


KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ TANILI HASTALARDA KİLLER İMMÜNOGLOBULİN LİKE RESEPTÖR GEN DÜZEYLERİ VE OTOİMMÜN OLAYLAR İLE İLİŞKİSİ

KILLER IMMUNOGLOBULINE LIKE RECEPTOR GENE ANALYSIS IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND ITS RELATION WITH AUTOIMMUNITY

Murat ÖZBALAK¹ , Işıl ERDOĞAN ÖZÜNAL² , Selin BERK³ , Tuğrul ELVERDİ⁴ , Ayşe SALİHOĞLU⁴ , Ahmet Emre EŞKAZAN⁴ , Ezgi Pınar ÖZBALAK⁵ , Cem AR⁴ , Şeniz ÖNGÖREN⁴ , Zafer BAŞLAR⁴ , Yıldız AYDIN⁴ , Seda EKİZOĞLU⁶ , Asuman ÇELEBİ⁶ , Ayşe Nur BUYRU⁶ , Teoman SOYSAL⁴ 

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁶İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID IDs of the authors: M.Ö. 0000-0002-3040-4052; I.E.Ö. 0000-0002-5289-7134; S.B. 0000-0001-7495-0218; T.E. 0000-0001-9496-5353; A.S. 0000-0002-8758-7945; A.E.E. 0000-0001-9568-0894; E.P.Ö. 0000-0003-1722-8602; C.A. 0000-0002-0332-9253; Ş.Ö. 0000-0002-2809-5510; Z.B. 0000-0002-1807-7351; Y.A. 0000-0002-1615-5256; S.E. 0000-0003-4785-8189; A.Ç. 0000-0003-0960-6351; A.N.B. 0000-0002-6920-1455; T.S. 0000-0002-7417-2118

Cite this article as: Ozbalak M, Erdogan Ozunal I, Berk S, Elverdi T, Salihoglu A, Eskazan AE, et al. Killer Immunoglobuline Like Receptor gene analysis in Chronic Lymphocytic Leukemia and its relation with autoimmunity. J Ist Faculty Med 2021;84(2):227-36. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0037

ÖZET

Amaç: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Polikliniği'nde takip edilen 49 Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmanın amacı, çeşitli otoimmün hastalıklar ile ilişkisi gösterilmiş olan Killer Immunoglobuline Like Receptor (KIR) gen düzeylerini, otoimmün olay gözlenmiş ve gözlenmemiş KLL hasta grupları arasında karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu doğrultuda otoimmün olay gözlenmiş olan 25 ve otoimmün olay gözlenmemiş 24 KLL hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 32'si erkek, 17'si kadındır. Otoimmün hastalık gözlenen grup ile otoimmün olay gözlenmeyen KLL grubu arasında tanı anındaki yaş (60 vs 64) ve ortanca takip süresi (59 ay vs 71 ay), tanı anındaki parametreleri istatistik olarak benzerdir.

Bulgular: Gözlenen en sık otoimmün olay otoimmün hemolitik anemi (OIHA) iken onu immün trombositopeni (İTP) ve saf eritroid aplazi (PRCA) takip etmiştir. Otoimmün olay gözlenmiş hastaların tanı anında direkt antiglobulin testi pozitiflik oranı, otoimmün olay gözlenmemiş KLL hastalarına göre artmış olduğu

ABSTRACT

Objective: Our study was performed on 49 chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients followed in the outpatient clinic of the Istanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty Department of Hematology. We aimed to analyze the relationship between auto-immune phenomena and CLL.

Methods: Twenty-five CLL patients with and 24 CLL patients without autoimmune phenomenon were included. Thirty-two of them were male and 17 were female. No statistically significant difference in the median age at diagnosis (60 vs 64) and in the median follow-up time (59 months vs 71 months) was detected. The initial diagnostic parameters were similar.

Results: In our autoimmune phenomenon cohort, the most frequent autoimmune disease was autoimmune hemolytic anemia (AIHA) followed by immune thrombocytopenia (ITP) and pure red cell aplasia (PRCA). The direct antiglobulin positivity at the time of diagnosis was increased in the autoimmune phenomenon group (p=0.024). Additionally, the stage of CLL in patients of

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: muratozbalak@hotmail.com

Başvuru/Submitted: 14.07.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 07.09.2020 •

Son Revizyon/Last Revision Received: 14.12.2020 • **Kabul/Accepted:** 06.01.2021 • **Online Yayın/Published Online:** 19.03.2021



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

gözlenmiştir ($p=0,024$). Ayrıca otoimmün olay gözlenen hastaların tanı anında KLL hastalık evrelerinin daha ileri olduğu görülmüştür ($p=0,04$). Otoimmün olaylar kendi aralarında değerlendirildiğinde ise, sayı az olmasına karşın, PRCA'da çevresel kanda CD38 pozitif hücre oranının %30'un üstünde olma sıklığının arttığı gözlenmiştir ($p=0,008$).

Sonuç: Çalışmamızda KIR genlerinin otoimmün olaylarla ilişkisi incelendiğinde, otoimmünite gözlenmeyen gruba göre herhangi bir istatistiki fark tespit edilememiştir. Daha iyi teknik şartlarda yeni çalışmalar yapılmasında fayda vardır.

Anahtar Kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, Killer immunoglobuline like reseptör, otoimmünite, otoimmün hemolitik anemi, immün trombositopenik purpura, saf eritroid aplazi

the autoimmune phenomenon group was more advanced than the other group ($p=0.04$). Although the number of autoimmune phenomena was not high enough, the CD38 positive cell ratio over 30% in the peripheral blood was more frequent in PRCA group ($p=0.008$).

Conclusion: We could not determine a relationship between autoimmunity in CLL and KIR genotypes. We believe that a new study in a larger cohort with superior technical conditions should be planned to find accurate responses to our study.

