

Acuut tumorlysisyndroom geïnduceerd door dexamethason bij een patiënt met chronische lymfatische leukemie

Acute tumor lysis syndrome induced by dexamethasone in a patient with chronic lymphocytic leukemia

B. Tomlow¹, R.A.M. Tavenier² en H. Visser³

Samenvatting

Het acute tumorlysisyndroom (TLS) is beschreven bij verschillende hematologische maligniteiten. Het komt met name voor bij maligniteiten met een hoge potentie voor acute celdood. Hiertoe behoren agressieve (non-hodgkin)lymfomen en acute leukemie. TLS kan worden geïnduceerd door het starten van cytotoxische therapie of de toediening van hoge dosis corticosteroiden. We rapporteren een casus van een 42-jarige man met chronische lymfatische leukemie (CLL) die zich presenteerde met een auto-immuuntrombocytopenie en anemie. Na het starten van hoge dosis corticosteroiden ontstond een acuut tumorlysisyndroom. Dit is slechts zelden beschreven bij patiënten met CLL, met name niet als gevolg van behandeling met alleen corticosteroiden. Artsen moeten zich ervan bewust zijn dat deze behandeling een potentieel levensbedreigende complicatie kan veroorzaken.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2014;11:73-8)

Summary

TLS has been described in several different hematological malignancies. It occurs primarily in malignancies with a high potential for acute cell death, such as aggressive non-Hodgkin's lymphoma and acute lymphoblastic leukemia. In most patients the TLS is induced by the administration of cytotoxic therapy or high dose corticosteroids. We report a case of a 42 year-old patient with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who presented with an autoimmune thrombocytopenia and anemia treated with high dose corticosteroids and who, following this treatment, developed an acute tumor lysis syndrome. Only a few similar cases have been reported in the literature. Even though TLS is only rarely induced by treatment with corticosteroids alone, clinicians should be aware that this treatment may produce a potentially life-threatening complication.

Inleiding

Het acute tumorlysisyndroom (TLS) is een vaak beschreven en klinisch goed erkend ziektebeeld dat zich kenmerkt door snelle ontwikkeling van hyperkaliëmie, hyperuricemie, hyperfosfatemie, lactaatacidose en acuut nierfalen.¹⁻⁴ Het wordt meestal beschreven bij patiënten met een (hematologische) maligniteit als onderliggende ziekte. De meest voorkomende maligniteiten geassocieerd met dit syndroom zijn matig gedifferentieerde lymfomen,

zoals een burkitt-lymfoom en non-hodgkinlymfoom. Bij grote abdominale solide tumoren, zoals het burkitt-lymfoom, is er veel kans op stuwings van de nieren. Tevens komt het TLS vaak voor bij leukemieën, zoals acute lymfatische leukemie (ALL) en een acute myeloïde leukemie (AML). Andere maligniteiten, zoals neuroblastoom en melanoom, zijn ook geassocieerd met TLS, maar zijn minder vaak beschreven.

