

면역慈悲소판급소자색분병 환자에서 리툭시맙 투여 후 발생한 독성표피고사용해

¹전남대학교 의과대학 내과학교실, ²화순전남대학교병원 조혈계질환 유전체 연구센터

배수영¹ · 김여경¹ · 윤주영¹ · 이성지¹ · 김대은¹ · 유성윤¹ · 홍승덕¹ · 조대호¹
황준일¹ · 배우균¹ · 심현정¹ · 안재숙¹ · 양덕환¹ · 조상희¹ · 이제중¹ · 정익주¹ · 김형준^{1,2}

Toxic Epidermal Necrolysis after Rituximab Therapy for Immune Thrombocytopenic Purpura

Soo-Young Bae, M.D.¹, Yeo-Kyeoung Kim, M.D.¹, Joo-Young Yoon, M.D.¹, Sung-Ji Lee, M.D.¹,
Dae Eun Kim, M.D.¹, Sung Yoon Rew, M.D.¹, Seung Dok Hong, M.D.¹, Dae-Ho Jo, M.D.¹,
Joon-Il Hwang, M.D.¹, Woo-Kyun Bae, M.D.¹, Hyun-Jeong Shim, M.D.¹, Jae-Sook Ahn, M.D.¹,
Deok-Hwan Yang, M.D.¹, Sang-Hee Cho, M.D.¹, Je-Jung Lee, M.D.¹,
Ik-Joo Chung, M.D.¹ and Hyeoung-Joon Kim, M.D.^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju,

²Genome Research Center for Hematopoietic Diseases, Chonnam National University Hwasun Hospital, Hwasun, Korea

Rituximab is a chimeric monoclonal antibody that specifically targets the CD20 molecule on the B cell surface. Although rituximab was originally introduced for the treatment of lymphoid neoplasms such as non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL), it is now emerging as an effective and relatively safe therapeutic option for the patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). We report here on a case of life-threatening toxic epidermal necrolysis (TEN) that was related with the use of rituximab in a patient with refractory ITP. The patient developed extensive erythematous papules and bullous lesions on his whole body associated with fever and visual disturbance during the second cycle of rituximab. The rituximab was discontinued and high dose intravenous immunoglobulin and steroid were administrated. Four weeks later, he fully recovered without any sequelae. A review of the literature reveals this to be the first reported case of TEN associated with rituximab injection in Korea. (*Korean J Hematol* 2009;44:108-112.)

Key Words: Immune thrombocytopenic purpura, Rituximab, Toxic epidermal necrolysis

서 론

리툭시맙(rituximab)은 CD20 항원에 대한 단클론 항체로 종양 치료에 주로 사용되는 표적치료제이다. 리툭시맙의 작용 기전은 아직 전부 밝혀지지 않았으나, 보체 매개성 세포독성(complement-mediated cytotoxicity), 항체 매개성 세포독성(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) 및 세포사멸(apoptosis)에 관여하는 것으로 추정되고 있다.¹⁾ 리툭시맙은 지연형(indolent) 림프종 뿐만 아니라 국내 악성림프종 중 가장 많은 것으로 알려져 있으며 공격형(aggressive) 비호지킨림프종의 하나인 광범위B형대세포림프종(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 환자에서 기존 항암화

Correspondence to : Yeo-Kyeoung Kim, M.D., Ph.D.
Department of Hematology-Oncology Clinics, Chonnam National University Hwasun Hospital
160, Ilshim-ri, Hwasun-eup, Hwasun-gun 519-809, Korea
Tel: +82-61-379-7639, Fax: +82-61-379-7628
E-mail: yeokim@chonnam.ac.kr