Keywords: Chronic lymphocytic leukemia, Killer immunoglobuline like receptor, autoimmunity, autoimmune hemolytic anemia, immune thrombocytopenic purpura, pure erythroid aplasia

GİRİŞ

Kronik lenfositik lösemi (KLL), B hücrelerinden kaynaklanan, bir lenfoproliferatif neoplazidir. Tanı için çevresel kan sayımında en az 5000/ μ l B-lenfosit bulunması ve B hücre klonalitesinin akım sitometrisi ile teyit edilmesi gerekmektedir. Akım sitometrisinde KLL hücreleri hem T-hücre antijeni olan CD5, hem de B-hücre yüzey antijenleri olan CD19, CD20 ve CD23'ü eksprese ederler. CD20 ve CD79b seviyeleri, normal B lenfositlere oranla düşüktür (1). Tanı için gerekli ve yukarıda sayılan incelemeler dışında, sitogenetik testler (del17p, del11q gibi anomalileri göstermek için floresan in situ hibridizasyon (FISH)), lösemik hücrelerdeki mutasyon düzeyleri (Zeta-zincir ilişkili protein kinaz 70 (Zap70) veya CD38, immünoglobülin ağır zincir değişken bölgesi (IGVH) gibi), serum markerları (CD23, timidin kinaz, beta-2 mikroglobulin (B2M) gibi), özellikle eşlik eden sitopeni varlığında kemik iliği incelemesi gibi testler prognozu öngörebilmek ve tedaviyi şekillendirmek üzere istenmektedir (1, 2).

KLL'de otoimmün olaylar, diğer lösemilere göre daha sık görülmektedir. Hamblin'in 2006 yılında yayınlanan derleminde, geniş serilerde otoimmün hemolitik anemilerin KLL ile ilişkilendirilme oranının %14 olduğu belirtilmiş, bu oranın ikinci en sık ilişkilendirilen hastalık olan sistemik lupus eritematozusdaki (SLE) sıklığın iki katı olduğu vurgulanmıştır (3). Hodgson ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınlanan derleminde, son dönemlerde yayınlanan çalışmalarda otoimmün sitopenilerin sıklığının %4,3 ile %9,7 arasında değiştiği belirtilmektedir. En sık görülen komplikasyon otoimmün hemolitik anemi (OİHA) iken (%7), otoimmün nötropeni ve saf eritroid aplazi (PRCA) daha nadir görülen komplikasyonlardır. Otoimmün sitopeniler; ileri yaş, erkek cinsiyet, yüksek beyaz küre sayısı, kısa lenfosit ikilenme zamanı gibi klinik; beta 2 mikroglobulin, yüksek CD38 (>%30), yüksek Zap70, mutasyona uğramış IGVH genleri ve az riskli sitogenetik gibi biyolojik prognostik faktörler ile korelasyon göstermektedir (2, 4, 5). Otoimmün sitopenilerin varlığının evre belirlenmesinde herhangi bir katkısı yoktur. KLL'ye spesifik tedavi için tek başına gerekçe

oluşturmazlar ve otoimmün sitopeni gibi tedavi edilmeleri gerekir. Tedavilerinde kortikosteroidler, rituksimab, sitotoksik ajanlar, splenektomi, intravenöz immunoglobulin (IVIG), siklosporin, gibi seçenekler mevcuttur (3, 6).

Killer Immunoglobulin Like Reseptörleri (KIR) (CD158 olarak da bilinirler) NK hücrelerin ve bir grup T hücrelerin yüzeyinde eksprese olan bir transmembran glikoprotein ailesidir. Genleri 19q13.4 kromozomu üzerinde kodlanmıştır (7). KIR'lerin başlıca ligandı, hemen hemen tüm normal hücrelerde mevcut olan major histocompatibility complex (MHC) sınıf I (HLA-A, -B, veya -C) molekülleridir. Doğal öldürücü (NK) hücrelerin normal hücelere toleransı ise KIR, NKG2A/CD94 ve CD85j'yi içeren MHC-I bağlayıcı inhibitör reseptörler ile gelişir. NK hücreler, terchen MHC-I sınıfı moleküller baskılanmış, yani kendi vücuduna ait olamayan hücelere saldırırlar. KIR aracılıklı NK hücrelerin regülasyonu; viral enfeksiyon, kanser, hemotopoietik kök hücre transplantasyonu ve gebelik gibi durumlara vücudun yanıtında önemli rol üstlenir. Ayrıca NK hücrelerinin olgunlaşmasında da görevleri vardır (8, 9).

KIR genlerinin persistan/kronik ve tekrarlayan immün trombositopeni, latent otoimmün diabetes gibi otoimmün hastalıklar ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (10, 11). Altı aktivatör (*KIR2DS1*, *KIR2DS2*, *KIR2DS3*, *KIR2DS4*, *KIR2DS5*, *KIR3DS1*), 5 inhibitör (*KIR2DL1*, *KIR2DL2*, *KIR2DL3*, *KIR2DL5*, *KIR3DL1*), 1 hem aktivatör hem inhibitör (*KIR2DL4*) ve 2 psödogen (*KIR2DP1*, *KIR3DP1*) olmak üzere 16 KIR geni tanımlanmıştır (7).

KIR gen düzeylerinin immün sistem, otoimmün olaylar ve tümöre karşı immün cevap üzerinde etkisi olduğu literatürde gösterilmiştir (11, 12). Karabon ve arkadaşlarının çalışmasında *KIR2DS3* ve *KIR2DL5* genlerinin, sağlıklı insanlara göre KLL hastalarında daha az sıklıkta gözleendiği, inhibitör genlerin daha fazla olduğu, HLA-Bw4 pozitif hastalarda *KIR3DS1* varlığında progresyonsuz sağkalımın daha uzun olduğu bildirilmiştir (13). HLA-Bw4 allelinin, aynı zamanda NK hücrelerin aktivasyonunda ve dolayısıyla tümör lizisinde rol aldığı bilinmektedir. Junevik ve arkadaşları da, sitotoksik T hücrelerde artmış KIR (*KIR2DL1*,

KIR2DL2, *KIR3DL1*) ve *CD94* ekspresyonunun, bozulmuş anti-tümör immün cevap ile ilişkisini ispat etmiştir (14).

KIR genlerinin ve hücre yüzeyinde ekspresyonlarının, tümörün progresyonunda etkili immün mekanizmaların aydınlatılmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir. Literatürde, KLL hastalarında KIR gen düzeylerinin, otoimmün olaylar ile ilişkisini inceleyen bir çalışma mevcut değildir. Amacımız, bu çalışma ile otoimmün olay gözlenen KLL hastalarında, OİHA ile ilişkisi olduğu bilinen risk faktörlerinin ilişkisini araştırmak ve yine otoimmün olaylarının, KIR genotipleri ile ilişkisi hakkında literatüre yeni bir veri sunmaktır.