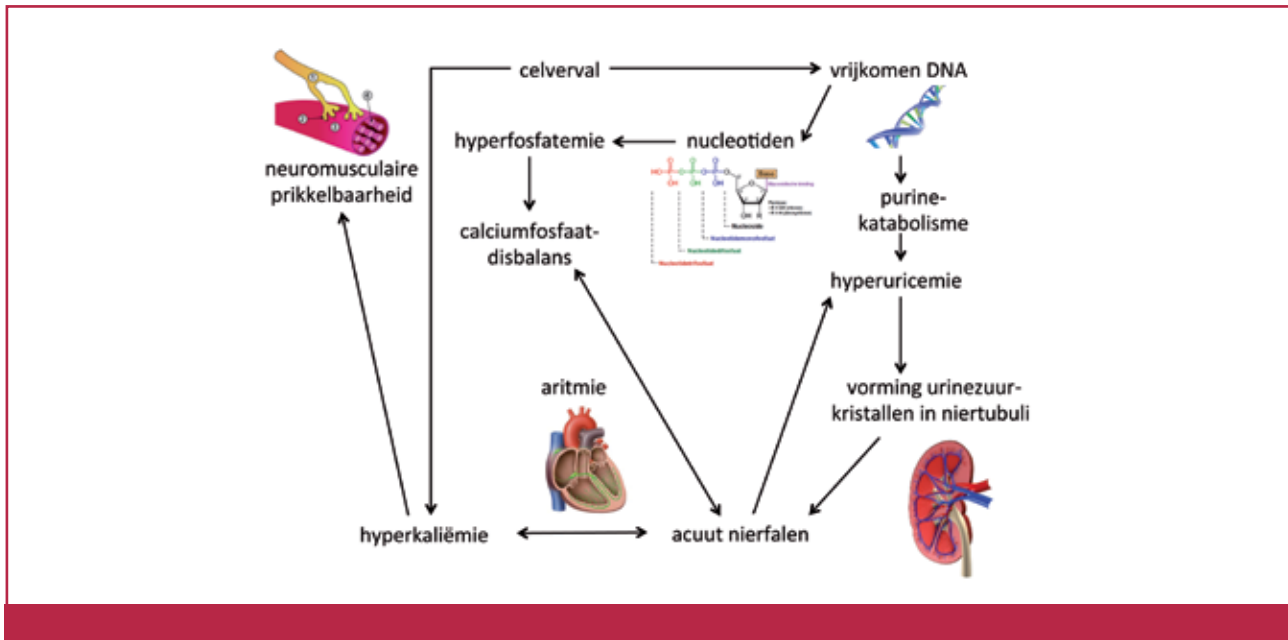
Dit syndroom wordt bijna altijd geïnduceerd door cyto-

¹aios longziekten, ²oudste coassistent Interne geneeskunde, ³internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Medisch Centrum Alkmaar. Correspondentie graag richten aan dhr. drs. B. Tomlow, aios longziekten, afdeling Interne Geneeskunde, Medisch Centrum Alkmaar, Postbus 501, 1800 AM Alkmaar, tel.: 072 548 44 44, pieper 5745, e-mailadres: b.tomlow@mca.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: chronische lymfatische leukemie, corticosteroiden, dexamethason, tumorlysisyndroom (TLS)

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, corticosteroids, dexamethasone, tumor lysis syndrome (TLS)



Figuur 1. De systemische effecten van cellulaire lysis en de resulterende vicieuze cirkel leidend tot nierinsufficiëntie.

statica, maar is ook enkele malen beschreven bij patiënten behandeld met hoge dosis corticosteroiden.^{5,6} Deze behandeling kan leiden tot acute celdood van de tumorcellen en veroorzaakt dan het snel vrijkomen van diverse intracellulaire stoffen die het metabole systeem ernstig kunnen verstoren. Het meest voorkomende resultaat van deze metabole verstoring zijn hyperuricemie, hyperkaliëmie, hyperfosfatemie, hypocalciëmie en, in ernstige vorm, uraatnephropathie.^{4,7-9} Als gevolg van de lysis van de prolifererende cellen vindt er tevens een metabole verschuiving plaats. Hierdoor komen ook diverse stoffen vrij in de circulatie, zoals xanthine (wat niet afdoende is omgezet in urinezuur), fosfaat, kalium en cytokinen (zie *Figuur 1*). Dit resulteert in een biochemische verandering.⁹ Het neerslaan van calciumfosfaat door de hyperfosfatemie veroorzaakt hypocalciëmie.⁸ Daarnaast veroorzaakt het neerslaan van deze calciumfosfaatkristallen in de niertubuli acuut nierfalen. Door de hyperuricosurie zal er tevens een acute urinezuurnephropathie optreden, die ook acuut nierfalen kan veroorzaken. Ook kan er lactaatacidose optreden. N.B.: 2 andere frequent voorkomende ziektebeelden geassocieerd met een verhoogd urinezuur, jicht en nefrolithiasis (calciumoxalaatstenen), horen niet bij het TLS.

