipni. Postavljen je bil sum na globoko vensko trombozo, zato smo opravili ultrazvočno preiskavo in dopplerski ultrazvok goleni, ki suma nista potrdila. Presejalni testi strjevanja krvi so bili normalni. Nevrolog je opisal polinevropatske spremembe in možnost radikularne spremembe na ravni L4, S1. Magnetna resonanca lumbosakralne hrbtenice je bila v mejah normale, EMG je pokazal senzorično-motorično nevropatijo s prizadetostjo aksonov levo, predvsem peronealnega živca. Bolnik je izvajal fizioterapijo. Zaradi vztrajanja trombocitopenije je bil opravljen okulistični pregled, ki je bil normalen. Imunoseroške preiskave, protinuklearna protitelesa (ANA), protidonuklearna protitelesa (anti-ENA), protitelesa proti dvojnovičnemu DNK (anti ds DNA), antikardiolipinska protitelesa (ACA), protitelesa proti glikoproteinu 1 (anti- $\beta$ 2GPI), lupusni antikoagulant (LA), komplement (C3, C4, C3d), celokupna hemolitična aktivnost komplementa po klasični poti (CH50), hemolitična aktivnost komplementa po alternativni poti (APH50), klirens kreatinina (EKK) so bile v mejah normale. Med bolnišničnim zdravljenjem je pri bolniku prišlo do ponovnega padca števila trombocitov Tr 2 x 10<sup>9</sup>/l. Prejel je transfuzijo koncentriranih, filtriranih obsevanih trombocitov in začeli smo zdravljenje z rituksimabom (375 mg/m<sup>2</sup>). Prejel je štiri odmerke v enotedenskih intervalih. Vrednost trombocitov po zadnjem odmerku rituksimaba je bila Tr 18 x 10<sup>9</sup>/l. V naslednjih mesecih smo bolnika spremljali v hematološki ambulanti. Klinično ni imel prisotnih znakov hemoragične diateze, število trombocitov je postopno narastlo v območje zmerne trombocitopenije, po dveh mesecih pa je bilo prvič

v območju normalnih vrednosti ( $Tr\ 175 \times 10^9/l$ ). V naslednji polovici leta so bile vrednosti trombocitov vedno v območju zmerne trombocitopenije brez klinične slike hemoragične diateze. Število retikulocitov je bilo ves čas normalno. Bolnik je bil v tem času hospitaliziran še ob predvideni ekstrakciji karioznih zob, ki je potekala brez zapletov. V starosti devetnajst let smo ga predali v vodenje internistu hematologu. Takrat smo v hemogramu opažali blago trombocitopenijo ( $Tr\ 121 \times 10^9/l$ ) in zmerno limfopenijo ( $960/mm^3$ ) ob normalnih ostalih vrednostih. V skoraj triletnem obdobju od zaključka zdravljenja z rituksimabom bolnik klinično ni imel zapletov v smislu hemoragične diateze ali okužbe.

## RAZPRAVLJANJE

Za zdravljenje ES ni enotnega protokola. Kot zdravila prve izbire se najpogosteje uporabljajo kortikosteroidi (1–2 mg/kg TT/dan) in IVIG (2 g/kg TT, razdeljeno na 2–5 odmerkov) ter po potrebi nadomestno transfuzijsko zdravljenje.

V primeru neuspešnosti tovrstnega zdravljenja so zdravila druge izbire nekateri imunosupresivi (ciklosporin, mikofenolat mofetil, danazol), kemoterapevtiki (vinkristin) in monoklonalna protitelesa (rituksimab). Zdravila tretje izbire so ciklofosfamid, azatioprim, takrolimus, 6-tiogvanin in monoklonalno protitelo (alemtuzumab). Poročajo o posameznih primerih uspešnega zdravljenja s presaditvijo krvotvornih matičnih celic (12–14).

Kljub obsežnemu izboru zdravil je odgovor na zdravljenje pri posameznem bolniku individualen s pogostimi ponovitvami bolezni. Kortikosteroidi in IVIG so običajno dolgoročno neučinkoviti, zato je ob ponovitvah bolezni potrebno izbrati drugo zdravljenje. V zadnjih letih je v literaturi vse več poročil o uspešnem zdravljenju z rituksimabom, ki ga nekateri avtorji uvrščajo med prednostna zdravila druge izbire (15).

