

Синдром Фишера – Эванса как одна из причин цитопенических состояний у детей

Г.В. Морева¹, <https://orcid.org/0009-0002-7241-5726>, moreva.galina.52@mail.ru

Е.И. Малинина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9987-4899>, malininaele@mail.ru

Т.И. Ксензова², <https://orcid.org/0009-0004-3701-4905>, okb@tokb.ru

¹ Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

² Областная клиническая больница № 1; 625023, Россия, Тюмень, ул. Котовского, д. 55

Резюме

Интерес к проблеме цитопенических состояний у детей связан с многообразием вызывающих их причин. Спектр дифференциально-диагностического поиска причин очень широкий: гемобластозы, миелодиспластические и паранеопластические синдромы, апластические анемии. Для определения основной причины цитопений необходимо обращать внимание на общее состояние пациента (его жалобы, анамнестические данные — особенности старта болезни, перенесенные заболевания, сопутствующую соматическую патологию, постоянный прием лекарственных препаратов), особенности и комплекс клинических проявлений, функционального состояния органов и систем, в частности печени, гематологические изменения в периферической крови и костном мозге.

Комбинация иммунной тромбоцитопенической пурпуры с аутоиммунной гемолитической анемией называется синдромом Фишера — Эванса. В статье представлен клинический случай сочетания синдрома Фишера — Эванса и предшествующей В-лимфомы у ребенка дошкольного возраста, а также отражены основные этиопатогенетические механизмы развития данной патологии. Синдром Фишера — Эванса (СФЭ) — редкое аутоиммунное заболевание, которое представляет собой комплекс иммунной тромбоцитопении (ИТП) и Кумбс-позитивной аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) при одновременном или последовательном сочетании с иммунной нейтропенией. Выделяют два варианта синдрома Фишера — Эванса: первичный и вторичный. Вторичный развивается на фоне следующей инфекционной патологии, обусловленной герпесвирусами, вирусом иммунодефицита, гепатита С, парвовирусом, микоплазменной и туберкулезной инфекцией. Кроме того, вторичный вариант синдрома Фишера — Эванса наблюдается при иммунодефицитных, лимфопролиферативных, аутоиммунных состояниях и злокачественных заболеваниях, таких как системная красная волчанка (СКВ), антифосфолипидный синдром (АФЛС), синдром Шегрена, дефицит иммуноглобулина А (IgA), аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС), общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН), лимфогранулематоз (ЛГМ), хронический лимфобластный лейкоз (ХЛЛ), аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный гепатит, артериит Такаясу, системный склероз. Обозначены сложности диагностики заболевания исключения. Остается вопрос: В-лимфома — причина или соучастник синдрома Фишера — Эванса у ребенка?

Ключевые слова: аутоиммунное заболевание, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, В-лимфома, синдром Фишера — Эванса, внутривенный иммуноглобулин

Для цитирования: Морева ГВ, Малинина ЕИ, Ксензова ТИ. Синдром Фишера — Эванса как одна из причин цитопенических состояний у детей. *Медицинский совет*. 2024;18(11):292–297. <https://doi.org/10.21518/ms2024-214>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Fisher – Evans syndrome: rare cause of cytopenias in children

Galina V. Moreva¹, <https://orcid.org/0009-0002-7241-5726>, moreva.galina.52@mail.ru

Elena I. Malinina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9987-4899>, malininaele@mail.ru

Tatyana I. Ksenzova², <https://orcid.org/0009-0004-3701-4905>, okb@tokb.ru

¹ Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

² Regional Clinical Hospital No. 1; 55, Kotovsky St., Tyumen, 625023, Russia

Abstract

Interested in the problem of cytopenic conditions in children is associated with a various causes of them. The spectrum of differential diagnostic search is very wide: hemoblastoses, myelodysplastic and paraneoplastic syndromes, aplastic anemia. It is necessary for assessment of the main cause of cytopenia to pay attention on the patient' common status (his complaints, anamnestic data — features of the start of the disease, previous diseases, concomitant somatic pathology, constant medication). Also on the complex and features of the clinical manifestations, the functional state of organs and systems, and in particular the liver, hematological changes in peripheral blood and bone the brain. The combination of immune thrombocytopenic purpura with autoimmune hemolytic anemia are named Fisher – Evans syndrome (FES). The article presents a clinical case of the combination Fisher – Evans syndrome and preceding B-lymphoma in a preschool child, and also reflects the main