Risicofactoren voor TLS zijn onder andere een hoge groeifractie van de tumor, grote tumorbulk, verhoogd lactaatdehydrogenase en een reeds bekende nierinsufficiëntie.⁷ De therapie is gericht op het voorkomen van hyperuricemie en een normale tot hoog-normale diuresis met het oog op behoud van een goede nierfunctie. Indien

er bij een patiënt een hoog risico op TLS aanwezig is, dient ter profylaxe te worden gestart met hyperhydratie en allopurinol. Hyperkaliëmie (> 7 mmol/l) kan leiden tot vertraagde depolarisatie van het hart met een verbreed QRS-complex wat kan resulteren in ventrikelfibrilleren of asystolie en moet dan ook krachtig worden behandeld. We beschrijven een casus van een acuut TLS veroorzaakt door behandeling met hoge dosis corticosteroiden bij een patiënt met chronische lymfatische leukemie (CLL).

Beschrijving

Een 42-jarige Kaukasische, mannelijke patiënt kwam op onze spoedeisende hulp met sinds 2 dagen bestaande algehele malaise, duizeligheid, epistaxis, macroscopische hematurie, melena, subfebriele temperatuur en anemie. Daarbij had de patiënt sinds enkele maanden voelbare lymfeklieren in de halsregio. Poliklinisch werd reeds een echogeleide controle van de lymfeklieren met cytologie uitgevoerd. Deze werd elders verricht en het pathologisch onderzoek liet geen afwijkingen zien. De patiënt was niet bekend met andere onderliggende ziekten en gebruikte geen medicijnen.

Bij het lichamelijk onderzoek zagen wij een matig zieke patiënt met een uitgesproken bleekheid. De bloeddruk was 145/87 mmHg. De perifere pols was 109 slagen per minuut. De temperatuur was 37,1 °C. De rest van het lichamelijk onderzoek toonde enkele vergrote lymfeklieren in de halsregio en verschillende hematomen en petechiën op beide armen en benen. Tevens had de patiënt een splenomegalie en hepatomegalie.

Tabel 1. Rai-stadia van chronische lymfatische leukemie.

			mediane overleving (jaren)
laag risico	stadium 0	lymfocytose	>15
intermediar risico	stadium 1	lymfocytose en vergrote klieren	9
	stadium 2	lymfocytose en vergrote lever of milt	5
hoog risico	stadium 3	lymfocytose met anemie (Hb <6,8 mmol/l)	2
	stadium 4	lymfocytose met anemie en trombocytopenie (<100 x 10 ⁹ /l)	2

Een echo en MRI van het abdomen toonden verschillende vergrote mesenteriale lymfeklieren (vooral een groot conglomeraat in het midden van de buik van 18 x 11 x 3,5 cm). Laboratoriumonderzoek bij opname toonde een hemoglobinegehalte van 6,5 mmol/l (normaal 8,5-11 mmol/l), leukocyten $52,4 \times 10^9/l$ (normaal 4,0-10,0 x $10^9/l$) met in de differentiatie $36,7 \times 10^9/l$ lymfocyten, $2,62 \times 10^9/l$ blasten en trombocyten van $5 \times 10^9/l$ (normaal 150-400 x $10^9/l$). Creatinine van 102 $\mu\text{mol/l}$ (normaal 60-110 $\mu\text{mol/l}$), met een creatinineklaring van 96 ml/min (normaal >60 ml/min), ureum 7,1 mmol/l (normaal 2,0-8,0 mmol/l), kalium 4,8 mmol/l (normaal 3,4-4,9 mmol/l), calcium 2,29 mmol/l (normaal 2,1-2,5 mmol/l), lactaatdehydrogenase (LDH) 258 U/l (normaal 0-248 U/l) en haptoglobine 2,1 g/l (normaal 0,8-2,0 g/l). De verdere leverintegraal inclusief bilirubine was niet afwijkend. Wegens verdenking op een auto-immuuntrombopenie werd behandeling gestart met prednisolon 90 mg per dag, die na 1 dag werd omgezet naar dexamethason 40 mg per dag.¹⁰ Immunofenotypering van het perifere bloed toonde een CD38-positieve monoklonale B-celpopulatie passend bij een B-CLL, waarop het beleid werd gecontinueerd. Drie dagen na de start van de therapie met corticosteroiden had de patiënt een anurie en toonde het laboratoriumonderzoek een creatinine van 572 mmol/l, ureum 16,9 mmol/l, urinezuur 2,54 mmol/l, kalium 7,2 mmol/l (met electrocardiografisch hoge spitse T-toppen passend bij een hyperkaliëmie), fosfaat 8,9 mmol/l, calcium 1,68 mmol/l en LDH van 613 U/l. Het hemoglobine (Hb) was inmiddels 4,1 mmol/l en de trombocyten bleven tussen $1 \times 10^9/l$ en $5 \times 10^9/l$. Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een uraatkristal-geïnduceerde nefropathie als gevolg van het TLS, een snel progressieve glomerulonefritis, danwel obstructie door een tumor. Echografie van de nieren toonde een gering aangezet verzamelsysteem beiderzijds. Bij MRI-onderzoek van het abdomen werd zeer uitge-