OLGULAR VE YÖNTEM

Olgular

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilip otoimmün olay gelişmiş 25 (12 OİHA, 4 İTP, 5 PRCA, 1 RA, 1 SLE, 1 Skleroderma, 1 Grave's hastalığı) ve bu olguların özelliklerine paralel, yine poliklinikte takip edilen, otoimmün olay gözlenmemiş 24 KLL tanılı olgu dahil edilmiştir. Hastaların tüm verilerine, poliklinik takip dosyalarından retrospektif olarak erişilmiştir. Alınan kan örneklerinde, sadece KIR genotiplenmesi yapılmıştır.

Direkt antiglobulin pozitifliği tek başına otoimmün olay tanısı için yeterli kabul edilmemiş, OİHA tanısı için serum ve kan hemoliz parametreleri de dikkate alınmıştır. Hastaların tanı sırasındaki evreleri tespit edilirken, eğer KLL ile eş zamanlı OİHA veya İTP tanısı da mevcut ise bu durum dikkatle değerlendirilmiştir. Evreleme (15, 16) diğer kriterler ile yapılmış ve evre bu otoimmün olaylara bağlı olarak bir üst basamağa taşınmamıştır.

Çalışmaya alındığında 18 veya 18 yaşından büyük olan, kan alınmasına izin veren dolayısıyla çalışmaya katılmak için onam formunu imzalayan, uluslararası KLL tanı kriterlerini dolduran hastalar dahil edilmiştir. Çalışma İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu (02 Nisan 2013 Karar No:A-20) tarafınca onaylanmıştır, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (Proje No: 32784) tarafınca desteklenmiştir.

Yöntem

Hastalardan EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden manüel DNA izolasyon yöntemi ile DNA elde edilmiştir. İnhibitör ve aktivatör KIR allellerinin (*2DL1*, *2DL2*, *2DL3*, *2DL4*, *2DL5A/2DL5B*, *2DS1*, *2DS2*, *2DS3*, *2DS4*, *2DS5*, *3DL1*, *3DL2*, *3DL3*, *3DS1*, *2DP1* ve *3DP1*) genotiplenmesi polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) Olerup SSP KIR Genotipleme kiti (LOT No: 78R) kullanılarak yapılmıştır (17).

İstatistiksel değerlendirme, STATA/SE 11,1 programı ile yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde chi kare (Fisher's exact test) kullanılmıştır.

BULGULAR

Demografik veriler ve hastaların tanı anındaki özellikleri

2003 ile 2014 yılları arasında İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı polikliniği'nde tanısını almış, 25 otoimmün olay gözlenen ve 24 otoimmün olay gözlenmemiş olan toplam 49 KLL hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların tüm verilerine, poliklinik takip dosyalarından retrospektif olarak erişilmiştir. Hastaların 32'si erkek, 17'si ise kadındır. İki grubun ortanca yaş, ortanca takip süresi, cinsiyet oranları, tanı anındaki serum parametreleri gibi kriterleri birbirine benzerdir. Hastaların demografik verileri ve iki grup arasındaki istatistiksel değerlendirme Tablo 1'de sunulmuştur.

Hastaların otoimmün olay geliştirme risklerinin değerlendirilmesi

Hastalarda gözlenen otoimmün olaylar Tablo 2'de sunulmuştur. Hashimoto tiroiditi saptanan iki hastada, mevcut patoloji sonrası birinde OİHA ve diğerinde İTP tespit edilmiştir. PRCA tanılı bir hastaya sarkoidoz, RA tanılı hastaya ise paraneoplastik pemphigus eşlik etmiştir.

Hastaların otoimmün olay geliştirme açısından risk faktörleri Tablo 3'de detaylı sunulmuştur. Otoimmün olay gözlenen hastalarda, tanı anında direkt antiglobulin pozitifliğinin daha sık gözlendiği ($p=0,024$) tespit edilmiştir. Ayrıca otoimmün olay gözlenen hastaların %32'si ileri evredeyken tanı almıştır; buna karşın otoimmün olay gözlenmeyen KLL hastalarındaki oran %8'dir ($p=0,04$). Tanı anındaki yaş, erkek cinsiyet, serum B2M düzeyi, çevresel kan CD38 düzeyi gibi parametreler birbiriyle benzerlik göstermektedir. Kemik iliği Zap70 pozitifliği de iki grup arasında karşılaştırıldığında, otoimmünite gözlenen grupta oran 5/11 iken otoimmünite gelişmeyen grupta 2/9'dur. Fark, istatistiksel olarak anlamlı değildir. Tüm hastalarda bu parametre verisinin elimizde olmayışı ve sayının az olması nedeniyle Zap70 değerlendirmesine şüpheyle yaklaşılmalıdır.

Ayrıca otoimmün olayları, risk faktörleri açısından kendi içinde değerlendirme Tablo 4'de sunulmaktadır. Otoimmünite risk faktörleri incelendiğinde, gruplar arasında belirgin fark, sadece çevresel kanda CD38 pozitif hücre oranında gözlenmiştir. Beş PRCA hastasının 4'ünün CD38 pozitif hücre oranı kaydı mevcuttur ve bunların üçünde çevresel kandaki CD38 pozitif hücre oranı, tanı anında %30'un üzerindedir. Diğer gruplarda ise bakılan tüm hastalarda oran, %30'un altındadır ($p=0,008$).

KIR genlerinin değerlendirilmesi

KIR genlerinin gruplara göre değerlendirilmesinde ve otoimmünite gruplarına göre karşılaştırılmasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (Tablo 5-6).