Rituksimab je himerno monoklonalno protitelo, ki deluje proti beljakovini CD20 na površini limfocita B. Uporablja se za zdravljenje limfoproliferativnih, različnih avtoimunskih ter rakavih bolezni. Njegova prednost je v tem, da deluje specifično na tvorbo

protiteles in je s tem učinkovitejše zdravilo z manjšimi stranskimi učinki. Že prva poročila o zdravljenju z rituksimabom pri otrocih z ES so potrjevala učinkovitost tega zdravila (16–19). V eni zadnjih retrospektivnih multicentričnih raziskav (20) so zajeli 17 otrok z ES (povprečna starost 7,7 let (od 0,7–15 let)), ki so bili zdravljeni z rituksimabom. Pri 13 (76 %) bolnikov je prišlo do popolne oz. delne remisije ali AIHA ali ITP. Remisija je pri 11 dokumentiranih primerih trajala povprečno 2,4 let (od 0,5–7 let). Pri 10 bolnikov sta se AIHA in ITP pojavili hkrati, remisija obeh pa je bila dosežena v 6 primerih. Pri enem od dveh bolnikov, ki so po ponovitvi ES ponovno prejeli rituksimab, je prišlo do popolne remisije bolezni. V raziskavo so bili vključeni tudi 3 bolniki, ki so poleg rituksimaba sočasno prejeli prednizolon ali druga imunosupresivna zdravila.

Do sedaj znani rezultati raziskav o uspešnosti zdravljenja ES z rituksimabom so med seboj težko primerljivi predvsem zaradi različnih meril za remisijo bolezni in zato, ker so v veliko primerih v skupino popolne remisije vključeni tudi tisti otroci, ki so poleg rituksimaba hkrati prejeli tudi druga imunosupresivna zdravila.

Rituksimab je ocenjen kot varno in učinkovito zdravilo v otroški dobi pri zdravljenju avtoimunskih bolezni (15, 19–22). Stranski učinki se lahko pojavijo ob sami infuziji kot povišana telesna temperatura, bruhanje, kožni izpuščaj, obrazni eritem, edem zgornjih dihal, nekateri redki stranski učinki (opisani posamezni primeri) pa so bronhospazem, aritmije, povečano tveganje za okužbo in citopenija (18, 23). Še vedno je relativno malo podatkov o dolgoročnih učinkih rituksimaba. Pri odraslih so opisani primeri hujših hematoloških zapletov in večje tveganje za serumsko bolezen. Mnogi avtorji poročajo o zakasnelih učinkih (od 6–12 tednov), ko lahko pričakujemo najvišje število trombocitov po zadnjem odmerku zdravila (26, 27). Podobno opisujejo uspešnost in varnost ponovnega zdravljenja z rituksimabom kljub neuspeli predhodni epizodi (18, 28). Ocenjujejo, da je učinkovitost zdravljenja odvisna od same narave avtoimunske bolezni in od starosti otroka, ko začnemo zdravljenje. Oboje povezujejo s polimorfizmom receptorjev  $Fc\gamma$ , ravnijo rituksimaba v serumu, dednimi ali pridobljenimi imunskimi pomankljivostmi ter prisotnostjo huma-

nih antihimernih protiteles (28-30).

Za dokončno potrditev učinkovitosti, dolgoročne varnosti in opredelitev napovednih dejavnikov glede odgovora na zdravljenje z rituksimabom pri otrocih z ES bodo potrebne obsežnejše dodatne, predvsem prospektivne raziskave.

## ZAKLJUČEK

Evansov sindrom je redka bolezen in pediateru gotovo izziv pri diferencialnodiagnostični obravnavi bolnika s pridobljeno avtoimunsko citopenijo. AIHA in ITP se ne pojavita vedno hkrati. Ponovitve in remisije zahtevajo dolgoročno spremljanje bolnika z ES ter obenem individualni pristop k zdravljenju. Rituksimab je biološko zdravilo, ki v zadnjih letih stopa v ospredje pri zdravljenju druge izbire imunskih citopenij. V opisanem kliničnem primeru smo z rituksimabom dosegli zadovoljivo in dolgotrajno klinično remisijo bolezn.