etiopathogenetic mechanisms of development this pathology. Fisher — Evans syndrome (SFE) is a rare autoimmune disease characterized by the immune thrombocytopenia (ITP) and Coombs-positive autoimmune hemolytic anemia (AIGA), which can develop simultaneously or sequentially, and in some cases are combined with immune neutropenia. The primary and secondary variants of Fisher — Evans syndrome are described. The secondary is the background of the following pathology: Epstein — Barr viral, cytomegalovirus, immunodeficiency virus, hepatitis C, parvovirus, varicella zoster virus, mycoplasma infection, tuberculosis), immunodeficiency and lymphoproliferative conditions, rheumatoid, autoimmune and malignant diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE), antiphospholipid syndrome (AFLS), Sjogren's syndrome, immunoglobulin A deficiency (IgA), autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS), general variable immune deficiency (OVIN), lymphogranulomatosis (LGM), chronic lymphoblastic leukemia (CLL), autoimmune thyroiditis, autoimmune hepatitis, Takayasu arteritis, systemic sclerosis. The difficulties of searching causes are and indicated this diagnosis of exclusion. The question remains: is B-lymphoma the cause or accomplice of SFE in a child?

Keywords: autoimmune disease, hemolytic anemia, thrombocytopenia, B lymphoma, Fisher-Evans syndrome, intravenous immunoglobulin

For citation: Moreva GV, Malinina EI, Ksenzova TI. Fisher — Evans syndrome: rare cause of cytopenias in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(11):292–297. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-214>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к проблеме цитопенических состояний у детей связан с многообразием вызывающих их причин. Цитопенический синдром обусловлен снижением форменных элементов в периферической крови в результате либо изолированного или комбинированного угнетения различных ростков кроветворения (эритроцитарного, мегакариоцитарного, лейкопоэтического), либо повышенного распада форменных элементов крови при достаточной их продукции. Клинические проявления цитопении характеризуются развитием анемического (слабость, бледность, сонливость, желтуха), тромбоцитопенического синдромов (геморрагическая сыпь, синяки, кровотечения) в совокупности либо без лейкопении или агранулоцитоза (инфекционно-септический синдром). Спектр дифференциально-диагностического поиска причин достаточно разнообразный и обширный — от гемобластозов и различных видов апластических анемий до миелодиспластических и паранеопластических синдромов. При формулировании основного клинического диагноза необходимо оценить совокупность факторов: общее состояние пациента (его жалобы, анамнестические данные — особенности старта болезни, перенесенные заболевания, сопутствующую соматическую патологию, постоянный прием лекарственных препаратов), особенности и комплекс клинических проявлений, функционального состояния органов и систем, в частности печени, гематологические изменения в периферической крови и костном мозге. Необходимо обращать внимание на комплексную оценку показателей крови в общем анализе, особенно у пациентов с признаками астеновегетативного синдрома и при наличии изменений в виде нормо- или гиперхромной анемии, тромбоцитопении, лейкопении, т. е. при угнетении трех ростков кроветворения необходимо рекомендовать проведение пункции или трепанобиопсии костного мозга для исключения различных вариантов анемий или гемобластозов. При этом не стоит забывать о перераспределительной лейкопении, часто встречающейся при вирусной инфекции, особенно на фоне катара

верхних дыхательных путей у здорового человека без гепатолиенального синдрома; при нормальных показателях тромбоцитов, эритроцитов при количестве лейкоцитов выше $2-3 \times 10^9/\text{л}$, обнаруживаемых при последующих обследованиях [1–4]. Кроме того, изолированная тромбоцитопения может являться клиническим симптомом при ревматологических или других аутоиммунных заболеваниях: системной красной волчанки, хронического активного гепатита, аутоиммунного криза при хроническом лимфолейкозе. Иммунная деструкция тромбоцитов может развиваться после приема очень многих медикаментов (хинидин, седативные, транквилизаторы, дигоксин, метилдопа, анальгетики и др.), которые играют роль гаптен. Комбинация иммунной тромбоцитопенической пурпуры с аутоиммунной гемолитической анемией, которые развиваются одновременно (около 50%) или последовательно (45–49%), а в некоторых случаях сочетаются и с иммунной нейтропенией называется синдромом Фишера — Эванса (СФЭ) [5–9]. Как правило, старт заболевания — с клинических признаков иммунной тромбоцитопении (ИТП) (геморрагическая сыпь, синяки, кровотечения) в 30% случаев и лишь в 16–25% — с аутоиммунной гемолитической анемией (АИГА) (слабость, бледность, сонливость, желтуха). Период между цитопениями при их последовательном развитии — от 4,2 года до 16 лет. История изучения синдрома началась в 1947 г., когда Джордж Фишер впервые не только описал патологию, но и предположил иммунный генез анемии и тромбоцитопении. В дальнейшем Роберт Эванс в середине прошлого столетия, а именно в 1951 г., подробно описал особенности дебюта, клинической картины заболевания у 24 пациентов разных возрастов от 3 до 78 лет. При этом автор отмечал, что у большинства пациентов с сочетанием цитопений заболевание носило более тяжелый хронически-рецидивирующий характер и являлось неблагоприятным прогностическим признаком болезни. СФЭ встречается в любом возрасте, при этом возраст старта цитопении в детской популяции больных составил 5,4 года (0,2–17 лет). При анализе генеалогического анамнеза выявлено, что у 22% детей с СФЭ имела отягощенная наследственность по аутоиммунной

