

СОГЛАСОВАНО:
ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ
ДЕТСКИЙ ГЕМАТОЛОГ
МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ПРОФЕССОР, АКАДЕМИК РАН

А.Г.РУМЯНЦЕВ

2014



УТВЕРЖДАЮ:
ПРЕЗИДЕНТ НАЦИОНАЛЬНОГО
ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ
ГЕМАТОЛОГОВ
ОНКОЛОГОВ РОССИИ
ПРОФЕССОР

А.А.МАСЧАН

«06»

2014



ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ СИНДРОМА ФИШЕРА-ЭВАНСА

Организации-разработчики:

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
Национальное общество детских гематологов, онкологов РОССИИ

Коллектив авторов:

Румянцев Александр Григорьевич

Масчан Алексей Александрович

Директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени
Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, академик РАН

Директор Института гематологии
иммунологии и клеточных технологий
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия
Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, д.м.н.

Ответственные исполнители:

- Жуковская Елена Вячеславовна — д-р мед. наук, проф., зав. отделением лечения и реабилитации пациентов онкологического профиля ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Рецензирование, обсуждение содержания рекомендации проводилось на сайте НОДГО, совещаниях, съездах педиатров, гематологов России

Диагностика и лечение синдрома Фишера-Эванса

МКБ-10: рубрикой D69.3

Fisher-Evans syndrome, Evans syndrome, англ.

Синдром Фишера—Эванса

МКБ-10 D-69.3

Фишера—Эванса синдром — сочетание аутоиммунной гемолитической анемии с аутоиммунной тромбоцитопенией.

Заболевание впервые описал Фишер (J. A. Fisher) в 1947 год и предположил иммунный генез анемии и тромбоцитопении. Эванс (R. S. Evans) и сотрудники в 1951 год более подробно описали клинику аутоиммунной гемолитической анемии (смотри полный свод знаний), сочетающейся с аутоиммунной тромбоцитопенией (смотри полный свод знаний). Выделяют симптоматическую и идиопатическую форму Фишера—Эванса синдром (ФЭС).

При идиопатической форме установить связь гемолиза и тромбоцитопении с каким-либо другим патологическим процессом не удаётся. Симптоматическая форма наблюдается при хронический гепатите, системной красной волчанке, хронический лимфолейкозе, лимфомах, ревматоидном артрите, туберкулёзе и других. В редких случаях синдром является первым проявлением этих заболеваний.

В основе патогенеза лежит повышенное разрушение эритроцитов и тромбоцитов вследствие фиксации на их поверхности белков — аутоантител. Антиэритроцитарные антитела чаще являются неполными тепловыми агглютининами и принадлежат к иммуноглобулинам различных классов (G, реже — M или A). Они специфически связываются с антигенами системы резус, в некоторых случаях направлены против антигенов других систем. Специфичность антитромбоцитарного иммуноглобулина класса G не установлена, однако доказано, что его содержание на поверхности эритроцитов по сравнению с нормой увеличено. Разрушение эритроцитов и тромбоцитов осуществляется преимущественно в селезёнке, 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.

Клиника и диагностика

Клинически картина характеризуется анемией, высоким ретикулоцитозом и непрямой гипербилирубинемией, сочетающимися с тромбоцитопенией, то есть симптомами, свойственными аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопенической пурпуре. Чаще болезнь начинается исподволь; больные жалуются на боли в суставах, животе, субфебрильную температуру. Позднее присоединяется умеренная слабость и одышка, на коже обнаруживаются геморрагии (экхимозы, петехии), кровоизлияния в слизистую оболочку рта, конъюнктиву, наблюдаются носовые и маточные кровотечения. Геморрагический синдром (внутренние и наружные кровотечения, кровоизлияния) может предшествовать появлению клинических, и лабораторных признаков иммунного гемолиза. В некоторых случаях гемолиз начинается раньше. У ряда больных анемия и тромбоцитопения выявляются одновременно. Тромбоцитопения может развиваться через несколько лет после спленэктомии, выполненной по поводу аутоиммунной гемолитической анемии, при этом признаки гемолиза могут отсутствовать.

Диагноз устанавливают на основании клинической картины и прямой пробы Кумбса, подтверждающей аутоиммунный характер гемолиза. Отрицательные результаты пробы Кумбса не исключают наличие у больного иммунного гемолиза, так как при усилении гемолиза значительная часть нагруженных антителами эритроцитов разрушается. Установить гемолиз помогает также обнаружение повышенного содержания в крови ретикулоцитов, укорочения продолжительности жизни эритроцитов, увеличения клеток эритроидного ряда в костном мозге. При выявлении тромбоцитопении и повышенного или нормального количества мегакариоцитов в костном мозге диагностируют тромбоцитоз (процесс распада тромбоцитов). Иммунный характер тромбоцитопении подтверждает предложенный Диксоном (И. Dixon) и Россе (W. Rosse) количественный метод определения иммуноглобулинов класса G на поверхности тромбоцитов; при ФЭС их содержание на поверхности тромбоцитов повышено. (таб. 8.)