접수 : 2009년 4월 19일, 수정 : 2009년 5월 20일

승인 : 2009년 5월 23일

교신저자 : 김여경, 전남 화순군 화순읍 일심리 160번지

⑨ 519-809, 화순전남대학교병원 혈액종양내과

Tel: 061-379-7639, Fax: 061-379-7628

E-mail: yeokim@chonnam.ac.kr

학요법과 병용한 경우 치료 효과가 높은 것으로 알려져 널리 사용되고 있다.²⁾ 그 외에 전신홍반루프스, 류마티스관절염 및 자가면역용혈빈혈과 같은 자가면역 질환에서도 효과가 있는 것으로 보고되었으며, 최근에는 기존 치료 후 재발성 혹은 불응성 면역혈소판감소자색반병 환자(immune thrombocytopenic purpura, ITP) 역시 리툭시맙을 사용하여 좋은 치료 효과를 보이는 것으로 보고되어 점차 그 사용이 증가되고 있는 약제이다.³⁾ 리툭시맙 치료에 의한 부작용으로는 약제 주입과 관련되어 발생하는 일시적인 발열, 오심, 두통 및 경미한 피부 발진 등의 주입 관련 부작용들로 대부분 적절한 전처치료 예방할 수 있으며 저절로 소실된다. 리툭시맙 투여 후 주입 관련시 일시적으로 발생할 수 있는 일시적인 발진 외에 심각한 피부 이상 반응이 나타나는 경우는 매우 드문 것으로 알려져 있으며, 특히 독성표피괴사용해(toxic epidermal necrolysis, TEN)는 국외 동물 실험에서 2예⁴⁾ 및 인간에서 1예⁵⁾가 보고되었고, 국내에서는 본 약제와 관련된 심각한 피부의 이상 반응은 보고되지 않은 상태이다. 저자들은 스테로이드 불응성 ITP 환자에서 리툭시맙 투여 후 발생한 TEN 1예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

18세 남자 환자로 리툭시맙 투여 7개월 전 명이 자주 들어 시행한 타 병원 검사상 심한 혈소판감소증을 보여 내원하였다. 말초혈액혈구검사상 $5,000/\mu\text{l}$ 외에 다른 이상 소견은 없었으며, 항바이러스 항체, 항핵항체, 항 dsDNA 항체 및 항 smooth muscle 항체 등은 음성을 보였고 항혈소판항체가 양성을 보였다. 갑상선기능검사상 정상 소견을 보였으며 신체 검사상 말초 림프절 비대나 간비종대는 관찰되지 않았다. 고용량 텍사메타존(40mg/일)을 4일간 투여한 후 추적한 혈액검사상 혈소판치는 $12,000/\mu\text{l}$ 으로 반응을 보이지 않았다. 다른 질환을 배제하기 위해 시행한 골수천자 및 생검상 골수세포충실도는 좌우 각각 60% 및 50%로 유지되었으며 거핵세포 수는 증가한 상태였고 조혈모세포들의 형태 및 세포유전학 검사상 이상 소견은 발견되지 않았다. 이후 경구 스테로이드(1mg/kg/일) 투약을 유지하였으나 혈소판치가 $20,000/\mu\text{l}$ 미만으로 낮은 상태로 유지되어 스테로이드에 불응한 상태로 판단되었고, 저연령이므로 다른 2차 약제들을 투여하기 전 비장질제술을 권유하였으나 환자 및 보호자가 약물 치료

를 원하였으므로 이에 리툭시맙 투여를 계획하였다.