патологии. Более того, у детей с изучаемым синдромом (до 82%) обнаруживались изменения иммунологических показателей, таких как позитивный титр антинуклеарных антител, изменение уровня сывороточных иммуноглобулинов, а также клинические признаки экземы, инсулинзависимого сахарного диабета, синдрома Гийена — Барре, мигрени, аутоиммунного гепатита или нефрита. Этиопатогенез идиопатического (первичного) СФЭ связан с иммунной дисрегуляцией. Разрушение эритроцитов и тромбоцитов осуществляется преимущественно в селезенке, иногда в печени и костном мозге. В связи с этим продуцирование кроветворных клеток в костном мозге увеличено, в миелограмме отмечается увеличение содержания эритроидных клеток и мегакариоцитов. Механизм развития тромбоцитопении классически связан с выработкой антитромбоцитарных антител (иммуноглобулинов класса G), направленных против антигенов мембраны тромбоцитов — гликопротеидов IIb—IIIa и гликопротеидов Ib или их комбинации. Антитромбоцитарные антитела опсонизируют тромбоциты, что приводит к их разрушению макрофагами, главным образом в селезенке. Иммунная деструкция эритроцитов в большинстве случаев развивается вследствие фиксации аутореактивных иммуноглобулинов класса G, активных при 37 °C (тепловые антитела) на поверхности мембраны эритроцитов, что приводит к внесосудистому гемолизу. Так, при обследовании детей с СФЭ Wang et al. выявили персистирующее повышение T4 (хелперов), снижение T8 (супрессоров) и значительное повышение соотношения T4/T8 в сравнении с нормальным контролем и пациентами с хронической ИТП. В качестве же пускового момента нарушения толерантности иммунной системы к собственным антигенам рассматриваются различные инфекции или вакцинация. С одной стороны, доказана ассоциация СФЭ с инфекциями, иммунодефицитными и лимфопролиферативными состояниями, аутоиммунными и злокачественными заболеваниями, такими как аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС), с другой стороны, до 50% детей с АЛПС и 10–20% — с общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН) могут иметь клинические проявления СФЭ либо изолированную вторичную ИТП. Стоит отметить, что до 60% случаев СФЭ являются неклассифицированными, 30% случаев — первичными и 10% — вторичными. Вместе с тем современные знания о патогенезе заболевания и обнаружение различных генетических дефектов, затрагивающих ключевые пути иммунной регуляции, позволяют выявить причины некоторых случаев СФЭ (вторичный СФЭ). Прежде чем установить первичный СФЭ, необходимо исключить другие состояния, на фоне которых мог развиваться вторичный СФЭ, и заболевания, при которых СФЭ может быть первым их проявлением. При лабораторном обследовании пациентов с СФЭ в общем анализе крови обнаруживается анемия, высокий ретикулоцитоз, тромбоцитопения ± нейтропения; в биохимическом анализе крови: повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ), неконъюгированного билирубина, снижение гаптоглобина, при проведении прямой и непрямой проб Кумбса реакция может оказаться положительной, слабо

положительной и даже отрицательной (в 10%). При объективном осмотре у части пациентов описывают постоянное или интермиттирующее увеличение лимфоузлов, печени и/или селезенки в периоды обострения заболевания. Симптомы заболевания могут развиваться остро или постепенно; у половины пациентов в дебюте заболевания развиваются анемия и/или тромбоцитопения тяжелой степени. Пациенты с нейтропенией могут развивать мукозиты, повторные инфекции верхних дыхательных путей, диарею и более тяжелые проявления бактериальных инфекций, включая сепсис [10–15].