breide mesenteriale lymfadenopathie gezien en een hydronefrose links meer dan rechts met diffuse wandverdickening van het verzamelsysteem. Zowel echografisch als met MRI werd geen aantoonbaar obstruerend moment gevonden. Het beenmergonderzoek toonde een beeld passend bij CLL met een volumepercentage van 60-70%, zonder Richterse transformatie. De immunofenotypering toonde een monoklonale B-celpopulatie die positief was voor smIg-Lambda (zwakke expressie), smIg-Mu (zwak), CD5 (zwak), CD19 (zwak), CD20, CD23 (heterogene expressie: 19% slechts positief), CD25 (zwak), CD38 (heterogeen) en FMC7 (heterogeen), maar negatief voor CD10, CD11c, CD22 en CD103. De FISH toonde in 7% van de onderzochte cellen een interstitiële deletie in 13q14, een afwijking die over het algemeen is geassocieerd met een gunstige prognose. De behandeling voor de persisterende trombopenie werd, op dag 4, aangepast naar nanogam 1 gram/kg eenmaal daags gedurende 2 dagen. De persisterende anemie werd behandeld met meerdere bloedtransfusies. Bij de hoge verdenking op TLS (Cairo-Bishop graad 3) werd, op dag 5, gestart met allopurinol eenmaal daags 300 mg.¹¹ De hyperkaliëmie werd (herhaaldelijk) behandeld met resonium, calciumgluconaat en insuline in combinatie met een glucose-infuus, uiteindelijk met goed effect. Tevens werd de patiënt behandeld met niervervangende therapie met behulp van intermitterende hemodialyse ter bestrijding van complicaties samengaand met de aanwezige anurie met bijpassende nierinsufficiëntie en elektrolytstoornissen. De volgende dagen was er geen verbetering van de laboratoriumbevindingen. Een eenmalige gift van rituximab werd op dag 7 na opname gegeven. Om een nieuwe inductie van het reeds eerder opgetreden TLS te voorkomen, werd de behandeling met allopurinol gestaakt en werd er eenmalig rasburicase 16 mg gegeven tijdens de behandeling met rituximab. Acht dagen na opname verdwenen de trombopenie en

Tabel 2. Binet-stadia van chronische lymfatische leukemie.

		mediane overleving (jaren)
stadium A	geen anemie, geen trombocytopenie en minder dan 3 vergrote lymfoïde gebieden	12
stadium B	geen anemie, geen trombocytopenie en 3 of meer vergrote lymfoïde gebieden	5
stadium C	anemie (Hb <6 mmol/l) en/of trombocytopenie <100 x 10 ⁹ /l	2

de leukocytose. Het laboratoriumonderzoek toonde een Hb-gehalte van 5,6 mmol/l (na herhaaldelijke transfusie met gefiltreerde erythrocyten), leukocyten $18 \times 10^9/l$, trombocyten $87 \times 10^9/l$, creatinine 218 $\mu\text{mol/l}$ en kalium van 4,2 mmol/l. De klinische conditie van de patiënt ging vooruit en de eigen diurese verbeterde, waarna de intermitterende hemodialyse kon worden gestopt. De dexamethason werd vervangen door prednisolon. Poliklinisch kon in 6 maanden de dosis worden afgebouwd. De patiënt is sindsdien in complete remissie met een Hb van 8,7 mmol/l, leukocyten $8,4 \times 10^9/l$ met 46% lymfocyten en trombocyten van $278 \times 10^9/l$.