환자의 체표면적은 1.8m^2 이었으며 리툭시맙은 $375\text{ mg}/\text{m}^2$ 의 용량으로 일주일마다 1회 투여하도록 하였다. 리툭시맙 투여 시 주입 관련 이상 반응이 있을 수 있으므로, 매회 투여 전 전처치료서 아세트아미노펜과 항히스타민제를 투여하였다. 첫 회 투여 시 초기 주입 속도는 $50\text{mg}/\text{hr}$, 이후 30분 간격으로 $50\text{mg}/\text{hr}$ 씩 서서히 증량하면서 주입 관련 이상 반응 여부를 관찰하였다. 1차 투여 시 특별한 주입 관련 이상 반응은 관찰되지 않았으며 외래 추적 관찰 시에도 추가적인 이상 반응은 관찰되지 않았다. 일주일 후 2차 투약을 위해 내원하였으며, 하루 전부터 시작된 경미한 전신 쇠약감을 보여 입원 후 이틀간 관찰하였으나 발열 및 발진 등은 보이지 않았고 C 반응성 단백을 포함한 일반적인 혈액검사 및 흉부 방사선 검사 등에서 정상 소견을 보였으므로, 1차와 동일한 용량의 리툭시맙을 전처치료서 서서히 정주하였다. 주입을 시작한 지 30분 후 환자는 안통이 통반된 눈부심(photophobia), 호흡 곤란 및 인후통 등의 이상 증상을 보여 즉시 약물 투여를 중단하였으나 증상이 호전되지 않았으며, 20시간 경과 후 37.8°C 이상의 발열이, 24시간 이후부터는 입술, 구강 점막 및 손, 발바닥 등에 수포와 미란이 발생하였다. 이러한 병변들은 시간이 감에 따라 사지 및 체간 등으로 진행하였으며 전신에 소양감을 동반한 홍반성 반들이 증가하였고 중심부에 수포를 포함하는 표적상 병변들이 전신에 산재되는 양상을 보였다(Fig. 1). 이후 2~3일에 걸쳐 점막 및 전신의 피부에 박리 증상과 함께 노출 부위의 출혈과 구강 및 외음부 점막의 궤양 등이 나타났다. 눈부심 증상과 함께 눈이 따가워서 뜨지 못하는 등의 지속적인 안통을 호소하여 시행한 안과 검진상 안검 주변의 각화(keratinization)와 결막 충혈이 보였으나 각막은 선명하였다.

증상 발생 시 생체 징후는 $120/80\text{mmHg}$, 맥박수 분당 88회, 호흡수 분당 20회, 체온은 37.2°C 였으며, 검사실 소견 상 혈액 검사상 총 백혈구 $11,400/\mu\text{l}$, 혈색소 $14.9\text{mg}/\text{dL}$, 혈소판 $10,000/\mu\text{l}$, 생화학 검사에서 신기능 및 혈청 전해질 치는 정상을 보였으며, aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT)는 정상이었으나, lactate dehydrogenase (LDH)가 $627\text{IU}/\text{L}$ (참고치 $218\sim372\text{IU}/\text{L}$)로 경한 증가를 보였다. C 반응성 단백 및 ESR은 정상이었으며, 항핵항체, 항 dsDNA 항체, B형 및 C형 간염 바이러스 항체, 항 HIV 항체 및 coxsackie virus, enterovirus 및 mycoplasma 항체 검사상 모두 음성을 보였고, 발열 시 시행한 혈액 및 소