Tablo 1: Hastaların demografik verileri

		Otoimmün olay gözlenen KLL hastaları (n=25)	Otoimmün olay olmayan KLL hastaları (n=24)	p değeri
Yaş	Ortanca (aralık)	60 (45-73)	64 (39-77)	0,592
Takip süresi	Ortanca ay (aralık)	59 (7-126)	71 (5-148)	0,428
Cinsiyet	Erkek	17	15	0,686
	Kadın	8	9	
Rai evre	0	8	5	0,060
	I	3	9	
	II	5	8	
	III	4	0	
	IV	4	2	
Binet evre	A	10	11	0,156
	B	7	11	
	C	7	2	
Tanı anında	Lenfadenopati Var/Yok	18/7	17/7	0,928
	Hepatomegali Var/Yok	10/12	7/17	
	Splenomegali Var/Yok	14/8	8/16	
	LDH Yüksek/Normal	6/17	6/18	
	B2M Yüksek/Normal	17/4	16/5	
	Çevresel kan CD38 >%30 vs <%30	5/12	2/12	
	Çevresel kan CD23 <%40 vs >%40	5/15	3/14	
Del17p	Pozitif	2	3	0,117
	Negatif	21	7	

KLL: Kronik Lenfositik Lösemi, Del17p: Kromozom 17p delesyonu; LDH: Laktat Dehidrogenaz; B2M: Beta-2 mikroglobulin

Tablo 2: Hastalarda gözlenen otoimmün olaylar

	n
Otoimmün hemolitik anemi	12
İmmün trombositopeni	4
Saf eritroid aplazi	5
Romatoid artrit	1
Sistemik lupus eritematozus	1
Sarkoidoz	1
Skleroderma	1
Paraneoplastik pemphigus	1
Hashimato tiroiditi	2
Grave's hastalığı	1

TARTIŞMA

Kronik lenfositik lösemi ve otoimmünite

KLL'nin otoimmün olaylar ile ilişkisi 1960'lı yıllardan itibaren tanımlanmaya başlamıştır. Direkt antiglobulin testi pozitifliğinin, OİHA eşlik etsin veya etmesin, KLL hastalarında görülme sıklığı artmıştır. Bunun dışında PRCA ve İTP sıklığı da artmıştır. Literatürde immün sitopeni sıklığı %5 ile %38 arasında değişkenlik göstermektedir. En sık OİHA görülmeyle birlikte İTP, otoimmün nötropeni ve PRCA sıklığı daha

azdır. 1990'lardan itibaren, pürin analoglarının, özellikle fludarabinin, otoimmün sitopeniler ile ilişkili olabileceği endişesi uyanmıştır (18-20). Bu durumun, CD4+ T hücrelerinin, fludarabin ile uzamış baskılanmasının sonucu olabileceği düşünülmüştür. CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T hücrelerin (Treg) otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu ve bu hücrelere fludarabinin etkisinin yüksek olduğu gösterilmiştir (21). Mevcut kanıtlar ise, otoimmün sitopeni gelişiminde pürin analoglarının riskinin, diğer ajanlardan farklı olmadığına işaret etmektedir (22, 23). Literatürde KLL hastalarında otoimmün sitopeni gelişimi; ileri evre (24-26), ileri yaş (23, 26, 27), erkek cinsiyet (25, 27), yüksek lenfosit sayısı (27-29), kısalmış lenfosit ikilenme zamanı (26, 28) gibi klinik faktörler ve artmış B2M (23, 28), yüksek CD38 ekspresyon düzeyi (28), yüksek ZAP70 düzeyi (25, 29), mutasyona uğramamış IGVH genleri (25, 29), kötü prognozlu sitogenetik (25) gibi biyolojik faktörler ile ilişkilendirilmiştir. Zent ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınladıkları 1750 hastalık çalışmalarında, kemik iliği yetmezliğine bağlı sitopeniler kötü prognoz ile ilişkili olmalarına karşın otoimmün olaylarla ilişkili sitopenilerin prognoza bir etkisi olmadığı rapor edilmiştir (25).

Hastaların değerlendirilmesinde, otoimmünite risk faktörleri olarak literatürde bildirilmiş kriterler açısından fluda-

Tablo 3: Hastaların otoimmün olay geliştirme risk faktörlerinin değerlendirilmesi

		Otoimmün olay gözlenen KLL hastaları (n=25)	Otoimmün olay olmayan KLL hastaları (n=24)	p değeri
Alkilleyci ajan kullanımı	Var	11 (Otoimmün olay gelişimi öncesinde)	11	0,790
	Yok	14 (Otoimmün olay gelişimi öncesinde)	12	
Fludarabin kullanımı	Var	7 (Otoimmün olay gelişimi öncesinde)	4	0,382
	Yok	18 (Otoimmün olay gelişimi öncesinde)	19	
Erkek cinsiyet	Var	18	17	0,928
	Yok	7	7	
Yaş >65	Var	8	12	0,2
	Yok	17	12	
Tanı sırasında lenfosit >5000/ μ l	Var	23	20	0,156
	Yok	1	4	
Tanı sırasında yüksek B2M	Var	17	16	0,933
	Yok	5	5	
Tanı sırasında direkt antiglobulin	Pozitif	6	0	0,024
	Negatif	14	14	
Tanı sırasında ileri evre hastalık	Var	8	2	0,04
	Yok	17	22	
Zap70	Pozitif	5	2	0,279
	Negatif	6	7	
Çevresel kanda CD38 pozitif hücre oranı	>%30	5	2	0,316
	<%30	12	12	

KLL: Kronik Lenfositik Lösemi; B2M: Beta-2 mikroglobulin; Zap70: Zeta-zincir ilişkili protein kinaz 70

rabin kullanımı, alkilleyci ilaç kullanımı, erkek hasta sayısı, 65 yaş üzeri hasta sayısı, tanı anındaki lenfosit sayısı, çevresel kan CD38, kemik iliği ZAP70, serum B2M seviyelerinde otoimmün olay gözlenen ve gözlenmeyen grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. ZAP70 verisi tüm hastalarda olmadığı için, bu açıdan objektif bir değerlendirme yapmak mümkün olamamıştır. Akım sitometri analizinde rutin ZAP70 bakılmaması, bu durumun ana nedenidir. Otoimmün olay gözlenen KLL hastaları arasında da en sık OİHA gözlenmiştir (n=12), onu İTP (n=4) ve PRCA (n=5) takip etmiştir. Ancak tanı anında direkt antiglobulin test pozitifliği, otoimmün olay gözlenen grupta daha fazla olarak tespit edilmiştir (Tablo 3; p=0,024).

