

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 21.01.2023
Принята к печати 20.02.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-152-155

Вторичный синдром Фишера–Эванса у ребенка с синдромом активированной PI(3)kd и развитием лимфомы

Ж.А. Кузьмина, В.В. Фоминых, Н.Н. Коцкая, К.В. Митраков, А.А. Моисеева, О.А. Швец, А.М. Лившиц, М.А. Курникова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Кузьмина Жанна Андреевна,
канд. мед. наук, старший научный
сотрудник отдела оптимизации лечения
гематологических заболеваний (группа
изучения анемий и миелолипролифераций)
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: zfokina@yandex.ru

Синдром Фишера–Эванса – сочетание аутоиммунной гемолитической анемии и иммунной тромбоцитопении – у детей является редким заболеванием. В детском возрасте он может оказаться одним из первых проявлений первичных иммунодефицитов и синдромов иммунной дисрегуляции. В статье представлен клинический случай пациента, у которого первично был диагностирован синдром Фишера–Эванса, плохо отвечавший на терапию. По результатам генетического обследования у ребенка удалось диагностировать первичный иммунодефицит – синдром активированной PI(3)kd. При дальнейшем наблюдении у пациента развилась лимфома и была проведена радикальная терапия – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: синдром Фишера–Эванса, аутоиммунная гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопения, первичный иммунодефицит, дети

Кузьмина Ж.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (1): 152–5. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-152-155

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 21.01.2023
Accepted 20.02.2023

Secondary Fisher–Evans syndrome in a child with activated PI(3)kd syndrome and lymphoma

Zh.A. Kuzminova, V.V. Fominykh, N.N. Kotskaya, K.V. Mitrakov, A.A. Moiseeva, O.A. Shvets, A.M. Livshits, M.A. Kurnikova

The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Evans syndrome, a combination of autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenia, is a rare disease in children. In childhood, it may turn out to be one of the first manifestations of a primary immunodeficiency or an immune dysregulation syndrome. Here we present a clinical case of a patient who was initially diagnosed with Evans syndrome and did not respond well to therapy. Based on the results of genetic testing, the child was then diagnosed with primary immunodeficiency, namely, activated PI(3)kd syndrome. During follow-up, the patient developed lymphoma and had to undergo radical treatment (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation). The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: Evans syndrome, autoimmune hemolytic anemia, immune thrombocytopenia, primary immunodeficiency, children

Kuzminova Zh.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (1): 152–5. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-152-155

Correspondence:
Zhanna A. Kuzminova,
Cand. of Med. Sci., a senior researcher
at the Department of Treatment Optimization
for Hematological Disorders (Anemia and
Myeloproliferation Study Group) at the Dmitry
Rogachev National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology and
Immunology, Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: zfokina@yandex.ru

Синдром Фишера–Эванса (СФЭ) является редким заболеванием, характеризующимся сочетанием аутоиммунной гемолитической анемии и иммунной тромбоцитопении, также может встречаться иммунная нейтропения [1]. Принято разделять СФЭ на идиопатический, который является диагнозом исключения с неизвестной этиологией, и вторичный, развивающийся на фоне другого основного заболевания [2, 3].

Аутоиммунные заболевания многочисленны, в большинстве случаев первопричина неизвестна, а лежащий в основе механизм сложен и включает в себя полигенные факторы [4, 5]. Тем не менее были

выявлены и моногенные аутоиммунные заболевания, часто у детей как изолированные или комбинированные проявления врожденных ошибок иммунитета [6, 7]. На сегодняшний день было показано, что мутации в более чем 450 генах вызывают различные врожденные ошибки иммунитета [7]. Синдром активированной PI(3)kd представляет собой первичный иммунодефицит (ПИД), который возникает в результате мутаций с усилением функции в генах, кодирующих фосфоинозитид-3-киназу δ (PI3K δ) [8]. Пациенты с данным синдромом имеют выраженные аутоиммунные проявления и лимфолипролиферацию, для них также характерны высокая частота инфекций

дыхательных путей, часто приводящих к бронхоэктазам, герпесвирусных инфекций, повышенный риск развития лимфом, иногда задержка развития [9, 10].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик В.Р., 2010 года рождения, от 3-й беременности, 2-х родов, протекавших без особенностей. Наследственность в семье не отягощена, старшая сестра пациента клинически здорова. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