## LITERATURA

1. Evans RS, Takahashi K. & Duane. Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia. *Arch Intern Med* 1951; 87: 48-65.
2. Mathew P, Chen G, Wang W. Evans syndrome: results of national survey. *J Ped Hematol Oncol* 1997; 19: 433-37.
3. Pui CH, Williams J, Wang W. Evans syndrome in childhood. *J Pediatr* 1980; 97: 754-8.
4. Wang W. Evans syndrome in childhood: pathophysiology. Clinical course and treatment. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1988; 10: 330-8.
5. Savasan S, Warriar I, Ravindranath Y. The spectrum of Evans syndrome. *Archives of Disease in childhood* 1997; 77: 245-48.
6. Karakantza M, Moukaki A, Therodoropoulou M, Bussel J. Th1 and Th2 cytokines in a patient with Evans' syndrome and profound lymphopenia. *Br J Hematol* 2000; 110: 968-70.
7. Scaradavou A, Bussel J. Evans syndrome. Results of pilot study utilising a multiagent treatment protocol. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17: 290-5.
8. Teachey D, Manno C, Axsom K, Andrews T, Choi J, Greengard B, McMann J, Sullivan K, Travis S. Unmasking Evans syndrome: T-cell phenotype and apoptotic response reveal autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Blood* 2005; 105: 2443-8.
9. Kamezaki K, Fukuda T, Makino S, Harada M. Evans syndrome following autologous peripheral blood stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Haematol* 2004; 26: 291-3.
10. Urban C, Benesch M, Sovinz P, Schwinger W, Lackner H. Fatal Evans syndrome after matched unrelated donor transplantation for hyper-IgM syndrome. *Eu J Hematol* 2004; 15: 381-90.
11. Marmont A, Gualandi F, Occhini. Catastrophic relaps of Evans syndrome five years after allogenic BMT notwithstanding full donor chimerism. Terminal hemolytic syndrome. *Autoimmunity* 2006; 39(6): 505-11.
12. Passweg J, Rabusin M, Musso M, Beguin Y, Cesaro S, Ehninger G, Espigado I et al. Haematopoietic stem cell transplantation for refractory autoimmune cytopenias. *Br J Haematol* 2004; 125: 749-55.
13. Marmont A, Gualandi F. Refractory Evans syndrome treated with allogeneic SCT followed by DLI. Demonstration of graft-versus autoimmunity effect. *Bone Marrow Transpl* 2003; 31: 399-402.
14. Oyama Y, Papadopoulos E. Allogenic stem cell transplantation for Evans syndrome. *Bone Marrow Transpl* 2001; 28: 903-5.
15. Rao A, Kelly M, Musselman M et al. Safety, efficacy and immune reconstitution after rituximab therapy in pediatric patients with chronic or refractory hematologic autoimmune cytopenias. *Pediatr Blood Canc* 2008; 50(4): 822-5.
16. Abdel-Rahemem M, Potti A. Severe Evans syndrome secondary to interleukin-2 therapy: treatment with chimeric monoclonal anti-CD20 antibody. *Ann Hematol* 2001; 88: 543-45.
17. Jubinsky P, Rashid N. Successful treatment of patient with mixed warm and cold antibody-mediated Evans syndrome and glucose intolerance. *Pediatr Blood Can* 2005; 44: 1-4.
18. Zecca M, Nobili B, Ramenghi U. Rituximab for treatment of refractory autoimmune hemolytic

- anemia in children. *Blood* 2003; 101: 3857-61.
19. Knecht H, Baumberger M, Tobon A. Sustained remission of CIDP associated with Evans syndrome 2004; 63: 730-32.
  20. Bader-Meunier B, Aladjidi N, Bellman F et al. Rituximab therapy for childhood Evans syndrome. *Haematologica* 2007; 92(12): 1691-4.
  21. Wang J, Wiley JM, Luddy R, Greenberg J et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: Assessment of rituximab treatment. *J Pediatr* 2005; 146: 217-21.
  22. Larrar S, Guitton C, Willems M, Bader-Meunier B. Severe hematological side effects following rituximab therapy in children. *Haematologica* 2006; Suppl 8: 91.
  23. Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, Bussel JB, Mahoney DH. Prospective phase study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2006; 107: 2639-42.
  24. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A et al. Tolerance and short-term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 913-20.
  25. Shanfelt T, Madueme H, Wolf R. Rituximab for immune cytopenia in adults: idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia and Evans syndrome. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1340-46.
  26. Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood* 2004; 103: 2925-8.
  27. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica* 2006; 91: 460-6.
  28. Smith KG, Jones RB, Burns SM, Jayne DR. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and retreatment. *Arthr Rheum* 2006; 54: 2970-82.
  29. Anolik JH, Campbell D, Felgar R et al. The relationship of FcIIIa genotype to degree of Bcell depletion by rituximab in the treatment of SLE. *Arthritis Rheum* 2003 ;48: 455-9.
  30. Giovannetti A, Pierdominici M, Esposito A et al. Progressive derangement of T cell compart-

ment in case of Evans syndrome. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 145(3): 258-67.

**Kontaktna oseba / Contact person:**

Petra Nabergoj, dr. med.  
Pediatrična klinika  
Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Bohoričeva 20  
SI-1000 Ljubljana  
Slovenija  
e-naslov: petra\_nabergoj@doktor.com

Prispelo / Received: 14.2.2010

Sprejeto / Accepted: 10.3.2010