

VAIKŲ EVANSO SINDROMAS. KLINIKINIS ATVEJIS

Agnė Čibirkaitė¹, Beata Kairytė¹, Evelina Bučionytė¹, Rūta Radavičiūtė², Rosita Kiudelinienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos, Vaikų ligų klinika

Raktažodžiai: Evanso sindromas, autoimuninė hemolizinė anemija (AIHA), imuninė trombocitopenija (ITP), imuninė neutropenija.

Santrauka

Evanso sindromas (ES) yra reta, gyvybei grėsmę kelianti autoimuninė būklė, kurios tikslus paplitimas pasaulyje nėra žinomas. Šis sindromas manifestuoja pasikartojančiais imuninės trombocitopenijos (ITP) ir autoimuninės hemolizinės anemijos (AIHA) epizodais. Kiek rečiau pacientams pasireiškia imuninė neutropenija. Ši būklė gydoma, skiriant intraveninį imunoglobuliną, sisteminius kortikosteroidus, mononuklearinius antikūnus (rituksimabą) ar kitus, rezervinius, gydymo metodus. ES prognozė priklauso nuo sindromo etiologijos bei atsako į gydymą. Šiame straipsnyje pristatomas ES klinikinis atvejis. Pacientei sindromas pasireiškė dviem ITP epizodais, po kurių trečiąjį kartą pacientė atvyko manifestavus AIHA epizodui. Diagnozuotas ES. Taikytas gydymas intraveniniu imunoglobulinu (IVIG), gliukokortikoidais bei rituksimabu. Pasiiekta remisija.

Išvadas

Evanso sindromas (ES) yra reta lėtinė autoimuninė būklė, pirmą kartą 1951 metais aprašyta Roberto Evanso, pasižyminti mažiausiai dviejų kraujodaros ląstelių eilių destruktacija. Dažniausiai sindromas pasireiškia autoimune hemolizine anemija (AIHA) su teigiama Kumbso reakcija, imunine trombocitopenija (ITP) bei imunine neutropenija (apie 15 proc. atvejų) [1].

Bendrasis vaikų sergamumas ES pasaulyje nėra žinomas, tačiau atliktų studijų rezultatai parodė, kad Prancūzijoje 1981-2014 metų laikotarpiu buvo diagnozuoti 156 ES atvejai vaikams. Nustatytas vidutinis ligos pradžios amžius 5,4 metų, o vidutinis amžius iki pakartotinio apsilankymo nuo diagnozės nustatymo – apie 6,5 metų. Tik apie 30 proc. atvejų buvo patvirtintas pirminis ES, kurio prognozė yra geresnė, nei antrinio. Apskaičiuotas 5 metų išgyvenamumas nesant

ITP buvo apie 25 proc., o nesant AIHA pasikartojimo – 61 procentas. Dažniausios mirties priežastys – kraujavimas, infekcijos bei onkologinės ligos [2,3].

Diagnozės nustatymo metu AIHA, ITP bei imuninė neutropenija gali pasireikšti po vieną, įvairia tvarka, ar visos kartu. Diagnostiką sunkina tai, kad ES kliniškai gali manifestuoti tiek gelta, tiek trombocitopenijai būdingu petechiniu bėrimu, tiek padidėjusiu organizmo imlumu infekcijoms. ES būdingos spontaniškos remisijos ir paūmėjimai. Tai reiškia, jog pacientai dažniausiai kreipiasi į skubiosios pagalbos skyrių paūmėjimo metu, tad tikslus diagnozės nustatymas yra ypač svarbus komplikacijų dažnio bei mirtingumo mažinimui [4].

Darbo tikslas – supažindinti įvairių specialybių gydytojus su itin retai pasitaikančiu Evanso sindromu pediatrijoje.