С момента первого описания и до настоящего времени СФЭ остается диагнозом исключения. Таким образом, по данным литературы, СФЭ может ассоциироваться с инфекциями (Эпштейн — Барр-вирусной, цитомегаловирусной, вирусом иммунодефицита, гепатитом С, парвовирусом, варицелла-зостер-вирусом, микоплазменной инфекцией, туберкулезом), иммунодефицитными и лимфопролиферативными состояниями, ревматоидными, аутоиммунными и злокачественными заболеваниями, такими как системная красная волчанка (СКВ), антифосфолипидный синдром (АФЛС), синдром Шегрена, дефицит иммуноглобулина А (IgA), аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС), общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН), лимфогранулематоз (ЛГМ), хронический лимфобластный лейкоз (ХЛЛ), аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный гепатит, артериит Такаясу, системный склероз [16–19].

В статье представлен клинический случай течения синдрома Фишера — Эванса у ребенка, диагностированного в периоде первичной ремиссии, предшествующей В-лимфоме.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка А. 2011 г.р. поступила в гематологическое отделение ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница № 1» (ГБУЗ ТО «ОКБ № 1») в ноябре 2012 г. в возрасте 1 года 3 мес. с подозрением на гемобластоз. Заболевание началось с сентября 2012 г. с явлений рецидивирующего стоматита и повышения температуры тела до 38 °C, получала симптоматическую терапию по месту жительства. Из анамнеза жизни известно, что девочка наблюдалась с рождения с диагнозом «железодефицитная анемия», получала ферротерапию с кратковременным эффектом. С начала ноября 2012 г. — снижение аппетита, выраженная слабость и бледность, утрата навыков ходьбы, эпизод фебрильной лихорадки. В общем анализе крови (ОАК) — тяжелая анемия (гемоглобин 47 г/л), тромбоцитопения (6×10^9), бластные клетки в периферической крови 40%. Объективно при поступлении состояние тяжелое. Выраженная слабость, вялость. Периферические лимфоузлы увеличены: шейные, подмышечные, паховые диаметром до 2 см, не спаяны с кожей. Кожные покровы бледные, геморрагическая сыпь — петехии, мелкие отцветающие. Печень +4 см. Селезенка +5,5 см. Лабораторно: анемия, лейкопения, ускорение СОЭ до 20 мм/ч. При диагностической трепанобиопсии в миелограмме: недифференцируемые

бластные клетки 2,5%. Лимфоциты 45,5%, лимфоциты с узкой цитоплазмой с короткими выростами 9%; мелкие и среднего размера лимфоидные клетки с очень узким ободком цитоплазмы 19%, в некоторых клетках цитоплазма не просматривается. Иммунофенотипирование: в регионе лимфоцитов преобладают В-лимфоциты (68%), среди них имеются клетки (около 15%) CD19/10+. На В-лимфоцитах более ярко экспрессируют IgM. Данные соответствовали В-клеточной лимфоме.

Биопсия левого подмышечного узла: в материале фрагменты лимфоузла с нарушенной структурой, с большим количеством тесно расположенных крупных фолликулов с явным преобладанием светлых центров и очень узкой полосой малых лимфоцитов по периферии. Светлые центры представлены крупными клетками (центробластами) с очень большим количеством лимфоцитов среди них. Подобная структура может быть при фолликулярной В-клеточной лимфоме.

На основании клинических и анамнестических данных, по результатам лабораторного и инструментального обследования выставлен диагноз «В-клеточная лимфома CD 20+, с поражением шейных лимфоузлов, костного мозга, селезенки». Получала курсы химиотерапии А, В, СС по программе NHL-BFM-04 с ноября 2012 г. по февраль 2013 г. Специфическую терапию переносила с выраженными осложнениями: язвенно-некротическая энтеропатия, двухсторонняя пневмония, синдром мальабсорбции, миелотоксический агранулоцитоз, гепатит высокой степени активности. Блоки проводились с увеличением временных интервалов ввиду осложнений. На фоне лечения отмечена положительная клинко-гематологическая динамика: купирование В-симптомов, лимфаденопатии, восстановление показателей гемограммы. Сохранялась спленомегалия.

В июне 2013 г. на основании изменений лабораторных показателей, а именно стойкой тромбоцитопенией, анемии легкой степени с явлениями гемолиза, ретикулоцитоза в периферической крови в течение 3 мес. объективного осмотра, инструментальных методов исследования коллегиально заподозрен синдром Фишера — Эванса.