У ребенка с рождения отмечалась анемия (гемоглобин 85–95 г/л), которая оценивалась как железодефицитная, в первые месяцы жизни была выявлена гепатоспленомегалия. При обследовании исключена болезнь Гоше. В возрасте 8 месяцев впервые появился кожный геморрагический синдром в виде петехиальной сыпи, в анализе крови зафиксированы тяжелая тромбоцитопения (до $3 \times 10^9/\text{л}$), анемия легкой степени (гемоглобин 95 г/л), сохранялась гепатоспленомегалия. В связи с отсутствием лабораторных признаков гемолиза (отсутствие ретикулоцитоза, нормальные значения билирубина, лактатдегидрогеназы) анемия продолжала трактоваться как железодефицитная. Тромбоцитопения расценена как острая иммунная, проведено лечение внутривенным иммуноглобулином и преднизолоном в дозе 3 мг/кг/сут в течение 2 нед. На фоне терапии был достигнут полный ответ по тромбоцитопении.

Через 1 мес после завершения терапии преднизолоном зафиксировано повторное снижение тромбоцитов и гемоглобина (до 43 г/л). Анемия расценена как постгеморрагическая, признаков гемолиза не было. Выполнена заместительная трансфузия эритроцитарной массой и повторно назначен преднизолон 2 мг/кг/сут. На фоне терапии получен частичный ответ (тромбоциты повысились до $87\text{--}141 \times 10^9/\text{л}$).

В возрасте 2 лет впервые зафиксировано развитие аутоиммунной гемолитической анемии (гемоглобин 65 г/л, ретикулоцитоз, положительная прямая проба Кумбса) и иммунной тромбоцитопении (до $32 \times 10^9/\text{л}$). Проведено лечение в составе внутривенного иммуноглобулина и глюкокортикостероидов (ГКС) с получением частичного ответа (гемоглобин 113 г/л, тромбоциты $132 \times 10^9/\text{л}$).

В возрасте 2 лет 1 месяца ребенок впервые консультирован и обследован в условиях отделения дневного стационара ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, где был установлен диагноз: СФЭ (идиопатический). При иммунологическом обследовании значимых отклонений выявлено не было, дубль-негативные Т-лимфоциты

($\text{TCR}\alpha\beta^+\text{CD}3^+\text{CD}4^-\text{CD}8^-$) составляли 1,53%. Проведено генетическое исследование (секвенирование по Сэнгеру) – мутаций в генах *FAS*, *KRAS*, *NRAS* не обнаружено. За время наблюдения в отделении отмечалось ухудшение состояния в виде тяжелой тромбоцитопении (до $0 \times 10^9/\text{л}$) с развитием кишечного кровотечения и анемии (гемоглобин 60 г/л). Назначена пульс-терапия солу-медролом в дозе 10 мг/кг/сут в течение 4 дней для купирования острого состояния и затем лечение продолжено преднизолоном в дозе 2 мг/кг/сут в течение 2 нед.

Далее ребенок наблюдался по месту жительства, проводились попытки отмены преднизолона, однако быстро развивался рецидив СФЭ и вновь требовалось назначение или увеличение дозы ГКС, максимальный период ремиссии без ГКС составил 4–5 мес.

В возрасте 7 лет пациент повторно был направлен на консультацию в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Ребенок приехал на консультацию через 1 мес от последнего рецидива СФЭ на фоне приема ГКС (доза составляла 0,45 мг/кг/сут). По данным проведенного обследования (таблица 1) было выявлено, что на длительной терапии ГКС у пациента сохраняется течение компенсированного гемолиза. Была инициирована терапия ритуксимабом в качестве 2-й линии.

Выполнено 4 введения ритуксимаба в дозе $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ с интервалом 1 нед. Был получен полный ответ и удалось полностью отменить ГКС, однако при этом сохранялась выраженная гепатоспленомегалия.

Пациент был направлен на генетическое исследование методом NGS, таргетная панель «Иммунологическая». По результатам данного обследования в гене *PIK3CD* выявлена патогенная мутация в гетерозиготном состоянии (таблица 2). В связи с обнаружением молекулярного дефекта ребенку было выполнено комплексное иммунологическое обследование, инструментальное обследование (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) для определения возможных сопутствующих поражений внутренних органов и оценки лимфопролиферативного синдрома.