Klinikinis atvejis

11 metų pacientė atvyko į Vaikų ligų kliniką dėl atsiradusių petechinio bėrimo elementų visame kūne ir mėlynių kojose. Atlikus bendrą kraujo tyrimą (BKT), stebėta izoliuota trombocitopenija, trombocitų koncentracija siekė $4 \times 10^9/l$. Įvertinus klinikinę būklę bei BKT, diagnozuota ITP, skirtas gydymas intraveniniu imunoglobulinu (IVIG), suminė dozė 1,5 g/kg. Būklė pagerėjo, nuo to laiko atliktuose tyrimuose trombocitų skaičius išliko normalus.

12 metų pacientė kreipėsi pakartotinai po vakcinacijos žmogaus papilomos viruso (ŽPV) skiepu, dėl ant pėdų, blauzdų, krūtinės, veido atsiradusio hemoraginio tipo bėrimo. Nustatyta trombocitų koncentracija siekė $10 \times 10^9/l$. Gydimui paskirtas IVIG, 2 g/kg suminė dozė. Būklė pagerėjo, trombocitų skaičius pasiekė normą. Ambulatoriškai atlikti tyrimai dėl ITP, rastas padidėjęs antikūnų prieš skydliaukės peroksidazę (anti-TPO) kiekis (30,96 kU/l), konsultuota gydytojo endokrinologo, tačiau endokrininės sistemos sutrikimų nebuvo nustatyta.

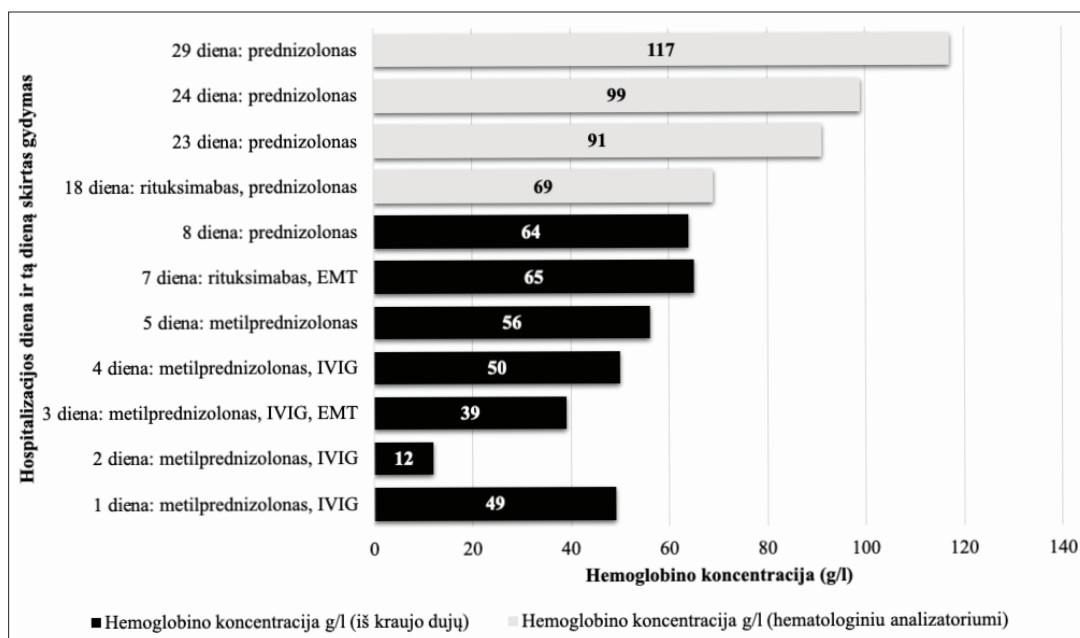
14 metų pacientė ėmė skųstis galvos skausmu, mirgėjimu akyse, bloga savijauta, pykinimu, silpnumu, pablyškusiu veidu bei pageltusia oda. Atliktas BKT: hemoglobino (Hb)