С июня 2013 г. по сентябрь 2013 г. — 3 курса химиотерапии по протоколу R-CHOP. Получен клинко-гематологический ответ в виде нормализации показателей гемограммы, купирования гемолиза (табл. 1), сокращения размеров селезенки.

С сентября по октябрь 2013 г. перенесла два гемолитических криза, согласно лабораторным показателям отмечались: ретикулоцитоз 157%, анемия, тромбоцитопения, повышенный уровень ферритина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), значимое раздражение эритроидного ростка в костном мозге (80%), которые были купированы пульс-гормонотерапией.

За время госпитализации ребенок неоднократно консультирован с целью верификации диагноза в Научно-исследовательском институте детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова. Ввиду неясности

● **Таблица 1.** Результаты основных лабораторных показателей у пациентки А. с синдромом Фишера — Эванса до и после проведения первого курса терапии R-CHOP

● **Table 1.** Findings of basic laboratory tests in female patient A. with Fisher–Evans syndrome before and after the first cycle of R-CHOP therapy

Показатели/референсные значения	До курса терапии 25.06.2013 г.	После терапии 15.07.2013 г.
Количество тромбоцитов (180–380 тыс.)	37	195
Концентрация гемоглобина (105–145 г/л)	115	127
Количество эритроцитов (3,7–4,9 × 10 ¹² /л)	4,17	4,73
Количество лейкоцитов (9,0–10,0 × 10 ⁹ /л)	4,21	8,03
Ретикулоциты (3–12‰)	–	6,0
ЛДГ (<344 Ед/л)	195	188
СОЭ (4–8 мм/ч)	44	7

диагноза была согласована госпитализация в дневной стационар с мая по июнь 2014 г. Проводилась дифференциальная диагностика между аутоиммунным пролиферативным синдромом и рецидивом лимфомы. По данным цитогенетического и молекулярно-генетического исследования костного мозга изменений не выявлено, рецидив В-клеточной лимфомы исключен. С учетом клинической картины развития заболевания, данных лабораторных исследований: тяжелая тромбоцитопения, рефрактерная к трансфузиям тромбоконцентрата анемия, положительные прямая и непрямая пробы Кумбса, иммунный характер цитопении у больной подтвержден диагноз «синдром Фишера — Эванса».

В связи с нарастающей анемией, тромбоцитопенией с кожно-геморрагическим синдромом, не отвечающим на пульс-терапию стероидами, в мае 2014 г. начата иммуносупрессивная терапия ритуксимабом 200 мг № 3 один раз в неделю с продолжением селлсептом (микофенолата мофетил) по 500–750 мг/сут и заместительная терапия внутривенными трансфузиями иммуноглобулинов (ВВИГ) при уровне IgG ниже 4 г/л.

До 2018 г. отмечалась относительная компенсация аутоиммунного заболевания на фоне постоянной иммуносупрессивной терапии (ИСТ) селлсептом (микофенолата мофетил) и ВВИГ при снижении иммуноглобулинов ниже 4 г/л. Ребенок наблюдался по месту жительства и эпизодически госпитализировался в гематологическое отделение ГБУЗ ТО «ОКБ № 1» либо в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой.

В июне 2018 г. при очередном полном обследовании пациентки принято решение продолжить ИСТ с использованием ингибитора m-TOR сиролимуса в дозе 0,5 мг/сут под еженедельным контролем концентрации препарата в крови. С постоянной иммунозамещающей терапией ВВИГ не реже одного раза в месяц с постоянным приемом бисептола три раза в неделю и фолиевой кислоты.

В сентябре 2019 г. — декомпенсации иммунного гомеостаза в виде инфекции мягких тканей правой голени и голеностопного сустава. Лечение гнойного артрита хирургическим методом с отрицательным эффектом. Длительно сохранялась фебрильная температура, выраженный отек правой нижней конечности, эрозия мягких тканей над суставом, увеличение паховых лимфоузлов, гепатоспленомегалия, активность воспалительного процесса по анализам крови. В общем анализе крови: лейкоциты — $4,59-3,58 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $4,20 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — $95-111 \text{ г/л}$, тромбоциты — $187 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — $35-55 \text{ мм/ч}$, лактатдегидрогеназа — 266 Ед/л . Уровень иммуноглобулинов: Ig A — $0,7-0,14 \text{ г/л}$, Ig M — $0,76-0,4 \text{ г/л}$, Ig G — $5,6-2,9 \text{ г/л}$. Впервые ребенок госпитализирован в детское отделение ГБУЗ ТОКБ № 1. Проведен большой арсенал инструментальных обследований, включая трепанобиопсию, позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ-КТ), биопсию пахового лимфатического узла и мягких тканей правой голени. Рецидив гемобластоза исключен. После кратковременной стабилизации воспалительного процесса больная повторно госпитализирована в феврале 2020 г. в тяжелом состоянии. К местному воспалению мягких тканей правой ноги присоединились двусторонняя пневмония, пристеночный эндокардит в правом предсердии, гепатит с низкой степенью активности. В связи со сложившейся клинической ситуацией, сохраняющейся фебрильной лихорадкой, изменениями газового состава крови (табл. 2) состояние расценено как септическое.