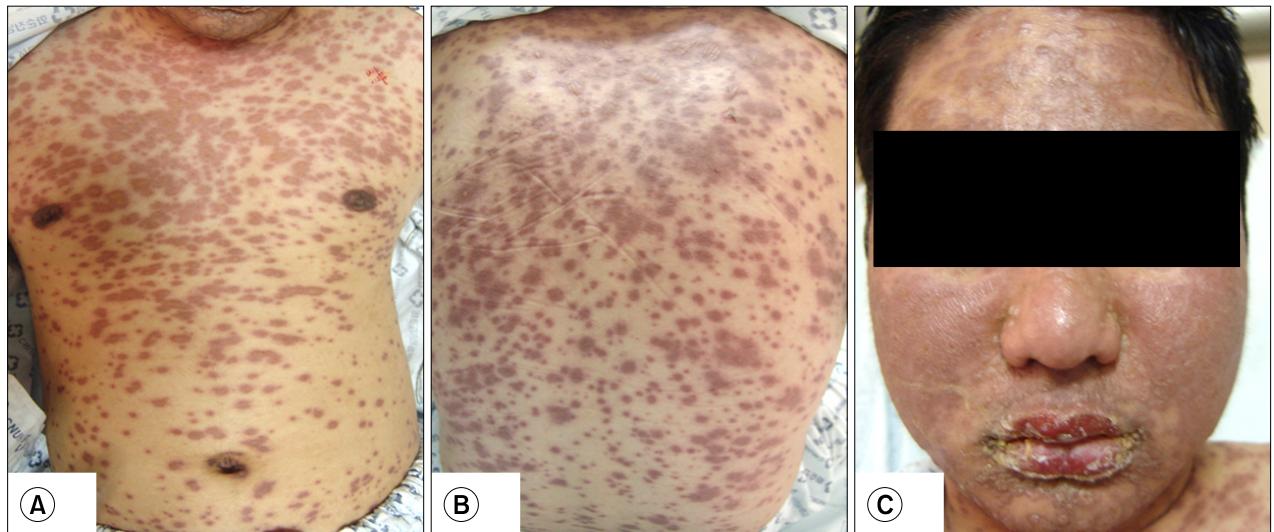


Fig. 1. (A, B) Widespread dusky-red colored confluent patches, blisters and detached epidermis on the chest and back. (C) Erythematous patches and bullae on the face along with the desquamation and crusting around lips.

변 배양 검사 역시 음성을 보였다. 흉부 방사선 검사상 폐실질 침윤 등 이상 소견은 관찰되지 않았다. 체간에서 시행한 피부 병리 조직학적 검사에서 각질화 수포 형성 및 세포 괴사를 관찰 할 수 있었다.

환자는 증상 발생 전 Stevens-Johnson 증후군(Stevens-Johnson syndrome, SJS) 혹은 TEN과 관련되어 있다고 알려진 약물은 복용하지 않았으며, ITP로 중등도 용량(0.5mg/kg)의 경구 스테로이드를 투여하고 있었으나 과거 수개월의 스테로이드 투여 기간 동안 특별한 피부 이상 반응은 없는 상태였다. 또한 질환의 경과를 고려하였을 때 1차 리툭시맙을 투여한 일주일 후부터 경한 전신 쇠약감이 발생하였고, 2차 리툭시맙 투여를 시작한 직후 피부 홍반, 발열, 결막염 및 인후염 등의 전구 증상이 발생하였며 이후 입술, 구강 점막, 손, 발바닥 등에 수포와 미란이 발생하였으므로, 리툭시맙에 의해 SJS가 발생한 것으로 생각되었다. 이후 수일간의 경과 관찰 동안 피부 및 점막 증상이 점차 진행하였으며, 전체 체표면적의 80% 이상에서 수포 형성 및 피부 박리 등의 증상을 보여 SJS로부터 TEN으로 진행된 것으로 진단하였다.

환자는 면역글로불린 정주 $0.4\text{g/kg}/\text{일}$ 및 methylprednisolone $1\text{mg/kg}/\text{일}$ 을 각각 8일간 투여하였으며 methylprednisolone은 9일째부터 서서히 감량하여 경구로 전환하였다. 또한 국소 치료로 멸균 드레싱과 mupirocin 외용제를 이용하여 2차 감염 및 수분 손실을 줄이도록 하였다. 1주일간 상기 요법을 시행한 후 전신 피부 및 점막으로 진행하던 수포 등은 더 이상 진행하지

않았으며, 2~3주 째에는 가피가 형성된 다음 탈락되었고, 4주 후에는 피부의 재상피화가 완료되면서 흉터가 남지 않고 치유되었으며 안구 병변 역시 모두 호전되었다.