hematologiniu analizatoriumi įvertinti nepavyko, stebėta ryški agliutinacija, leukocitai $15,8 \times 10^9/l$ (neutrofilai $10,9 \times 10^9/l$), trombocitai $309 \times 10^9/l$. Hb įvertintas pagal kraujo dujas – 53 g/l. Biocheminiame kraujo tyrime nustatytas padidėjęs bendras bilirubinas (98,58 $\mu\text{mol/l}$), tiesioginis bilirubinas (11,78 $\mu\text{mol/l}$). Nustatyta padidėjusi laktatdehidrogenazės koncentracija iki 537 U/l, haptoglobino kiekis sumažėjęs iki 0,01 g/l, gauta teigiama tiesioginė Kumbso reakcija. Įvertinus tai, kad pacientė du kartus gydyta dėl imuninės trombocitopenijos, o paskutinio stacionarizavimo metu liga manifestavo imunine hemolize, diagnozuotas Evanso sindromas. Dėl ryškios anemijos sukeltos hipoksijos paskirtas deguonis per nosies kaniulę. Skirtas gydymas metilprednizolonu (1 g 1 k./d., 5 dienas, į veną), IVIG (suminė dozė 2 g/kg). Imuninės hemolizės metu eritrocitų masės transfuzija indikuotina tik gyvybei grėsmingos būklės metu. Esant mažai hemoglobino koncentracijai (12 g/l), skirtos eritrocitų masės tranfuzijos (EMT) (pasirinktas 0 (I) Rh neigiamas kraujas, nes neįmanoma sutapatinti kraujo). Nepaisant skiriamo gydymo, hemoglobino kiekis hematologiniu analizatoriumi išliko nenustatomas, hemoglobinas iš kraujo dujų liko žemas (64 g/l). Nuspręsta gydymui skirti rituksimabą 375 mg/m^2 , 1 k./sav. (iš viso 2 infuzijos) bei prednizoloną (1 mg/kg (50 mg), 1 k./d., peroraliai). Taikant aprašytą gydymą, gelta nyko, pacientės bendroji būklė gerėjo. 18 gydymo dieną pavyko automatizuotu būdu išmatuoti Hb, kurio koncentracija siekė 69 g/l. Hemoglobino koncentracijos kitimas priklausomai nuo stacionare skirto gydymo parodytas 1 pav.

Diskusija

Evanso sindromas yra lėtinė autoimuninė būklė, apibūdinama autoimuninės hemolizinės anemijos imuninės trombocitopenijos deriniu, esant teigiamai tiesioginei Kumbso reakcijai. Šiam sindromui būdingi paūmėjimo ir remisijos periodai [1]. Kartais Evanso sindromo metu gali būti nustatoma neutropenija dėl autoimuninės neutrofilų destruktijos [4]. Ligonių prognozė priklauso nuo ankstyvos diagnostikos bei pradinių gydymo veiksmų. Apie šį sindromą būtina pagalvoti visuomet, kai kreipiasi pacientas, kuriam nustatoma teigiama Kumbso reakcija, anemija bei trombocitopenija [5].

Evanso sindromas skirstomas į pirminį ir antrinį. Antrinis nustatomas, ieškant galimų sindromo priežasčių: autoimuninių ligų, imunodeficito, buvusių ir simptomus išprovokavusių infekcinių susirgimų, vakcinacijos, onkologinių ligų. Pirminis Evanso sindromas nustatomas atmetus galimas antrines priežastis. Diferencinė diagnostika itin svarbi, kadangi antrinio sindromo atveju reikia pašalinti klinikinius simptomus sukėlusią priežastį [1]. Italijoje tirta 12 vaikų, kurie sirgo Evanso sindromu. Pacientų amžiaus vidurkis diagnozės nustatymo metu siekė 9 metus ir dauguma jų tyrimo metu jau buvo patyrę apie 4 ūmios citopenijos epizodus. 67 proc. tiriamųjų buvo nustatyta ES priežastis – pirminis imunodeficitas arba reumatologinis susirgimas. 33 proc. vaikų nustatyta pirminio ES diagnozė. Pabrėžta, jog visais atvejais, kai kreipiasi vaikas esant imunodeficitinei būklei arba autoimuniniam susirgimui, reikia pagalvoti apie ES, nes ankstyva sindromo priežasties kontrolė ir tikslingas sin-