Hastaların tanı sırasındaki hastalık evrelerini incelendiğinde, otoimmün olay gözlenen hastalarda ileri evrede tanı konmuş hasta sayısı daha fazladır (Tablo 1; p=0,04). Ayrıca otoimmün hastalık gözlenmiş grupta, tanı esnasında splenomegalisi olan hasta oranı daha fazla olsa dahi (%64 vs %33) bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 1; p=0,07). Daha yakından incelendiğinde, bu oran OİHA hastalarında %40 ve PRCA hastalarında %50 iken, tüm İTP olgularının dördünün de tanı sırasında splenomegalisi ol-

duğu gözlenmektedir. KLL hastalarında otoimmünitenin, poliklonal antikorlar tarafından indüklendiği düşünülmektedir. İleri evre, dalağı lösemik hücreler ile infiltre KLL hastalarında OİHA'nin daha sık olduğu bildirilmiştir (27). KLL hastalarında lösemik hücrelerin antijen sunma özelliği bozulmuş olsa dahi, Rh antijeni sunma özellikleri sürmektedir (30). KLL hücrelerinin hasarlanmış eritrositlere yoğun maruziyetinin, artmış OİHA sıklığının nedeni olabileceği bildirilmiştir (31). Bu bağlamda dalakta da CD40 ligand ekspresine eden T lenfositlerin bulunması KLL hücrelerinin aktive olmasını ve antijen sunmasını sağlamaktadır (32). Ayrıca immün ortamda KLL hücrelerinin T hücreleri ile etkileşiminin de otoimmünite gelişmesinde payı olduğu düşünülmektedir. KLL'de T hücrelerin inhibitör sitokinler salgılaması, hücre iskeleti oluşumunda kusur ve vezikül transportasyonu gibi, doğal bağışıklığın bozulmasına neden olacak değişimler bildirilmiştir (4).

KIR genlerinin ve ligandları ile ilgili KLL hastalarında yapılmış çalışmalar

KLL olgularında KIR genleri veya ilişkili yüzey antijenleri ile ilgili az sayıdaki çalışmadan birisi, Karabon ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Çalışma 197 KLL hastası ve

Tablo 4: Farklı otoimmün olaylarda risk faktörlerinin değerlendirilmesi

		Otoimmün hemolitik anemi (n=12)	İmmün trombositopeni (n=4)	Saf eritroid aplazi (n=5)	p değeri
Otoimmün olay gelişimi öncesinde Fludarabin kullanımı	Var	3	0	3	0,129
	Yok	9	4	2	
Otoimmün olay gelişimi öncesinde alkilleyici ajan kullanımı	Var	5	1	4	0,213
	Yok	7	3	1	
KLL ile eş zamanlı tanı alması	Var	3	2	0	0,214
	Yok	9	2	5	
Erkek cinsiyet	Var	10	3	2	0,194
	Yok	2	1	3	
Yaş >65	Var	4	1	2	0,894
	Yok	8	3	3	
Tanı anı lenfo >6000/ μ l	Var	0	0	0	1
	Yok	12	4	4	
Tanı anı yüksek B2M	Var	7	4	3	0,195
	Yok	4	0	0	
Tanı anı direct antiglobulin	Pozitif	4	2	0	0,259
	Negatif	6	2	4	
Tanı anı ileri evre hastalık	Var	2	3	0	0,022
	Yok	10	1	5	
Zap70	Pozitif	3	1	1	0,638
	Negatif	3	1	0	
Çevresel kan CD38 düzeyi	>%30	0	0	3	0,008
	<%30	8	2	1	

KLL: Kronik Lenfositik Lösemi; B2M: Beta-2 mikroglobulin; Zap70: Zeta-zincir ilişkili protein kinaz 70

200 sağlıklı kontrol grubu örneğinde gerçekleştirilmiştir. KIR gen ekspresyonunda, KLL hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. İstatistiki olarak anlamlı olmamakla beraber, KLL hastalarında *KIR2DS3* ve *KIR2DL5* gen düzeylerinin, sağlıklı kontrol grubuna göre daha az tespit edildiği bildirilmiştir (sırası ile %26,9 vs %35,5 p=0,06 ve %46,2 vs %55,5 p=0,06). Kadın KLL hastalarında *KIR2DS3* düzeyinin anlamlı ölçüde düşük olduğu belirtilmiştir (%22,4 vs %36,1 p=0,05) (13). Bizim çalışmamızda ise *KIR2DS3* pozitiflik oranı %77'dir (24/31). *KIR2DS3* pozitifliği incelendiğinde ise bu oran, kadın hastalarda 9/10 iken erkek hastalarda 15/21'dir. Ancak teknik problem nedeniyle tüm hastalarda genotip sonuçlarının elde edilememiş olması nedeniyle, bu konuda kesin bir yorumda bulunulması mümkün değildir.

Junevik ve arkadaşları, 49 KLL hastasının çevresel kanlarını akış sitometrisine tabi tutarak CD3+/CD8+ T hücrelerde CD94/NKG2 ve KIR genleri ile kodlanan CD158a, CD158b ve CD158e/NKB1 moleküllerinin ekspresyonunu analiz etmişlerdir. CD158b ve CD158e ekspresyonunun Binet C hastalarda, Binet A hastalara (sırasıyla p=0,0076 ve 0,0018) ve sağlıklı kontrollere (sı-

rasıyla p=0,0061 ve 0,0015) göre daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Yine Binet C hastalarda CD8+ hücreler, Binet A hastalardakine göre daha yüksek oranda CD158a eksprese etmektedir (p=0,019). Binet A hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında ise anlamlı fark bulunamamıştır. İnhibitör KIR genleri tarafınca kodlanan bu yüzey anijenlerinin Binet C hastalarda daha yüksek oranda eksprese edilmesi, inhibitör KIR genlerinin KLL patogeneğinde, immün yanıtın bozulmasında rol oynadığı düşünülmüştür (14). Hasta grubumuzu incelediğimizde, literatürle ilişkili olabileceğini düşünerek Binet evreleme ile inhibitör gen pozitifliği arasındaki ilişkiyi inceledik. Ancak evre grupları arasında herhangi bir fark gözlemleyemedik.