Консультирована ведущими специалистами НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Проведена смена антибиотиков на меронем (меропенем), линезолид и противогрибковый препарат, а также внутривенное введение иммуноглобулинов до 1 раза в неделю, координация дозы сиролимуза (рапамизин) и подключение преднизолона. В результате быстро купирован септический процесс, достигнута компенсация иммунного баланса. Девочка впервые за полгода стала ходить самостоятельно и выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить иммуносупрессивную терапию сиролимузом (рапамизин) под контролем концентрации препарата

● **Таблица 2.** Динамика основных лабораторных показателей у пациентки А. с синдромом Фишера — Эванса

● **Table 2.** Changes in basic laboratory test findings in female patient A. with Fisher–Evans syndrome

Показатели	Референсные значения	Февраль 2020 г.	Март 2020 г.
Количество тромбоцитов	$180-380 \times 10^9/\text{л}$	119,00	236,00
Концентрация гемоглобина	$112-146 \text{ г/л}$	71,00	107,00
Количество эритроцитов	$3,50-5,00 \times 10^{12}/\text{л}$	3,11	4,07
Количество лейкоцитов	$6,10-11,40 \times 10^9/\text{л}$	1,56	7,57
СОЭ	$2,0-15,0 \text{ мм/ч}$	94	35
С-реактивный белок	$0,01-0,60 \text{ мг/дл}$	19,62	0,79
Иммуноглобулин G	$8,6-12,6 \text{ г/л}$	4,60	5,30
Иммуноглобулин M	$0,31-2,08 \text{ г/л}$	2,53	4,88
Иммуноглобулин A	$0,34-3,05 \text{ г/л}$	0,02	0,02

в крови, введение ВВИГ при снижении IgG менее 4 г/л в сыворотке крови, продолжить снижение дозы ГКС и дополнительно симптоматическая терапия. Четкое соблюдение рекомендаций позволяет сохранять стабильность лабораторных показателей и тем самым жизнь пациентки на протяжении более 6 лет. Запланирована очередная госпитализация в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический случай синдрома Фишера — Эванса, диагностированный у ребенка дошкольного возраста с предшествующей В-лимфомой, представляет одну из причин цитопенических состояний для знакомства широкой педиатрической аудитории. Остается вопрос: В-лимфома — причина или соучастник СФЭ у ребенка?

Поступила / Received 10.10.2023
Поступила после рецензирования / Revised 01.04.2024
Принята в печать / Accepted 18.04.2024