1 pav. Hemoglobino koncentracijos pokyčiai, priklausomai nuo skirto gydymo

dromo gydymas gerina baigtį [6]. Prancūzijoje buvo atliktas kohortinis retrospektyvinis tyrimas. Surinkti duomenys apie vaikus iki 18 metų, kuriems 1981-2014 metais buvo nustatyta ES diagnozė. Atrinkti 156 pacientai (amžiaus vidurkis – 5,4 metai). 70 proc. atvejų ES buvo antrinis – susijęs su kitomis ligomis. 30 proc. vaikų sirgo pirminiu ES. 5 metų besimptomis remisijos periodas buvo pasiektas 25 proc. vaikų, sirgusių antriniu ir net 61 proc. pirminiu ES. Iš visų pacientų 10 proc. vaikų mirė (vidutiniškai 14 metų). Šis tyrimas leidžia daryti prielaidą, jog pirminio ES eiga bei prognozė vaikams yra palankesnė, lyginant su antriniu ES [3]. Panašias tendencijas galima pastebėti ir tarp suaugusiųjų, tačiau svarbu paminėti, kad vyresnis amžius yra blogesnės prognozės požymis ir kuo vyresnis pacientas, tuo didesnė mirties tikimybė kiekvieno paūmėjimo metu. Danijoje atlikto nacionalinio retrospektyvaus kohortinio tyrimo metu buvo atrinkti 242 pacientai (vidutinis amžius siekė 58,5 metus), kuriems buvo nustatytas Evanso sindromas 1977-2017 metais. Didėjantis pacientų skaičius kiekvienais metais parodė Evanso sindromo dažnio didėjimo tendenciją. 27,3 proc. pacientų nustatytas antrinis Evanso sindromas. Išgyvenamumas siekė 7,2 m. (pirminio Evanso sindromo atveju 10,2 m., o antrinio – 1,7 m.) [2]. Nagrinėjamu atveju, pacientės prognozė gerina jaunas amžius ir gretutinių ligų, galėjusių nulemti antrinio ES išsivystymą, nebuvimas.

Aiškus Evanso sindromo patofiziologinis mechanizmas dar nėra nustatytas. Manoma, jog citopeniją sukelia imuninės sistemos disfunkcija, kai sutrikus imuninio atsako reguliacijai pradeda formuotis antikūnai prieš eritrocitus, trombocitus ir (arba) granulocitus bei sumažėja CD4/CD8 ląstelių santykis [7]. Šiuo metu nėra jokių klinikinių tyrimų arba mokslo įrodymais pagrįstų ES gydymo rekomendacijų. Būtina gydyti pacientus, kuriems kliniškai pasireiškia trombocitopenija bei imuninė hemolizinė anemija. Pacientams, kurie neturi jokių simptomų, skiriamas individualus gydymas, dažnai gydytojų konsiliumo sprendimu. Pagrindinis gydymo tikslas – slopinti sindromą sukėlusį mechanizmą. Kliniškai reikšmingo paūmėjimo metu, pirmo pasirinkimo vaistai yra steroidai, kurie slopina makrofagus ir taip mažina eritrocitų bei trombocitų fagocitozę. Rekomenduojama skirti prednizolono 1-2 mg/kg/d., o esant sunkiems klinikiniams simptomams, pradinę dozę didinti iki 4-6 mg/kg/d. per pirmąsias 72 valandas. Pirmąsias tris savaites būtina bent kartą per savaitę vertinti atsaką į gydymą ir, pasiekus remisiją, derėtų tęsti gydymą prednizolonu, laipsniškai mažinant dozę per 6 mėnesius. Jei pasiekiamas dalinis atsakas, gydymą pradine doze reikia tęsti dar dvi savaites. Kartu su steroidais pirmo pasirinkimo vaistas yra IVIG, kuris blokuoja makrofagų receptorių [1]. Nesant atsako, rekomenduojama pereiti prie antros eilės gydymo. Antros eilės gydymui tikslinga skirti rituksimabą