В результате обследования, учитывая клиническую картину (аутоиммунные осложнения: СФЭ, лимфопролиферативный синдром), лабораторные показатели (снижение TREC до 340 копий на 10^5 лейкоцитов при норме 470–4100), данные визуализации (мелкоочаговое образование в печени), обнаружение патогенной мутации гена *PIK3D*, пациенту был установлен диагноз: первичный комбинированный иммунодефицит – синдром активированной $\text{PI}(3)\text{kd}$ с развитием мультиорганных аутоиммунных осложнений (вторичный СФЭ, лимфопролиферативный синдром).

Была инициирована терапия ингибитором mTOR-киназы сиролимусом в дозе 2 мг/сут и, учитывая сохранение лабораторных признаков гемолиза, проведен повторный курс ритуксимаба №4 одновременно с приемом сиролимуса.

Оценка ответа на терапию через 6 мес выявила наличие лекарственной токсичности сиролимуса в виде колита, а также отсутствие полного контроля над заболеванием (сохранялись рецидивы цитопений, требующие повторных введений ритуксимаба), однако уменьшились проявления лимфопролиферативного синдрома. Проведена смена иммуносупрессивной терапии на микофенолата мофетил (ММФ). На фоне терапии ММФ также сохранялись признаки компен-

сированного гемолиза (ретикулоцитоз), отмечались эпизоды легкой тромбоцитопении (до $100 \times 10^9/\text{л}$), проводились повторные введения ритуксимаба.

В возрасте 9 лет 10 месяцев у пациента отмечено ухудшение состояния в виде появления эритематозной сыпи на коже лица, заподозрена злокачественная лимфопролиферация (по данным мультиспиральной компьютерной томографии выявлены очаги в печени и селезенке, увеличение степени выраженности лимфаденопатии, развитие трехростковой цитопении). Была проведена диагностическая костномозговая пункция, данных за инфильтрацию костного мозга и вирусное поражение не получено, цитогенетических поломок не выявлено.

Выполнена биопсия внутрибрюшного лимфоузла и участка кожи лица. По данным гистологического исследования: ЭБВ-негативное лимфопролиферативное расстройство, неклассифицируемая Т-клеточная лимфома.

Учитывая основное заболевание пациента (лимфома), признаки гемофагоцитоза в костном мозге, паранеопластический процесс (поражение кожи, цитопения), начата специфическая терапия по программе СНОР (циклофосфан, винкристин, дексаметазон). В целях профилактики аутоиммунного гемолиза проводились также введения ритуксимаба, продолжен прием ММФ. Ребенок получил 4 курса специфической терапии, однако после последнего курса наблюдалась отрицательная динамика (вновь появились пятнисто-папулезные элементы на шее и лице, нарастание гепатоспленомегалии, трехростковая цитопения).

Проведена повторная диагностическая биопсия лимфатического узла брюшной полости. Гистологическая картина инфильтрата морфологически и иммунофенотипически идентична результатам первичной биопсии.

Ребенку был проведен 1 блок специфической терапии в составе дексаметазона, гемцитарбина, цисплатина. При проведении контрольного обследования не удалось достигнуть сокращения массы опухоли в брюшной полости.

Было принято решение следующим этапом провести аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от 10/10 HLA-совместимого родственного донора (сibling) с

Таблица 1
Результаты проведенного обследования пациента

Table 1
The patient's test results

Показатель Parameter	Результат Value	Референсные значения Reference range
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	147	115–138
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Thrombocytes, $\times 10^9/\text{L}$	160	150–356
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Leukocytes, $\times 10^9/\text{L}$	9,56	6,05–9,85
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ Neutrophils, $\times 10^9/\text{L}$	7,11	1,5–8,5
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Lymphocytes, $\times 10^9/\text{L}$	1,25	1,5–7
Ретикулоциты, % Reticulocytes, %	2,42	0,2–1,2
Гаптоглобин, г/л Haptoglobin, g/L	0,03	0,3–2
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	21,6	1–17
Прямой билирубин, мкмоль/л Direct bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	8,7	< 3,4
Лактатдегидрогеназа, Ед/л Lactate dehydrogenase, U/L	186	110–295
IgA, г/л IgA, g/L	0,5	0,9–1,9
IgM, г/л IgM, g/L	2,66	0,8–1,9
IgG, г/л IgG, g/L	11,5	8,7–11,7
IgE, Ед/мл IgE, U/mL	12,1	< 100
Альфа/бета + дубль негативные Т-клетки (CD3 ⁺ TcRab ⁺ CD8 ⁻ CD4 ⁻), % Alpha/beta + double-negative T cells (CD3 ⁺ TcRab ⁺ CD8 ⁻ CD4 ⁻), %	1,44	< 5
Прямая проба Кумбса Direct Coombs test	+++ Обнаружены: IgG – титр 1:100, IgG1 – титр 1:1 Detection of IgG (titer: 1:100), IgG1 (titer: 1:1)	