Список литературы / References

- Сунцова ЕВ, Байдилядина ДД, Кузьминова ЖА, Калинина ИИ, Петрова УН, Салимова ТЮ и др. Синдром Фишера — Эванса. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018;17(1): 75–86. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2018-17-1-75-86>.
- Suntsova EV, Baydildina DD, Kuzminova GA, Kalinina II, Petrova UN, Salimova TYu et al. Fisher–Evans syndrome. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2018;17(1):75–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2018-17-1-75-86>.
- Пискунова ИС, Моисеева ТН, Аль-Ради ЛС, Пластинина ЛВ, Горячева СР. Сложности диагностики анемий у пациентов с В-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом. *Онкогематология*. 2021;16(2):40–47. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2021-16-2-40-47>.
- Piskunova IS, Moiseeva TN, Al-Radi LS, Plastinina LV, Goryacheva SR. Difficulties of anemia diagnosis in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Oncogematologiya*. 2021;16(2):40–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2021-16-2-40-47>.
- Войцеховский ВВ, Заболотских ТВ, Целуйко СС. Тромбоцитопения. *Амурский медицинский журнал*. 2017;2(18):7–25. Режим доступа: [https://www.amurisma.ru/upload/iblock/54a/AMZh_2\(18\)_2017-1.pdf](https://www.amurisma.ru/upload/iblock/54a/AMZh_2(18)_2017-1.pdf). Wojciechowski VV, Zabolotskikh TV, Tseluiko SS. Thrombocytopenia. *Amur Medical Journal*. 2017;2(18):7–25. (In Russ.) Available at: [https://www.amurisma.ru/upload/iblock/54a/AMZh_2\(18\)_2017-1.pdf](https://www.amurisma.ru/upload/iblock/54a/AMZh_2(18)_2017-1.pdf).
- Галстян ГМ, Клебанова ЕЕ, Мамлеева СЮ, Гржимоловский АВ, Ковригина АМ, Двирнык ВН и др. Иммунная тромбоцитопеническая пурпура и тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура — сложности и ошибки диагностики. *Гематология и трансфузиология*. 2023;68(3):317–334. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-3-317-334>.
- Galstyan GM, Klebanova EE, Mamleeva SYu, Grzhimolovskii AV, Kovrigina AM, Dvirnyk VN et al. Immune thrombocytopenic purpura and thrombotic thrombocytopenic purpura — diagnostic difficulties and errors. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2023;68(3):317–334. (In Russ.) <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-3-317-334>.
- Al Ghaithi I, Wright NA, Breakey VR, Cox K, Warias A, Wong T et al. Combined Autoimmune Cytopenias Presenting in Childhood. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(2):292–298. <https://doi.org/10.1002/pbc.25769>.
- Teachey DT, Lambert MP. Diagnosis and management of autoimmune cytopenias in childhood. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(6):1489–1511. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2013.08.009>.
- Seidel MG. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. *Blood*. 2014;124(15):2337–2344. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-583260>.
- Yevstakhevych YL, Vyhovska YI, Yevstakhevych IY, Vyhovska OY, Pelenyo NV, Semerak MM et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic

- leukemia: diagnosis and treatment. *Exp Oncol.* 2020;42(4):318–323. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-4.15505>.
9. Grimes AB, Kim TO, Kirk SE, Flanagan J, Lambert MP, Grace RF, Despotovic JM. Refractory autoimmune cytopenias in pediatric Evans syndrome with underlying systemic immune dysregulation. *Eur J Haematol.* 2021;106(6):783–787. <https://doi.org/10.1111/ejh.13600>.
 10. Кузьминова ЖА, Сметанина НС. Синдром Фишера – Эванса у детей: анализ данных Центра. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2020;19(4):103–104. Режим доступа: <https://www.hemoncim.com/jour/article/view/458>.
 - Kuzminova ZhA, Smetanina NS. Fisher – Evans syndrome in children: an analysis of data from the D. Rogachev NMRCPhOI. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2020;19(4):103–104. (In Russ.) Available at: <https://www.hemoncim.com/jour/article/view/458>.
 11. Максимова ОГ, Петрухина ИИ, Мацеха ЕП, Кряжева ОИ, Степанова НВ, Матвеева ОА. Синдром Фишера – Эванса у ребенка раннего возраста. *Забайкальский медицинский журнал.* 2018;(2):16–20. Режим доступа: <https://chitgma.ru/ric/zabajkalskij-meditsinskij-zhurnal/2018-god/zabajkalskij-meditsinskij-zhurnal-2-2018/4305/%E2%84%96%202%202018%D0%B3.pdf>.
 - Maksimova OG, Petrukhina II, Matsekha EP, Kryazheva OI, Stepanova NV, Matveeva OA. Fisher – Evans syndrome in a young child. *Transbaikal Medical Journal.* 2018;(2):16–20. (In Russ.) Available at: <https://chitgma.ru/ric/zabajkalskij-meditsinskij-zhurnal/2018-god/zabajkalskij-meditsinskij-zhurnal-2-2018/4305/%E2%84%96%202%202018%D0%B3.pdf>.
 12. 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;29(3):79. <https://doi.org/10.3389/fped.2015.00079>.
 13. Кузьминова ЖА, Пашанов ЕД, Павлова АВ, Курникова МА, Мерсиянова ИВ, Плясунова СА, Сметанина НС. Синдром Фишера – Эванса у детей: анализ генных нарушений и ответа на терапию. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2019;18(3):41–45. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2019-18-3-41-45>.
 - Kuzminova ZA, Pashanov ED, Pavlova AV, Kurnikova MA, Mersyanova IV, Plyasunova SA, Smetanina NS. Fisher – Evans Syndrome in Children: an Analysis of Genetic Defects and Therapy Response. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2019;18(3):41–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2019-18-3-41-45>.
 14. Кузьминова ЖА, Фоминых ВВ, Коцкая НН, Митраков КВ, Моисеева АА, Швеце ОА и др. Вторичный синдром Фишера – Эванса у ребенка с синдромом активированной PI(3)Kd и развитием лимфомы. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2023;22(1):152–155. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2023-22-1-152-155>.
 - Kuzminova ZhA, Fominykh VV, Kotskaya NN, Mitrakov KV, Moiseeva AA, Shvets OA et al. Secondary Fisher – Evans syndrome in a child with activated PI(3)Kd syndrome and lymphoma. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2023;22(1):152–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2023-22-1-152-155>.
 15. Жуковская ЕВ, Теплых ЕВ, Башарова ЕВ, Спичак ИИ. Комбинированная иммуносупрессивная терапия при синдроме Фишера – Эванса у детей. *Педиатрический вестник Южного Урала.* 2015;(1):67–69. Режим доступа: https://odkb74.ru/pdf/pediatriccheski_vestnyk/Pediatricheski_vestnyk_luzhnogo_Urals%202015-2.pdf.
 - Zhukovskaya EV, Teplykh EV, Basharova EV, Spichak II. Combined immunosuppressive therapy for Fisher-Evans syndrome in children. *Pediatric Bulletin of the Southern Urals.* 2015;(1):67–69. (In Russ.) Available at: https://odkb74.ru/pdf/pediatriccheski_vestnyk/Pediatricheski_vestnyk_luzhnogo_Urals%202015-2.pdf.
 16. Miano M. How I manage Evans Syndrome and ALHA cases in children. *Br J Haematol.* 2016;172(4):524–534. <https://doi.org/10.1111/bjh.13866>.
 17. Jaime-Perez JC, Guerra-Leal LN, Lopez-Razo ON, Mendez-Ramirez N, Gomez-Almaguer D. Experience with Evans syndrome in an academic referral center. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2015;37(4):230–235. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2015.03.002>.
 18. Якушев АА, Федоров ИГ, Ильченко ЛЮ, Шмыкова СС, Ильин НВ, Тотолян ГТ и др. Синдром Фишера – Эванса: клиническое наблюдение в практике терапевта. *Архив внутренней медицины.* 2020;10(1):74–80. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-1-74-80>.
 - Yakushev AA, Fedorov IG, Ilchenko LY, Shmycova SS, Il'in NV, Totolyan GG et al. Fisher-Evans syndrome. Casereport in physician's practice. *Russian Archive of Internal Medicine.* 2020;10(1):74–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-1-74-80>.
 19. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood.* 2009;8;114(15):3167–3172. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-04-215368>.