말초 혈액의 혈소판감소증은 정주 면역글로불린과 스테로이드 사용 이후 약 1개월 가량 부분 반응을 보였다가 급격한 감소를 보여 비장 절제술을 시행하였으며 이후 2개월 가량 경구 스테로이드를 저용량 유지하였다가 완전 반응을 보여 투약을 중단하고 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

TEN은 급성으로 발생하는 중증 수포성 질환으로, 전신 피부 표피와 점막의 광범위한 괴사를 특징으로 한다. 피부의 발진은 표적 모양의 홍반성 구진 수포 및 물집 등의 형태로 나타나고 점차 병변들이 융합되어 표피의 탈락을 일으킨다. 대개 TEN 발생 수일 전 전신 쇠약, 발열, 두통, 결막염, 인후염 및 소양증 등의 전구 증상이 있은 후 피부의 이상 반응이 일어나는 것으로 알려져 있다. 결막염, 구강, 성기 등의 점막 병변이 동반되며, 안 병변은 각막염, 홍채염 및 안구 천공 등을 일으킬 수 있다. 또한 간염, 신장염, 소화기계 출혈, 폐렴, 관절염, 관절통, 발열 및 근육통 등의 합병증이 나타나기도 한다. 대개 전신 표피의 피부 박리가 10% 미만인 가벼운 형태를 SJS로 진단하며, 30% 이상 광범위하게 발생하는 경우를 TEN으로, 10~30% 사이로 나타

나는 경우는 overlap SJS-TEN으로 칭한다.⁶⁾ 또한 본 환자와 같이 SJS로 시작하였다가 TEN으로 진행하는 경우도 있으며, 이러한 경우 보다 적극적인 치료를 필요로 하는 것으로 알려져 있다.⁶⁾

서구의 경우 TEN의 유병률은 100만명 당 1인으로 드문 질환인데, 75%에서는 특정 약물의 사용이 그 원인인 것으로 알려져 있다. TEN을 유발할 수 있는 약물로는 penicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole, phenytoin 등의 항경련제, allopurinol, 비스테로이드성 소염진통제 등 100여가지 이상이 알려져 있으며, 대부분 병변이 나타나기 7~21일 전에 투여된 약물을 추적 조사하여 원인을 추정한다.⁷⁾ Herpes virus 1, 2형, coxsackie virus, enterovirus 및 mycoplasma 감염 역시 TEN의 유발 요인으로 알려져 있다. 원인을 알 수 없는 경우도 5% 정도에서 발생할 수 있으며 자가면역질환, 유전적인 소인 및 HIV감염 등으로 TEN의 발생 위험이 증가할 수 있다.⁷⁾

TEN에 의한 사망률은 25~75%까지 다양하게 보고되고 있고 고령 환자의 경우 더욱 증가하는데,⁶⁾ 이러한 높은 사망률은 TEN이 심한 전신 화상에서와 마찬가지로 체표면을 통한 수분 소실, 전해질 불균형, 체온조절 장애, 에너지 소비, 면역 기능의 저하 및 혈액학적인 이상이 유발되어 나타나게 된다. 그러므로 빠른 진단 및 원인으로 고려되는 약제 및 감염을 제거하고 전해질 균형 유지, 칼로리 및 수분 공급 및 패혈증의 방지 등을 시행하여야 한다. TEN의 발생 기전으로 약제에 의한 과민반응으로서의 면역학적 기전 외에 CD95 (Fas)와 CD95-ligand (FasL)의 상호 반응에 의한 각질형성세포의 세포자멸사(apoptosis)가 관련되어 있다고 알려졌으며, 이러한 세포자멸성이 면역글로불린 내에 포함된 항체에 의해 차단될 수 있으므로, 최근 TEN의 치료에 스테로이드 투여와 함께 면역글로불린 정주 요법을 병용하고 있다.⁸⁾

리툭시맙은 CD20 항원에 대한 키메라 항체(humanized chimeric antibody)로, CD20 항원을 발현하는 B 림프구 등과 결합하여 종양 세포를 파괴하는 표적치료제로 알려져 있다. 그러므로 전술한 바와 같이 B 림프구 계열의 여포형림프종 및 DLBCL 등에 다른 항암화학요법제와 병용하여 좋은 효과를 보여 널리 사용되고 있다.²⁾ ITP 역시 리툭시맙 단독 혹은 스테로이드와 병용 투여로 좋은 효과를 보이는 것이 보고되고 있는데, 최근 연구에서는 리툭시맙과 스테로이드를 병용한 경우 62.5%의 ITP 환자에서 부분 반응 이상을 보였으며 이들 중 43.6%에서는 완전 반응을 보이는 것으로 보고