Son dönemde bruton tirozin kinaz inhibitörü, bcl-2 inhibitörü gibi tedavilere yanıtızlık oluşması durumunda başvurulan tedavi yöntemi allogeneik kök hücre naklidir (33). Graft versus leukemia etkisinin önemli olduğu bu olgularda donör seçiminde KIR genotiplerinin önemi incelenmiş ancak tedavi etkinliğine bir katkısı ispatlanamamıştır (34).

Tablo 5: Hastalarda KIR genlerinin değerlendirilmesi

KIR genleri		Otoimmün olay gözlenen KLL hastaları (n=25)	Otoimmün olay olmayan KLL hastaları (n=24)	p değeri
KIR2DL1	Pozitif	23	21	0,301
	Negatif	1	0	
KIR2DL2	Pozitif	17	16	0,373
	Negatif	3	1	
KIR2DL3	Pozitif	16	8	0,484
	Negatif	1	0	
KIR2DL4	Pozitif	25	24	1
	Negatif	0	0	
KIR2DL5A	Pozitif	2	1	0,212
	Negatif	4	0	
KIR2DL5B	Pozitif	2	1	0,255
	Negatif	11	1	
KIR2DS1	Pozitif	19	18	0,336
	Negatif	1	0	
KIR2DS2	Pozitif	16	13	0,841
	Negatif	3	2	
KIR2DS3	Pozitif	14	10	0,955
	Negatif	4	3	
KIR2DS4	Pozitif	23	21	1
	Negatif	0	0	
KIR2DS5	Pozitif	12	8	1
	Negatif	6	4	
KIR3DL1	Pozitif	22	23	1
	Negatif	0	0	
KIR3DL2	Pozitif	24	21	1
	Negatif	0	0	
KIR3DL3	Pozitif	22	24	1
	Negatif	0	0	
KIR3DS1	Pozitif	12	11	0,133
	Negatif	8	2	
KIR2DP1	Pozitif	24	22	0,302
	Negatif	0	1	
KIR3DP1	Pozitif	25	23	1
	Negatif	0	0	

KLL: Kronik Lenfositik Lösemi; KIR: Killer Immunoglobuline Like Receptor

Killer Immunoglobulin like Receptor genlerinin otoimmünite ile ilişkisi

KIR'lerin otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Bu hastalıklara örnek olarak psöriatik artrit (35), otoimmün diabetes (11), tip 2 diabetes (36), SLE ve skleroderma (37), primer Sjögren sendromu (38), ankilozan spondilit (39), multipl skleroz (40), romatoid artrit (12), paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (41), paraneoplastik pemphigus (42) verilebilir. Bu çalışmadaki amaç, KLL, otoimmün olayların sık gözlemlendiği bir hastalık olduğundan, KLL tanısı olup otoimmün hastalık gözlenmiş olgularda bir genetik farklılık olup olmadığını araştırmaktır.

Hastalar incelendiğinde, otoimmün hastalık görülen ve görülmeyen KLL grupları arasında, genotiplerde anlamlı bir fark bulunmadı.

Nourse ve arkadaşları tarafından 102 persistan, kronik veya nüks eden erişkin İTP hastasının kanları incelenmiş ve 105 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. İTP grubunda *KIR2DS2+ / KIR2DL2+* genotipin, *KIR2DS2+ / KIR2DL2-* ve *KIR2DS2- / KIR2DL2-* genotipe göre daha fazla eksprese olduğu gösterilmiştir (OR 2,51, p=0,002). Bu genotipin, T-hücre aracılıklı trombosit toksisitesini veya NK hücre toksisitesini tetikleyebileceği yorumu yapılmıştır (10). Seymour ve arkadaşlarının 83 hastalık

Tablo 6: Otoimmün olay gözlenen hastalarda KIR genlerinin değerlendirilmesi

KIR genleri		Otoimmün hemolitik anemi (n=12)	İmmün trombositopeni (n=4)	Saf eritroid aplazi (n=5)	P değeri
KIR2DL1	Pozitif	11	4	4	1
	Negatif	0	0	0	
KIR2DL2	Pozitif	8	3	4	0,546
	Negatif	1	1	0	
KIR2DL3	Pozitif	8	2	4	0,7
	Negatif	1	0	0	
KIR2DL4	Pozitif	12	4	5	1
	Negatif	0	0	0	
KIR2DL5A	Pozitif	1	0	0	0,513
	Negatif	1	1	1	
KIR2DL5B	Pozitif	0	1	1	0,206
	Negatif	6	2	1	
KIR2DS1	Pozitif	8	4	4	0,624
	Negatif	1	0	0	
KIR2DS2	Pozitif	8	2	4	0,274
	Negatif	0	1	1	
KIR2DS3	Pozitif	9	2	3	0,433
	Negatif	1	1	0	
KIR2DS4	Pozitif	12	4	3	1
	Negatif	0	0	0	
KIR2DS5	Pozitif	4	3	3	0,894
	Negatif	2	1	2	
KIR3DL1	Pozitif	11	4	3	1
	Negatif	0	0	0	
KIR3DL2	Pozitif	12	3	5	1
	Negatif	0	0	0	
KIR3DL3	Pozitif	11	3	4	1
	Negatif	0	0	0	
KIR3DS1	Pozitif	5	2	3	0,942
	Negatif	4	1	2	
KIR2DP1	Pozitif	12	4	5	1
	Negatif	0	0	0	
KIR3DP1	Pozitif	12	4	5	1
	Negatif	0	0	0	

KIR: Killer Immunoglobuline Like Receptor

İTP olgu grubunda gerçekleştirdikleri çalışma sonucunda ise *KIR2DS5* genotipinin koruyucu etkisi gösterilmiştir (OR: 0,16 p<0,001) (43). Bu çalışmada ITP saptanmış olan KLL olguları incelendiğinde, literatürdeki veri ile uyumlu olarak 2 hastanın *KIR2DS2+ /KIR2DL2+* genotipinde, bir hastanın *KIR2DS2- /KIR2DL2-* genotipinde olduğu tespit edildi. Kalan bir ITP hastası ise *KIR2DL2+* idi ancak *KIR2DS2* gen durumunu, teknik aksaklık nedeniyle belirlenemedi.

