



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 3 / 2019 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Синдром на Evans-Fisher при солидни тумори

Габриела Райчева^{1,2}, Веселин Попов^{1,3},
Дора Тумбева³, Жанет Грудева-Попова^{1,4}

¹Катедра по Клинична онкология, Медицински факултет,
Медицински университет – Пловдив

²Клиника по Медицинска онкология, УМБАЛ „Св. Георги“

³Клиника по Лъчелечение, УМБАЛ „Св. Георги“

⁴Клиника по Клинична Хематология, УМБАЛ „Св. Георги“

Резюме

Въведение: Автоимунните хемолитични анемии (АИХА) се дължат на анти-еритроцитни антитела, реагиращи специфично с антигени на собствените еритроцити. АИХА с топлинни антитела има честота 1-2 случая/100 000 население като представлява 60-70% от всички случаи. Комбинацията АИХА с автоимунна тромбоцитопения характеризира синдрома на Evans-Fisher (EFS).

Клиничен материал: За петгодишен период (2014-2018 г.) в клиниката са лекувани 11 878 пациенти с онкологични заболявания. Представят се два интересни случая на пациент с умеренодиференциран карцином на бял дроб и пациент с карцином на млечна жлеза. Първият случай е на 67-годишен пациент с хистологично верифициран умеренодиференциран аденокарцином на белия дроб в метастазирал стадий, при когото при хоспитализацията в Клиника по медицинска онкология на УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД се доказва и съпътстващ EFS. След овладяване му с кортикостероидна терапия се провежда химиотерапия по протокол Cisplatin/ Vinorelbin. Вторият клиничен случай е на 72-годишна пациентка с новодиагностициран EFS. Хематологичното усложнение се развива след проведено комплексно лечение за карцином на млечна жлеза. Кортикостероидната терапия овладява хемолизата, но има персистенция на автоимунни феномени.

Заклучение: Цитираното усложнение се явява терапевтично предизвикателство и изисква интердисциплинарен екип от хематолози и онколози. Съпътстващата бенигна автоимунна хематологична коморбидност влошава значително прогнозата на онкологичното заболяване.

Ключови думи: Evans-Fisher синдром, автоимунна хемолитична анемия, автоимунна тромбоцитопения

Evans-Fisher syndrome in solid tumors

Gabriela Raycheva^{1,2}, Veselin Popov^{1,3},
Dora Tumbeva³, Janet Grudeva-Popova^{1,4}

¹Department of Clinical Oncology, Faculty of Medicine, University of
Medicine of Plovdiv

²Clinic of Medical Oncology, University Hospital “St. George”

³Clinic of Radiation Oncology, University Hospital “St. George”

⁴Clinic of Clinical Hematology, University Hospital “St. George”

Abstract

Introduction: Autoimmune hemolytic anemias (AIHA) are due to anti-erythrocyte antibodies that specifically react with antigens of their own erythrocytes. AIHA with thermal antibodies has a frequency of 1-2 cases / 100,000 population representing 60-70% of all cases. The combination of AIHA with autoimmune thrombocytopenia characterizes Evans-Fisher syndrome (EFS).

Clinical material: During the five-year period (2014-2018), 11,878 patients with cancer were treated at the clinic. Two interesting cases of a patient with mildly differentiated lung cancer and a patient with breast cancer are presented. The first case is of a 67-year-old patient with histologically verified moderate-differentiated adenocarcinoma of the lung in metastatic stage by whom at his admission in the Medical Oncology Clinic of the University Hospital “St. Georgi EAD an accompanying EFS was also proven. After corticosteroid therapy, Cisplatin / Vinorelbin chemotherapy was performed. The second case was a 72-year-old patient with newly diagnosed EFS. The hematologic complication develops after comprehensive treatment for breast cancer. Conducted corticosteroid therapy controlled hemolysis, but persisted in autoimmune phenomena.

Conclusion: The cited complication is a therapeutic challenge and requires an interdisciplinary team of hematologists and oncologists. Concomitant benign autoimmune hematologic comorbidity significantly worsens the prognosis of cancer.