하였다.³⁾ 다른 연구에서는 평균 두 종류 이상의 치료를 시행하였으나 이에 불응하거나 혹은 재발한 성인 ITP 환자에서 비장절제술을 시행하기 전 리툭시맙을 단독 투여하였을 때 40%의 환자에서 완전 반응을 보임을 밝혀 리툭시맙이 일반적인 약물 요법에 불응하거나 혹은 재발한 ITP 환자들에서 비장절제술을 시행하기 전 고려할 수 있는 유용한 치료법임을 보였다. 또한 다양한 약물 요법과 함께 비장절제술을 시행했음에도 불구하고 불응한 ITP 환자들을 대상으로 리툭시맙을 투여한 결과 11.7% 및 47%의 환자에서 각각 완전 반응과 부분 반응을 보이는 것으로 보고되는 등³⁾ ITP 환자의 치료에 리툭시맙의 도입에 관해 활발한 연구가 이루어지고 있다.

리툭시맙은 단독으로 사용하거나 혹은 다른 항암화학요법과 병용하여 사용하더라도 심각한 이상 반응을 보이는 경우는 드문 것으로 알려져 있다. 대개 주입 시 발생할 수 있는 주입 관련 증상으로 오한, 발열, 두통, 비염, 소양감, 발진, 혈관 확장 및 혈관 부종 등의 경미한 이상 반응이 발생하며 이러한 부작용은 대부분 미약하거나 중등도 정도로 주입을 중단하면 완전히 소실되는 것이 대부분이다. 또한 해열제, 항히스타민제 혹은 스테로이드를 사용하면 대개 증상이 소실된다. 약 10%에서는 리툭시맙 주입 시 기관지 경련, 저산소증 및 저혈압 등의 심각한 부작용이 발생할 수 있으며 이러한 경우에는 스테로이드, 산소 투여, 기관지 확장제 및 생리식염수 정주 등을 시행한다.⁹⁾ 주입 관련 이상 반응 외에 국내에서 리툭시맙을 투여한 후 발생한 것으로 보고된 이상 반응으로는 악성림프종 환자에서 항암화학요법 중 발생한 것으로 간질성 폐질환 3예^{10,11)} 와 혈소판감소증이 1예¹²⁾가 보고되었다.

주입 시 발생할 수 있는 일시적인 발진을 제외하고 리툭시맙으로 인해 점막 및 피부에 발생할 수 있는 심각한 이상 반응은 125,000명의 환자들에서 0.0008%만이 보고되어 매우 드문 것으로 알려져 있다.¹³⁾ 국외에서 TEN은 동물 실험에서 2예,⁴⁾ 인간에서 1예⁵⁾가 보고되었으며, 그 외에 SJS 2예,^{14,15)} 태선모양피부염(lichenoid dermatitis) 및 vesiculobullous dermatitis 등이 보고되었다.⁹⁾ 대개 이러한 심각한 점막 및 피부의 병변은 리툭시맙 투여 후 1~13주 내에 나타나는 것으로 알려져 있으며 재투여 시 안정성 여부에 대해서는 밝혀져 있지 않다.⁹⁾

전술한 바와 같이 리툭시맙과 관련된 심각한 피부병변이 발생하는 사례는 드물게 보고되고 있어 매우 드문 부작용 중의 하나이나, 리툭시맙은 국내외에서

악성림프종 등 B 림프구 관련 악성 혈액 질환 뿐 아니라 자가면역용혈빈혈 및 ITP 등의 자가면역혈액질환 등에서도 활발한 연구가 이루어지고 있어 임상에서 그 사용 영역이 넓혀지고 있는 약제이므로, 약제 투여 시 TEN 등의 심각한 피부 이상반응이 발생할 가능성에 대해 충분히 인지하고 있어야 할 것으로 생각되며 이에 본 증례를 보고하는 바이다.