Çalışmamızda KIR genlerinin otoimmün olaylarla ilişkisi incelendiğinde, otoimmünite gözlenmeyen gruba göre herhangi bir istatistiksel fark tespit edilememiştir. PCR yöntemi

ile çalışılan hasta kanlarının sonuçlarında, teknik problem nedeniyle değerlendirilememiş genler mevcuttur. Kanların ve kitlerin saklama koşullarına, çalışma sürecinde dikkat edilmiştir. Bazı kanlarda DNA ayrıştırmanın gecikme ile yapıldığı tespit edilmiş ve buna bağlı sonuçlarda kimi uyumsuzluklar olabileceği düşünülmüştür. Genlerin negatif olduğu hasta sayısı oldukça azdır. Bu nedenle çalışmamızın sonuçları dikkatli değerlendirilmelidir. Ayrıca bir diğer önemli nokta, takipteki otoimmün KLL hastalarına ulaşabilmiş olmamıza bağlı olarak hasta sayımızın az olmasıdır. Bu durum da karşılaştırmalı sonuçlarımızın anlamlı çıkmasında rol oynamış olabilir. Daha iyi teknik şartlarda yeni çalışmalar yapılmasında fayda vardır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih:02.04.2013, Sayı:A-20).

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- M.Ö., T.S.; Veri Toplama-M.Ö., I.E., S.B., T.E., A.S., A.E.E., E.P.Ö., C.A.; Veri Analizi/Yorumlama- S.E., A.Ç., A.N.B., M.Ö.; Yazı Taslağı- M.Ö., T.S.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- M.Ö., I.E.Ö., S.B., T.E., A.S., A.E.E., E.P.Ö., C.A., Ş.Ö., Z.B., Y.A., S.E., A.Ç., A.N.B., T.S.; Son Onay ve Sorumluluk- M.Ö., I.E.Ö., S.B., T.E., A.S., A.E.E., E.P.Ö., C.A., Ş.Ö., Z.B., Y.A., S.E., A.Ç., A.N.B., T.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında desteklenmiştir (Proje No: 32784).

Ethics Committee Approval: This study was approved from the Istanbul University Cerrahpaşa Faculty of Medicine Ethics Committee (Date:02.04.2013, No:A-20).

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- M.Ö., T.S.; Data Acquisition- G M.Ö., I.E., S.B., T.E., A.S., A.E.E., E.P.Ö., C.A.; Data Analysis/Interpretation- S.E., A.Ç., A.N.B., M.Ö.; Drafting Manuscript- M.Ö., T.S.; Critical Revision of Manuscript- M.Ö., I.E.Ö., S.B., T.E., A.S., A.E.E., E.P.Ö., C.A., Ş.Ö., Z.B., Y.A., S.E., A.Ç., A.N.B., T.S.; Final Approval and Accountability- G M.Ö., I.E.Ö., S.B., T.E., A.S., A.E.E., E.P.Ö., C.A., Ş.Ö., Z.B., Y.A., S.E., A.Ç., A.N.B., T.S.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: This study was supported by Istanbul University Scientific Research Projects (Proje No: 32784).

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111(12):5446-56. [CrossRef]
2. Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, Thomas PW, Stevenson FK, et al. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. *Blood* 2002;99(3):1023-9. [CrossRef]
3. Hamblin TJ. Autoimmune complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 2006;33(2):230-9. [CrossRef]
4. Hodgson K, Ferrer G, Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. *Haematologica* 2011;96(5):752-61. [CrossRef]
5. Ghia P, Guida G, Stella S, Gottardi D, Geuna M, Strola G, et al. The pattern of CD38 expression defines a distinct subset of chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients at risk of disease progression. *Blood* 2003;101(4):1262-9. [CrossRef]
6. Hodgson K, Ferrer G, Pereira A, Moreno C, Montserrat E. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia: diagnosis and treatment. *Br J Haematol* 2011;154(1):14-22. [CrossRef]
7. Akpınar S. Kronik Lenfositik Lösemide KIR gen polimorfizmi [Yandal Uzmanlık Tezi]. Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2013.
8. Campbell KS, Purdy AK. Structure/function of human killer cell immunoglobulin-like receptors: lessons from polymorphisms, evolution, crystal structures and mutations. *Immunology* 2011;132(3):315-25. [CrossRef]
9. Purdy AK, Campbell KS. Natural killer cells and cancer: regulation by the killer cell Ig-like receptors (KIR). *Cancer Biol Ther* 2009;8(23):2211-20. [CrossRef]
10. Nourse JP, Lea R, Crooks P, Wright G, Tran H, Catalano J, et al. The KIR2DS2/DL2 genotype is associated with adult persistent/chronic and relapsed immune thrombocytopenia independently of FCGR3a-158 polymorphisms. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23(1):45-50. [CrossRef]
11. Shastri A, Sedimbi SK, Rajalingam R, Rumba I, Kanungo A, Sanjeevi CB. Different KIRs confer susceptibility and protection to adults with latent autoimmune diabetes in Latvian and Asian Indian populations. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1150:133-8. [CrossRef]
12. Salim PH, Jobim M, Jobim LF, Xavier RM. Autoimmune rheumatic diseases and their association with killer immunoglobulin-like receptor genes. *Rev Bras Reumatol* 2011;51(4):351-6, 62-4. doi: S0482-50042011000400007
13. Karabon L, Jedynek A, Giebel S, Wolowicz D, Kielbinski M, Woszczyk D, et al. KIR/HLA gene combinations influence susceptibility to B-cell chronic lymphocytic leukemia and the clinical course of disease. *Tissue Antigens* 2011;78(2):129-38. [CrossRef]
14. Junevik K, Werlenius O, Hasselblom S, Jacobsson S, Nilsson-Ehle H, Andersson PO. The expression of NK cell inhibitory receptors on cytotoxic T cells in B-cell chronic lymphocytic leukaemia (B-CLL). *Ann Hematol* 2007;86(2):89-94. [CrossRef]
15. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46(2):219-34. [CrossRef]
16. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48(1):198-206. [CrossRef]
17. Olerup. KIR genotyping [11.07.2015]. Available from: http://www.olerup-ssp.com/productfiles/interpretation_tables/KIR%20Genotyping%202013%2078R%20R01.pdf.
18. Bastion Y, Coiffier B, Dumontet C, Espinouse D, Bryon PA. Severe autoimmune hemolytic anemia in two patients treated with fludarabine for chronic lymphocytic leukemia. *Ann Oncol* 1992;3(2):171-2. [CrossRef]