Discussie

De pathofysiologie van CLL is tot op heden onduidelijk. CLL lijkt niet geassocieerd met blootstelling aan radiatie, virussen of chemicaliën, noch met aandoeningen die een gestoorde afweer tot gevolg hebben. Wel lijken er erfelijke factoren in het spel te zijn. CLL komt namelijk vooral voor bij Kaukasiërs en in de westerse landen met een naar leeftijd gecorrigeerde incidentie van 3,5 per 100.000 per jaar (Verenigde Staten, 1996-2000) en een prevalentie van 46.000 individuen in de Europese Unie. Het komt meer voor bij mannen dan bij vrouwen met een mediane leeftijd van 72 jaar.¹²

Ook komt CLL bij bepaalde families voor, waarbij de ziekte bij opeenvolgende generaties op steeds jongere leeftijd tot uiting komt. Bij CLL wordt de toename van maligne cellen niet zozeer veroorzaakt door verhoogde celdelingsactiviteit, maar juist door verstoring van de apoptose.¹³ De prognose van patiënten met CLL varieert. Behandeling is geassocieerd met het stadium van de ziekte beschreven door zowel Rai et al. (zie *Tabel 1*, pagina 75) en Binet et al. (zie *Tabel 2*).^{14,15}

Bij CLL-patiënten uit de laagrisicogroep (Rai-stadium 0/Binet A) is de overweging om pas met behandeling te starten indien er klinisch progressie van ziekte lijkt te zijn. Aangezien de mediane overleving bij patiënten met

een Binet-stadium B/C korter is dan 5 jaar, is het echter wel zeer belangrijk om het stadium goed te monitoren en bij een verder gevorderd stadium te starten met behandeling.^{13,16} Biochemische markers die een indicatie geven voor de te verwachten prognose zijn de absolute lymfocytenwaarde en de lymfocytenverdubbelingstijd (richtlijn minder of meer dan 1 jaar).^{17,18} Een atypische lymfocytenmorfologie en diffuse infiltratie van het beenmerg zijn ook geassocieerd met een slechtere prognose. Bij bovenstaande patiënt wordt de indeling in zowel Rai- als Binet-stadia bemoeilijkt door het feit dat de trombopenie een auto-immuun fenomeen leek te zijn. De anemie leek niet door hemolyse te worden veroorzaakt (normaal bilirubine/haptoglobine en marginaal verhoogd LDH bij opname), maar door bloedverlies (macroscopische hematurie, epistaxis en melena). Dit in aanmerking genomen zou de beschreven patiënt voldoen aan Rai-stadium 1 en Binet-stadium B. Een CLL heeft veelal een immuunfenotypering die positief is voor IgM, IgD, CD5, CD23, CD19, CD20 (zwak), CD22 (zwak), CD79a, CD43, CD11c (zwak) en negatief is voor CD10, cycline D1 en FMC7 (zwakke expressie is mogelijk). Indien CD38 positief is, betreft dit meestal gevallen waarbij de genen van de Ig-variabele regio niet gemuteerd zijn, wat weer samen gaat met een minder gunstige prognose. Dit wordt derhalve wel als surrogaatmarker voor mutatie gebruikt.

Aangezien beenmergverdringing door CLL in de differentiaaldiagnose hoort, startten wij aanvankelijk met non-myelosuppressieve behandelingen van zowel de ITP als de CLL, met onder andere steroïden en rituximab. Bij de behandeling van een ITP moet onderscheid worden gemaakt tussen de acute vorm, waarbij een patiënt voor het eerst aan ITP lijdt, en de chronische vorm waarbij de verschillende therapieën op verschillende punten aangrijpen. Indien een auto-immuuncytopenie optreedt bij patiënten met een CLL, dient deze op dezelfde wijze te worden behandeld als wanneer het een idiopathische