요약

리툭시맙은 CD20 항원에 대한 단클론 항체로서 악성 림프종 혹은 만성림프구백혈병 등 B 림프구 관련 악성 종양에 표적 치료제로 잘 알려져 있으며, 최근 면역혈소판감소자색반병(ITP) 등 자가면역혈액질환에서도 좋은 효과를 보이는 것으로 보고되고 있다. 리툭시맙은 주입 관련 이상 반응 외에 대부분 안전한 것으로 알려져 있으나 드물게 심각한 피부 관련 합병증을 보이는 것으로 보고되었다. 저자들은 스테로이드 불용성 ITP 환자에서 리툭시맙을 투여한 후 독성표피괴사용해(TEN)가 발생한 1예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다. 환자는 리툭시맙을 1차 투여한 일주일 후 2차 투여 시 발열, 안통과 함께 얼굴 및 손, 발의 피부와 점막에 수포성 발진이 나타났으며 이는 수일에 걸쳐 점차 사지와 체간부로 진행하였고 전신에 피부 박리가 나타나는 소견을 보였다. 리툭시맙 투여 중단 후 고용량 면역글로불린 정주 및 스테로이드 사용을 시작하였으며 4주 후 합병증 없이 회복되었다.

참고문헌

- 1) Maloney DG, Smith B, Rose A. Rituximab: mechanism of action and resistance. *Semin Oncol* 2002;29: 2-9.
- 2) Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-42.
- 3) Pasa S, Altintas A, Cil T, Danis R, Ayyildiz O. The efficacy of rituximab in patients with splenectomized refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis* 2009;27:329-33.
- 4) Allen KP, Funk AJ, Mandrell TD. Toxic epidermal necrolysis in two rhesus macaques (*Macaca mulatta*) after administration of rituximab. *Comp Med* 2005; 55:377-81.
- 5) Schütt P, Passon J, Ebeling P, et al. Ifosfamide, etoposide, cytarabine, and dexamethasone as salvage treatment followed by high-dose cyclophosphamide, melphalan, and etoposide with autologous peripheral blood stem cell transplantation for relapsed or refractory lymphomas. *Eur J Haematol* 2007;78:93-101.
- 6) Roujeau JC. The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. *J Invest Dermatol* 1994;102:28S-30S.
- 7) Revuz JE, Roujeau JC. Advances in toxic epidermal necrolysis. *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:258-66.
- 8) Prins C, Kerdell FA, Padilla RS, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol* 2003;139:26-32.
- 9) Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev* 2005;31:456-73.
- 10) Maeng CH, Chin SO, Yang BH, et al. A case of organizing pneumonia associated with rituximab. *Cancer Res Treat* 2007;39:88-91.
- 11) Lee Y, Kyung SY, Choi SJ, et al. Two cases of interstitial pneumonitis caused by rituximab therapy. *Korean J Intern Med* 2006;21:183-6.
- 12) Yi JH, Kim SJ, Ahn HK, Lee SJ, Chang MH, Kim WS. Rituximab-induced acute thrombocytopenia: a case report and review of the literature. *Med Oncol* 2009;26:45-8.
- 13) Grillo-López AJ, Hedrick E, Rashford M, Benyunes M. Rituximab: ongoing and future clinical development. *Semin Oncol* 2002;29:105-12.
- 14) Foran JM, Gupta RK, Cunningham D, et al. A UK multicentre phase II study of rituximab (chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody) in patients with follicular lymphoma, with PCR monitoring of molecular response. *Br J Haematol* 2000;109:81-8.
- 15) Lowndes S, Darby A, Mead G, Lister A. Stevens-Johnson syndrome after treatment with rituximab. *Ann Oncol* 2002;13:1948-50.