19. Tosti S, Caruso R, D'Adamo F, Picardi A, Ali Ege M, Girelli G, et al. Severe autoimmune hemolytic anemia in a patient with chronic lymphocytic leukemia responsive to fludarabine-based treatment. *Ann Hematol* 1992;65(5):238-9. [\[CrossRef\]](#)
20. Myint H, Copplestone JA, Orchard J, Craig V, Curtis D, Prentice AG, et al. Fludarabine-related autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1995;91(2):341-4. [\[CrossRef\]](#)
21. Wing K, Sakaguchi S. Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity. *Nat Immunol* 2010;11(1):7-13. [\[CrossRef\]](#)
22. Borthakur G, O'Brien S, Wierda WG, Thomas DA, Cortes JE, Giles FJ, et al. Immune anaemias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab--incidence and predictors. *Br J Haematol* 2007;136(6):800-5. [\[CrossRef\]](#)
23. Dearden C, Wade R, Else M, Richards S, Milligan D, Hamblin T, 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(4):1820-6. [\[CrossRef\]](#)
24. Hamblin TJ, Oscier DG, Young BJ. Autoimmunity in chronic lymphocytic leukaemia. *J Clin Pathol* 1986;39(7):713-6. [\[CrossRef\]](#)
25. Zent CS, Ding W, Schwager SM, Reinalda MS, Hoyer JD, Jelinek DF, et al. The prognostic significance of cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. *Br J Haematol* 2008;141(5):615-21. [\[CrossRef\]](#)
26. Barcellini W, Capalbo S, Agostinelli RM, Mauro FR, Ambrosetti A, Calori R, et al. Relationship between autoimmune phenomena and disease stage and therapy in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2006;91(12):1689-92.
27. Mauro FR, Foa R, Cerretti R, Giannarelli D, Coluzzi S, Mandelli F, et al. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features. *Blood* 2000;95(9):2786-92. [\[CrossRef\]](#)
28. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, Elena M, Filella X, Pereira A, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood* 2010;116(23):4771-6. [\[CrossRef\]](#)
29. Visco C, Ruggeri M, Laura Evangelista M, Stasi R, Zanotti R, Giaretta I, et al. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;111(3):1110-6. [\[CrossRef\]](#)
30. 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(5):2007-15. [\[CrossRef\]](#)
31. Galletti J, Canones C, Morande P, Borge M, Oppezio P, Geffner J, et al. Chronic lymphocytic leukemia cells bind and present the erythrocyte protein band 3: possible role as initiators of autoimmune hemolytic anemia. *J Immunol* 2008;181(5):3674-83. [\[CrossRef\]](#)
32. von Bergwelt-Baildon M, Maecker B, Schultze J, Gribben JG. CD40 activation: potential for specific immunotherapy in B-CLL. *Ann Oncol* 2004;15(6):853-7. [\[CrossRef\]](#)
33. Dreger P, Ghia P, Schetelig J, van Gelder M, Kimby E, Michallet M, et al. High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. *Blood* 2018;132(9):892-902. [\[CrossRef\]](#)
34. Bachanova V, Weisdorf DJ, Wang T, Marsh SGE, Cereb N, Haagensohn MD, et al. Donor Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor Genotype Does Not Improve Graft-versus-Leukemia Responses in Chronic Lymphocytic Leukemia after Unrelated Donor Transplant: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(5):949-54. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.763. [\[CrossRef\]](#)
35. Williams F, Meenagh A, Sleator C, Cook D, Fernandez-Vina M, Bowcock AM, et al. Activating killer cell immunoglobulin-like receptor gene KIR2DS1 is associated with psoriatic arthritis. *Hum Immunol* 2005;66(7):836-41. [\[CrossRef\]](#)
36. Romero V, Zuniga J, Azocar J, Clavijo OP, Terreros D, Kidwai H, et al. Genetic interactions of KIR and G1M immunoglobulin allotypes differ in obese from non-obese individuals with type 2 diabetes. *Mol Immunol* 2008;45(14):3857-62. [\[CrossRef\]](#)
37. Pellett F, Siannis F, Vukin I, Lee P, Urowitz MB, Gladman DD. KIRs and autoimmune disease: studies in systemic lupus erythematosus and scleroderma. *Tissue Antigens* 2007;69 Suppl 1:106-8. [\[CrossRef\]](#)
38. Lowe DP, Cook MA, Bowman SJ, Briggs DC. Association of killer cell immunoglobulin-like receptors with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(4):359-62. [\[CrossRef\]](#)
39. Jiao YL, Zhang BC, You L, Li JF, Zhang J, Ma CY, et al. Polymorphisms of KIR gene and HLA-C alleles: possible association with susceptibility to HLA-B27-positive patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Immunol* 2010;30(6):840-4. [\[CrossRef\]](#)
40. Fusco C, Guerini FR, Nocera G, Ventrella G, Caputo D, Valentino MA, et al. KIRs and their HLA ligands in remitting-relapsing multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2010;229(1-2):232-7. [\[CrossRef\]](#)
41. Cosentini E, Gargiulo L, Bruno P, Lastraioli S, Risitano A, Camerlingo R, et al. Killer immunoglobulin-like receptors (KIR) and their HLA-ligands in Italian paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) patients. *Tissue Antigens* 2012;80(4):322-7. [\[CrossRef\]](#)
42. Taintor AR, Leiferman KM, Hashimoto T, Ishii N, Zone JJ, Hull CM. A novel case of IgA paraneoplastic pemphigus associated with chronic lymphocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(5 Suppl):S73-6. [\[CrossRef\]](#)
43. Seymour LA, Nourse JP, Crooks P, Wockner L, Bird R, Tran H, et al. The presence of KIR2DS5 confers protection against adult immune thrombocytopenia. *Tissue Antigens* 2014;83(3):154-60. [\[CrossRef\]](#)