Keywords: Evans-Fisher syndrome, autoimmune hemolytic anemia, autoimmune thrombocytopenia

Кореспонденция:

Д-р Габриела Райчева
e-mail: graicheva@abv.bg

Correspondence:

Dr. Gabriela Raycheva
e-mail: graicheva@abv.bg

Въведение

Синдромът на Evans-Fisher, описан за първи път през 1951 г., е много рядко аутоимунно заболяване. Представлява комбинация от Coombs-положителна идиопатична аутоимунна хемолитична анемия (АИХА) и имунна тромбоцитопения (ИТП), с или без неутропения [1-3]. Точният патофизиологичен механизъм е неизвестен като най-вероятно синдромът на Evans възниква в резултат на нарушена имунна регулация [4]. Аутоантителата, насочени към различни антигени, специфични за еритроцити, тромбоцити и неутрофили, провокират епизоди на хемолитична анемия и тромбоцитопения. Заболяването протича с периоди на ремисии и екзацербации. Смъртността е от порядъка на 7%. Наличието на солиден тумор значително влошава прогнозата.

Материал и методи

За период от пет години (2014-2018 г.) в Клиниката са лекувани 11,878 пациенти с онкологични заболявания, само при четирима е доказан синдром на Evans-Fisher като коморбидност. Представяме клиничен случай на 67-годишен мъж с оплаквания от астено-агинамия, консумативен синдром, бодежи в гърдите, кашлица с белезникава експекторация. След консултация с пулмолог е проведен компютърен томограф (КТ) на гръден кош и корем: данни за обемна туморна формация в гясно прихилусно; метастази в гясна белодробна половина и лимфни възли; симптоматичен плеврален излив и хепатоспленомегалия. Реализирана фибробронхоскопия с биопсия, която хистологично верифицира умеренодиференциран аденокарцином. По решение на Обща Клинична Онкологична Комисия е насочен за провеждане на химиотерапия. При първата хоспитализация в Клиниката по Медицинска онкология е установена АИХА с тромбоцитопения. От клиниколабораторните изследвания: Hgb 58-52-54-64-63-65-71 g/l [120-160 g/l]; WBC 24.4-26.5-24.8-26.1-16.73-16.98-14.29 x10⁹/l [3.5-10.5 x10⁹/l]; Plt 359-372-365-357-371-402-385 G/l [140-440 G/l]; ретикулоцити 11.7-9.2-8.8-10.4-9.9-8.74 % [0.5-2.5]; LDH 795-530 U/l [230-460 U/l]; общ билирубин 49.7-39.4-54.8-35.9-34.3 μmol/l; Haptoglobin < 0.10 g/l [0.3-0.2]; Свободен хемоглобин 64.15 mg% [0-45]; Антиеритроцитни антитела: Аутоантитела (-) отр.; Фиксирани ++++ (пол.); Свободни +++ (пол.); Аутоеритроантитела (-) отр.; Алоеритроантитела (-) отр.; Изоензимен тест ++++. След терапия с кортикостероиди хемолизата се овладя, стойностите на хемоглобина се повишиха. Реализира се първи курс полихимиотерапия (ПХТ) по протокол Cisplatin/ Vinorelbine, в стандартни дози, понесен задоволително, без изявена токсичност.

Вторият клиничен случай е на 72-годишна пациентка с инвазивен дуктален карцином на млечна жлеза. При нея са проведени 4 курса неоагювантна полихимиотерапия,

последвани от радикална мастектомия а мого Пејти с още 4 курса агювантна полихимиотерапия, лъчелечение и хормонотерапия с Аромазин. Хоспитализира се в Клиниката по спешност с оплаквания от изразена агинамия, синкопални прояви, афебрилна. От изследванията: Hgb 48-46-55-67-55-80-96 g/l [120-160 g/l]; WBC 3.63-5.11-3.95-3.97-4.1-7.63-8.41 x10⁹/l [3.5-10.5 x10⁹/l]; Plt 68-52-57-81-46-192-275 G/l [140-440 G/l]; ретикулоцити 1.54-4.92-4.13-3.04 % [0.5-2.5]; LDH 7169-4794-3011-2565 U/l [230-460 U/l]; общ билирубин 27.9-31.1-23.7-7.5 μmol/l; Haptoglobin < 0.10; 0.11 g/l [0.3-0.2]; Антиеритроцитни антитела: Аутоантитела (-) отр.; Фиксирани ++++ (пол.); Свободни + (пол.); Алоеритроантитела (-) отр.; Изоензимен тест ++++. Доказа се Evans-Fisher синдром- АИХА с топлинни антитела и имунна тромбоцитопения, както и вторичен дефицит на Витамин В 12. На 10-тия ден от лечението с Dexamethasone 1 mg/kg хемолизата се овладя и общото състояние на пациентката се подобри. Остана на терапия с КС с постепенна редукция на дозата.