Согласие пациента на публикацию: родители пациента подписали информированное согласие на публикацию данных.

Basic patient privacy consent: patient's parents signed informed consent regarding publishing their data.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.В. Морева

Написание текста – Г.В. Морева

Сбор и обработка материала – Г.В. Морева

Обзор литературы – Е.И. Малинина

Анализ материала – Т.И. Ксензова

Редактирование – Т.И. Ксензова

Утверждение окончательного варианта статьи – Г.В. Морева, Е.И. Малинина, Т.И. Ксензова

Contribution of authors:

Concept of the article – Galina V. Moreva

Text development – Galina V. Moreva

Collection and processing of material – Galina V. Moreva

Literature review – Elena I. Malinina

Material analysis – Tatyana I. Ksenzova

Editing – Tatyana I. Ksenzova

Approval of the final version of the article – Galina V. Moreva, Elena I. Malinina, Tatyana I. Ksenzova

Информация об авторах:

Морева Галина Валентиновна, к.м.н., доцент, доцент кафедры детских болезней Института материнства и детства, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; moreva.galina.52@mail.ru

Малинина Елена Игоревна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней и поликлинической педиатрии Института материнства и детства, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; malininaele@mail.ru

Ксензова Татьяна Ильинична, к.м.н., заведующая отделением гематологии и химиотерапии, Областная клиническая больница № 1; 625023, Россия, Тюмень, ул. Котовского, д. 55; okb@tokb.ru

Information about the authors:

Galina V. Moreva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor in the Department of Children Diseases, Institute of Motherhood and Childhood, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; moreva.galina.52@mail.ru

Elena I. Malinina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor in the Department of Childhood Diseases and Outpatient Pediatrics, Institute of Motherhood and Childhood, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; malininaele@mail.ru

Tatyana I. Ksenzova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy, Regional Clinical Hospital No. 1; 55, Kottovskiy St., Tyumen, 625023, Russia; okb@tokb.ru