(375 mg/m² doze, kartą per savaitę, į veną). Šis vaistas yra monokloninis antikūnas, kuris jungiasi prie B limfocitų paviršiaus baltymų, skatina šių ląstelių žūtį ir taip sumažina antikūnų, sukeliančių kraujo ląstelių lizę, sintezę. Retrospektyvinio tyrimo metu tirtas rituksimabo poveikis, skiriant jį kartu su prednizolonu vaikams, kurių ES buvo atsparus pirmo pasirinkimo gydymui. Net 76 proc. pacientų buvo pasiekta remisija [8]. Kaip antro pasirinkimo gydymas itin sunkių ir gydymui rezistentiškų atvejų metu, gali būti svarstoma mikofenolato mofetilio, ciklosporino skyrimo arba splenektomijos atlikimo galimybė. Trečios eilės gydymui galima skirti ciklofosfamidą, alemtuzumabą, trombopoetino receptorių agonistus ir (ar) alogeninę arba autologinę hemo-poetinių kamieninių ląstelių transplantaciją [1]. Anksčiau aprašyto retrospektyvinio kohortinio tyrimo, atlikto Prancūzijoje, metu, išanalizavus 156 ES sergančių vaikų atvejus, išsiaiškinta, jog net 69 proc. vaikų teko paskirti antros arba trečios eilės gydymą [3]. Nagrinėjamu atveju pacientei buvo skirtas metilprednizolonas, kartu su IVIG. Negavus siekiamo atsako į gydymą pirmo pasirinkimo vaistais, toliau nepavykstant nustatyti hemoglobino koncentracijos veniniame kraujyje, buvo paskirtas rituksimabas. Po pirmos šio vaisto infuzijos pavyko išmatuoti Hb automatinio būdu, sumažėjo agliutinacija.

Prancūzijoje nuo 2004 metų buvo atliekamas nacionalinis tyrimas, kuriam atrinktų vaikų hemoglobino koncentracija buvo žemesnė nei 11 g/dL, teigiama tiesioginė Kumbso reakcija ir nustatyta hemolizė. Iš 265 pacientų, kurių vidutinis amžius buvo 3,8 metai, 37 proc. buvo diagnozuotas Evanso sindromas. Iš šių pacientų 37 proc. nustatytas pirminis, o 63 proc. antrinis Evanso sindromas. Po 3 metų 4 proc. sirgusių vaikų buvo mirę, 28 proc. buvo ir toliau priklausomi nuo gydymo, o 39 proc. vaikų pasiekta ilgalaikė visiška remisija. Nustatyta, kad vyresnis amžius, imunologinių susirgimų anamnezė, trombocitopenija ir limfopenija siejasi su blogesne prognoze ir mažesniu išgyvenamumu. Jaunesnis amžius ir infekcijos diagnozė hospitalizavimo pradžioje susieta su geresne prognoze. Lyties, hemoglobino koncentracijos įtakos prognozei nenustatyta [9]. Nagrinėjamu atveju, pacientės prognozė gerina jaunas amžius, normalus trombocitų skaičius paskiausios hospitalizacijos metu, imunologinių, onkologinių ir kitų susirgimų nebuvimas.

Išvados

1. Apie Evanso sindromą būtina pagalvoti, kai paciento anamnezėje arba esamuoju laiku pasireiškė imuninės trombocitopenijos, autoimuninės hemolizinės anemijos ir (kai kuriais atvejais) imuninės neutropenijos epizodai.
2. Diagnozuojant šią būklę, gydytojui privalo diferencijuoti pirminį Evanso sindromą nuo antrinio.