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het tumorlyssyndroom (TLS) kan ook bij laaggradige hematologische maligniteiten optreden, zelfs indien alleen corticosteroiden worden toegediend. De symptomen die gepaard gaan met TLS weerspiegelen grotendeels de geassocieerde metabole afwijkingen. Derhalve moet een patiënt altijd instructies krijgen dat indien er (toename van) misselijkheid, braken, diarree, anorexie, lethargie, hematurie, hartfalen, epileptische aanvallen, spierkrampen, tetanie of syncope optreden, zij contact moeten opnemen met hun behandelend arts. Tevens kan een acute urinezuur- of calciumfosfaatafzetting flankpijn of bewegingsdrang veroorzaken.
2. Wanneer het TLS is opgetreden, heeft rasburicase de voorkeur boven allopurinol, omdat rasburicase ook het bestaande urinezuur omzet in het onschadelijke metaboliet allantoïne.
3. Bij anurie moet men aan het TLS denken als oorzaak hiervan, echter een postrenale obstructie moet men ook uitsluiten.

cytopenie betreft. Prednison wordt meestal gegeven als eerstelijns therapie met de standaarddosis van 1 mg/kg lichaamsgewicht per dag gedurende 4-12 weken. Hogere doses corticosteroiden zijn ook beschreven. Splenectomie, die nog steeds een standaard tweedelijnsbehandeling van volwassenen met idiopathische AIHA en ITP betreft, moet ook worden overwogen bij CLL-geassocieerde AIHA en ITP. De splenectomie wordt echter steeds vaker verlaten ten voordele van trombopoëtin (TPO)-mimetica zoals romiplostim en eltrombopag. De mogelijke werkzaamheid bij CLL-geassocieerde ITP is onlangs gemeld en wordt momenteel verder onderzocht. Vincristine, cyclofosfamide, cyclosporine A en intraveneuze immuunglobulinen zijn ook in kleine series en case reports aangehaald. Behandeling met monoklonale antilichamen rituximab (gericht tegen CD20-antigeen) en alemtuzumab (gericht tegen CD52-antigeen) zijn meer recent ook naar voren gekomen als mogelijke curatieve behandeling van CLL-geassocieerde auto-immuuncytopenieën.¹⁹

Het acute TLS is een goed beschreven klinische entiteit, maar wordt meestal veroorzaakt door cytostatische chemotherapie.²⁰ Het TLS is maar zelden gemeld bij patiënten met een laaggradige lymfoproliferatieve aandoening, maar nog minder bij patiënten met CLL. Hierbij moet men wel een differentiatie maken tussen spontane TLS en acute TLS. Spontane TLS is ook geassocieerd met acuut nierfalen door urinezuurnefropathie voor toedienen van chemotherapie. Het belangrijkste verschil is het feit dat spontane TLS niet is geassocieerd met hyperfosfatemie. Mogelijk komt dit door de hoge 'cell turnover rate', die leidt tot verhoogde concentratie van urinezuur dat de tumor vervolgens hergebruikt voor nieuwe tumorcelgroei. Bij acute TLS, na chemo-

therapie, worden deze tumorcellen vernietigd, waarbij ook geen nieuwe tumorcellen ontstaan.

Bij onze patiënt resulteerde behandeling met uitsluitend corticosteroiden in het TLS. De casus van Coutinho et al. en Vasiban et al. zijn de enige in de literatuur, waarbij het TLS bij een patiënt met CLL ontstond na het geven van hoge doses corticosteroiden.^{5,6} Onze patiënt is het derde case report en voldeed aan alle TLS-criteria. Derhalve moet men in een dergelijke situatie, bij het starten van hoge dosis corticosteroiden, overwegen uraatprofy-laxe te geven door hyperhydratie en allopurinoltoedie-ning, waarbij allopurinol de omzetting van xanthine en hypoxanthine in urinezuur remt. Indien het TLS echter al is opgetreden zonder dat er voorzorgsmaatregelen zijn getroffen, kan de patiënt beter worden behandeld met rasburicase in plaats van allopurinol, omdat rasburicase het aanwezige urinezuur omzet naar het onschadelijk metaboliet allantoïne, dat een wateroplosbare stof is die gemakkelijker door de nieren wordt uitgescheiden. N.B.: Indien de patiënt lijdt aan een glucose-6-fosfaat-dehydrogenase-deficiëntie en andere cellulaire aandoeningen waarvan bekend is dat daardoor hemolytische anemie wordt veroorzaakt, is rasburicase gecontra-indiceerd.