Таблица 8. Основные диагностические критерии синдрома Фишера-Эванса

№	Наименование	Лабораторные тесты	Значение тестов	Уровни доказатель
---	--------------	--------------------	-----------------	-------------------

	СИМПТОМОВ			СТВ
аа	Тромбоцитопения (тромбоцитол из)	Число тромбоцитов в 1мкл, в мазке крови (по Фонио)	100 000	4
		Антитромбоцитарные антитела	Положительный тест на поверхностные IgG	2+
		Миелограмма	Расширение мегакариоцитарного ростка с активной отшнуровкой тромбоцитов	4
2	Гемолитическая анемия	Нормохромная анемия	Эр 3,5млн, ц.п. 0,8	4
		Ретикулоцитоз;	40 %о и более	2+
		Проба Кумбса	+/-	2+
		Миелограмма	Расширение эритроидного ростка	4
3	Гипербилирубинемия	Биохимические тесты крови	Непрямой билирубин повышен	2+
		Биохимические тесты мочи	Свободный гемоглобин	4

ТЕРАПИЯ

Лечение традиционно проводят глюкокортикоидными гормонами; при отсутствии эффекта в предыдущие годы производили спленэктомию. Если после операции сохраняется выраженный гемолиз и (или)

тромбоцитоз рецидивируют, назначают цитостатические препараты (азатиоприн, циклофосфан, винкристин), обычно их комбинируют с глюкокортикоидными гормонами. Детям при отсутствии жизненных показаний назначения цитостатических препаратов следует избегать. С появлением CD20 антител (rituximab, Rituxan, Mabthera) and CD52 антител (alemtuzumab, Campath-1H), антитимоцитарных глобулинов, высокодозного внутривенного иммуноглобулина и других, спленэктомия вытесняется из арсенала специалистов, работающих по профилю «детская гематология». Использование таргетных препаратов обеспечивает достижение длительной ремиссии. Из-за малой численности пациентов с ФЭС рандомизированных исследований с целью разработки оптимальных протоколов терапии не проводилось. Наиболее хорошо известны результаты применения Мабтеры по общепринятой схеме 375мг/кг 1 раз в нед, курс из 4 введений. ФЭС относится к категории заболеваний для излечения от которых возможно применение трансплантации костного мозга.

При тяжелой анемии, угрожающей жизни больного, показаны трансфузии эритроцитной массы или отмытых эритроцитов, подобранных индивидуально с помощью непрямой пробы Кумбса. Переливание тромбоцитарной массы не оказывает длительного эффекта, так как донорские клетки быстро разрушаются, но трансфузии включены в алгоритм ведения пациентов в связи с возможным с развитием жизнеугрожающих кровотечений.

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ

В амбулаторных условиях пациент наблюдается гематологами, педиатрами, терапевтами.

Периодичность контрольных осмотров определяется клиникой заболевания проводимой терапией: в периоде ремиссии — осмотры 1 раз в 3 мес с обязательным исследованием гемограммы, реакции Кумбса. Прогноз часто неблагоприятный. При ФЭС нередко наблюдаются тяжелые гемолитические кризы, сильные кровотечения, обусловленные дефицитом тромбоцитов. ФЭС может быть ассоциирован с другими заболеваниями аутоиммунной природы. На фоне длительного течения описано развитие Т-клеточной лимфомы, вовлечение в патологический процесс других органов, почек, щитовидной железы.

При постановке диагноза ФЭС пациент следует направлять на МСЭ для оформления инвалидности.

При ФЭС следует уделять особое внимание профилактике рецидивов гемолиза и(или) тромбоцитоза при возникновении инфекционных болезней, в особенности вирусных (в некоторых случаях назначают не большие дозы глюкокортикоидных гормонов). Больные должны избегать инсоляции; исключается прием препаратов, блокирующих функцию тромбоцитов (например, препаратов салициловой кислоты). Проведение вакцинации в период длительной ремиссии — вопрос дискуссионный и определяется в первую очередь эпидпоказаниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савченко В.Г. Фишера-Эванса синдром. Электронный источник: http://www.ordodeus.ru/Ordo_Deus12_Fishera_Evansa_sindrom.html.
2. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Патогенетическое лечение пациентки с неходжкинской лимфомой маргинальной зоны селезенки, осложненной синдромом Эванса // Казан. мед. журн. — 2012. — Т. 93, № 5. — С. 843-846.
3. Stepensky P., Rensing-Ehl A., Gather R. Early-onset Evans syndrome, immunodeficiency, and premature immunosenescence associated with tripeptidylpeptidase II deficiency // Blood. — 2015 Jan 29. — Vol. 125, N 5. — P. 753-761. doi: 10.1182/blood-2014-08-593202. Epub 2014 Nov 20.
4. Porcaro F., Valenzise M., Candela G. et al. Evans Syndrome: A case report // Pediatr. Med. Chir. — 2014 Aug 31. — Vol. 36, N 4. — P. 91. doi: 10.4081/pmc.2014.91.
5. Lio S., Albin M. et al. Abnormal thyroid function test results in patients with Fisher-Evans syndrome // J. Endocrinol. Invest. — 1993 Mar. — Vol. 16, N 3. — P. 163-167.
6. Motta G., Vianello F., Menin C. et al. Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma presenting with immune-mediated thrombocytopenia and hemolytic anemia (Evans' syndrome) // Am. J. Hematol. — 2002 Apr. — Vol. 69, N 4. — P. 272-276.
7. Marmont A.M., Gualandi F., Occhini D. et al. Catastrophic relapse of Evans syndrome five years after allogeneic BMT notwithstanding full donor chimerism. Terminal hemolytic-uremic syndrome // Autoimmunity. — 2006 Sep. — Vol. 39, N 6. — P. 505-511.