3. Nėra aiškių, mokslo įrodymais pagrįstų Evanso sindromo gydymo rekomendacijų, todėl gydytojas privalo vertinti kiekvieną situaciją individualiai ir paskirti tam atvejui tinkamiausią gydymą.

4. Ankstyvas Evanso sindromo diagnozavimas ir adekvatus gydymas gali padėti išvengti rimtų komplikacijų ir grėsmės paciento gyvybei.

Literatūra

1. Jaime-Pérez JC, Aguilar-Calderón PE, Salazar-Cavazos L, Gómez-Almaguer D. Evans syndrome: clinical perspectives, biological insights and treatment modalities. *J Blood Med* 2018;9:171-84.
<https://doi.org/10.2147/JBM.S176144>
2. Hansen DL, Möller S, Andersen K, Gaist D, Frederiksen H. Evans syndrome in adults - incidence, prevalence, and survival in a nationwide cohort. *Am J Hematol* 2019; 94(10):1081-90.
<https://doi.org/10.1002/ajh.25574>
3. Aladjidi N, Fernandes H, Leblanc T, Vareliette A, Rieux-Laucat F, Bertrand Y, et al. Evans syndrome in children: long-term outcome in a prospective French national observational cohort. *Front Pediatr* 2015;3:79.
<https://doi.org/10.3389/fped.2015.00079>
4. Al Hazmi A, Winters ME. Evans syndrome. *Clin Pract Cases Emerg Med* 2019; 3(2):128-31.
<https://doi.org/10.5811/cpcem.2019.1.41028>
5. Jaime-Pérez JC, Guerra-Leal LN, López-Razo ON, Méndez-Ramírez N, Gómez-Almaguer D. Experience with Evans syndrome in an academic referral center. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2015;37(4):230-5.
<https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2015.03.002>
6. Rivalta B, Zama D, Pancaldi G, Facchini E, Cantarini ME, Miniaci A, et al. Evans syndrome in childhood: long term follow-up and the evolution in primary immunodeficiency or rheumatological disease. *Front Pediatr* 2019;7:304.
<https://doi.org/10.3389/fped.2019.00304>
7. Mantadakis E, Farmaki E. Natural history, pathogenesis, and treatment of evans syndrome in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017;39(6):413-9.
<https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000897>
8. Bader-Meunier B, Aladjidi N, Bellmann F, Monpoux F, Nelken B, Robert A, et al. Rituximab therapy for childhood Evans syndrome. *Haematologica* 2007;92(12):1691-4.
<https://doi.org/10.3324/haematol.11540>
9. Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica* 2011;96(5):655-663.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2010.036053>

EVANS SYNDROME IN CHILDREN. A CASE REPORT

A. Čibirkaitė, B. Kairytė, E. Bučionytė,
R. Radavičiūtė, R. Kiudielienė

Keywords: Evans syndrome (ES), autoimmune hemolytic anemia (AIHA), immune thrombocytopenia (ITP), autoimmune neutropenia.

Summary

Evans syndrome (ES) is a rare, life-threatening autoimmune disease, of which exact prevalence in the world is unknown. It is characterized by recurrent episodes of immune thrombocytopenia (ITP) and autoimmune hemolytic anemia (AIHA) or in rare cases - immune neutropenia. Intravenous immunoglobulin (IVIG), systemic corticosteroids and monoclonal antibodies (rituximab) are most commonly used in treatment of ES. Prognosis of this disease depends on the etiology of the syndrome and response to treatment. This article presents a clinical case of ES. The patient experienced two episodes of ITP and one episode of AIHA. ES was diagnosed and treated using IVIG, glucocorticoids and rituximab. A remission was achieved.

Correspondence to: agne.cibirkaite@stud.lsmu.lt

Gauta 2020-10-01