Conclusie

In het algemeen wordt het TLS veroorzaakt door de behandeling met cytostatica. In zeldzame gevallen kan het TLS echter ook worden veroorzaakt door de behandeling met alleen corticosteroiden. Risicofactoren voor het TLS zijn een hoge groeifractie van de tumor, een grote tumorbulk, een verhoogd lactaatdehydrogenase en een pre-existente nierinsufficiëntie. De profylaxe bestaat uit het voorkomen van hyperuricemie door uraatprofy-laxe en is mede gericht op het behoud of de verbetering van de

nierfunctie door een normaal tot hoog-normale diurese. Indien deze eigen diurese niet kan worden behouden, is er indicatie voor niervervangende therapie met continue veno-veneuze hemodiafiltratie (CVVH) of intermitterende hemodialyse. Daarnaast is het erg belangrijk om de elektrolyten streng te controleren, aangezien met name hyperkaliëmie een levensbedreigende situatie kan veroorzaken. Indien er hyperkaliëmie met ECG-afwijkingen bestaat, moet men zich tevens goed bewust zijn van de fosfaatwaarden. In deze situatie is calciumsuppletie geïndiceerd om zo de drempelpotentiaal te verlagen ter behandeling van de aanwezige ritmeproblemen. Indien er op dit moment reeds hyperfosfatemie aanwezig is, kan er bij toediening van calciumgluconaat juist een toename zijn van calciumfosfaatneerslag in de niertubuli en daarmee kan een verdere achteruitgang van de nierfunctie worden bewerkstelligd. Vanwege de potentieel gevaarlijke gevolgen van het TLS is het erg belangrijk om de mogelijkheid op het ontstaan van het TLS en de complicaties die hiermee gepaard gaan te onderschrijven.

Referenties

- Marcus SL, Einzig AI. Acute tumor lysis syndrome: prevention and management. Handbook of hematologic and oncologic emergencies. New York: Plenum Publishing, 1987, 9-16.
- Tsokos GC, Balow JE, Spiegel RJ, et al. Renal and metabolic complications of undifferentiated and lymphoblastic lymphomas. *Medicine* 1981;60:218-29.
- Chanimov M, Koren-Michowitz M, Cohen ML, et al. Tumor lysis syndrome induced by dexamethasone. *Anesthesiology* 2006;105:633-4.
- Hsu HH, Huang CC. Acute spontaneous tumor lysis in anaplastic large T-cell lymphoma presenting with hyperuricemic acute renal failure. *Int J Hematol* 2004;79:48-51.
- Coutinho AK, De O Santos M, Pinczowski H, et al. Tumor lysis syndrome in a case of chronic lymphatic leukemia induced by high-dose corticosteroids. *Am J Hematol* 1997;54:85-6.
- Vaisban E, Zaina A, Braester A, et al. Acute tumor lysis syndrome induced by high-dose corticosteroids in a patient with chronic lymphatic leukemia. *Ann Hematol* 2001;80:314-5.
- Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med* 2011;364:1844-54.
- Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000;27:322-44.
- Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127:3-11.
- Cheng Y, Wong RS, Soo YO, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* 2003;349:831-6.
- Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127:3-11.
- Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, et al. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Cancer Care* 2004;13:279-87.
- Montserrat E, Rozman C. Chronic lymphocytic leukemia: present status. *Annals Oncol* 1995;6:219-35.
- Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219-34.
- Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48:198-206.
- Boelens J, Lust S, Vanhoecke B, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Anti-cancer Res* 2009;29:605-16.
- Galton D. The pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia. *Can Med Ass J* 1966;94:1005-10.
- Rozman C, Montserrat E, Feliu E, et al. Prognosis of chronic lymphocytic leukaemia: a multivariate survival analysis of 150 cases. *Blood* 1982;59:1001-5.
- D'Arena G, Guariglia R, La Rocca F, et al. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:730131.
- Dann EJ, Gillis S, Pollack A, et al. Tumor lysis syndrome following treatment with 2-chlorodeoxyadenosine for refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1993;329:1547-8.

Ontvangen 31 december 2012, geaccepteerd 20 augustus 2013.