Обсъждане

Пациентите със злокачествени тумори, особено тези в напреднал стадий, могат да имат хематологични усложнения. Evans-Fisher е много рядък паранеопластичен синдром при солидните тумори [5]. Въпреки че честотата е неизвестна, изследванията показват по-висок процент при пациенти от женски пол [6]. Клиничният дебют на заболяването може да се демонстрира с нарушения в хематологичните показатели [7]. В представените два клинични случая той е вторично възникнал на фона на съпътстващото лечение на солиден тумор. При нито един от лекуваните четирима пациенти, преминали през клиниката в последните 5 години, не е постигната пълна ремисия. На фона на съществуващата хематологична коморбидност се наблюдават значително по-често усложнения след проведен курс химиотерапия. Клиничната картина е разнообразна, най-честите усложнения са хеморагии в резултат от тромбоцитопенията и инфекции вследствие на неутропенията [8]. Стандартното терапевтично поведение включва кортикостероиди, интравенозни имуноглобулини, а при необходимост и биопродукти. Други терапевтични опции са спленектомията и аlogenната трансплантация на хемопоетични стволови клетки [9]. Първичният Evans-Fisher синдром е по-благоприятен за лечение [10]. Вторично възникналият синдром се асоциира с по-лоша прогноза спрямо идиопатичния и средна 5-годишна преживяемост едва 38%. Най-честите причини за летален изход са хеморагиите, инфекции и усложнения от първичния тумор.

Заклучение

Своевременно поставената диагноза и последващо лечение на Синдрома на Evans-Fisher може да намали

усложненията и леталитета при този имунологичен феномен. Комбинацията му с онкологично заболяване значително влошава прогнозата. Преглед раритета на патологията това усложнение е терапевтично предизвикателство за интердисциплинарен екип от хематолози и онколози.

Библиография:

1. Evans RS, Takahashi K, Duane RT, et al. Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia; evidence for a common etiology. *AMA Arch Intern Med.* 1951;87(1):48–65.
2. Wang W, Herrod H, Pui CH, et al. Immunoregulatory abnormalities in Evans syndrome. *Am J Hematol.* 1983;15(4):381–90.
3. Evans RS, Duane RT. Acquired hemolytic anemia; the relation of erythrocyte antibody production to activity of the disease; the significance of thrombocytopenia and leukopenia. *Blood.* 1949;4(11):1196–213.
4. Mantadakis E, Farmaki E. Natural History, Pathogenesis, and Treatment of Evans Syndrome in Children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017 Aug. 39 (6):413-9.
5. 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;9:171-184. doi:10.2147/JBM.S176144.
6. 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;37:230-235.
7. Hong Yu, Rong Fu, Huaquan Wang, Hui Liu, and Zonghong Shao. Paraneoplastic Evans syndrome in a patient with adenocarcinoma of the lung: A case report. *Thorac Cancer.* 2017 Jan; 8(1): 57–60.
8. Ragini Malika Shyam, MD; Hassan M Yaish, MD; Kathleen M Sakamoto, MD, PhD. Evans Syndrome. *Medscape.* Jan 10, 2019.
9. Vaughn JE, Anwer F, Deeg HJ. Treatment of refractory ITP and Evans syndrome by haematopoietic cell transplantation: is it indicated, and for whom?. *Vox Sang.* 2016 Jan. 110 (1):5-11.
10. Costallat GL, Appenzeller S, Costallat LT. Evans syndrome and systemic lupus erythematosus: clinical presentation and outcome. *Joint Bone Spine.* 2012;79(4):362–364.