Таблица 2
Выявленные у пациента генетические варианты

Table 2
Genetic variants identified in the patient

Ген Gene	Транскрипт Transcript	Геном (hg19) Genome (hg19)	CDS, белок CDS, protein	Экзон/ интрон Exon/ intron	Тип варианта Variant type	Зиготность Zygosity	Глубина Depth	ID dbSNP, частота аллеля dbSNP ID, allele frequency	Клиническая значимость варианта Clinical significance of the variant
<i>PIK3CD</i>	NM_005026 ENST00000377346	chr1:9787030 G>A	c.3061G>A p.E1021K	Ex 24	Миссенс Missense	het	74x	rs397518423 gnomAD Exomes:–	Патогенный Pathogenic

использованием костного мозга. Миелоинфузия выполнена в июне 2020 г. (в возрасте 10 лет).

Кондиционирование в составе треоосульфана, флударабина и тиотепа, профилактика острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) – циклоспорин А и ММФ. С +14-го дня у пациента зафиксировано развитие острой РТПХ с поражением кожи III степени, кишечника III степени, печени III степени. Пациенту проводилась 4-компонентная иммуносупрессивная терапия: циклоспорин А, солу-медрол, этанерцепт, руксолитиниб. На фоне проводимой терапии острый процесс купирован.

При контрольной мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастированием после ТГСК отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров лимфатических узлов грудной и брюшной полости.

Через 2 года от ТГСК состояние пациента стабильное, отсутствуют проявления РТПХ и инфекционные осложнения, сохраняется ремиссия по аутоиммунным осложнениям (СФЭ), лимфопролиферативному синдрому и лимфоме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай показывает, что СФЭ может явиться самой ранней манифестацией

синдромов с иммунной дисрегуляцией, особенно когда цитопения рецидивирующая, резистентная к стандартной терапии. Подчеркнута важность правильной и своевременной лабораторно-инструментальной диагностики, а также генетического обследования для поиска основного заболевания. Внимательное ведение и наблюдение за пациентом необходимо для своевременной постановки основного диагноза и выбора наилучшей тактики терапии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Kuzminova Zh.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8586-8586>

Fominykh V.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2294-0821>

Kotskaya N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2787-6005>

Mitrakov K.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2010-5534>

Shvets O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5347-7150>

Moiseeva A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6134-3811>

Livshits A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8545-0507>

Kurnikova M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0900-6874>

Литература

- Miano M. How I manage Evans syndrome and AIHA cases in children. *Br J Haematol* 2016; 172: 524–34.
- Кузьмина Ж.А., Пашанов Е.Д., Павлова А.В., Курникова М.А., Мерсиянова И.В., Плясунова С.А. и др. Синдром Фишера–Эванса у детей: анализ генных нарушений и ответа на терапию. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (3): 41–5.
- Rivalta B., Zama D., Pancaldi G., Facchini E., Cantarini M.E., 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. DOI: 10.3389/fped.2019.00304
- Cho J.H., Gregersen P.K. Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease. *N Engl J Med* 2011; 365 (17): 1612–23.
- Li Y.R., Zhao S.D., Li J., Bradford J.P., Mohebnasab M., Steel L., et al. Genetic sharing and heritability of paediatric age of onset autoimmune diseases. *Nat Commun* 2015; 6 (1): 8442.
- Fischer A., Provot J., Jais J.P., Alcais A., Mahlaoui N.; members of the CEREDIH French PID study group. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140 (5): 1388–93.e8.
- Tangye S.G., Al-Herz W., Bousha A., Cunningham-Rundles C., Franco J.L., Holland S.M., et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2022; 42: 1473–507. DOI: 10.1007/s10875-022-01289-3
- Michalovich D., Nejentsev S. Activated PI3 Kinase Delta Syndrome: From Genetics to Therapy. *Front Immunol* 2018; 9: 369. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00369
- Singh A., Joshi V., Jindal A.K., Mathew B., Rawat A. An updated review on activated PI3 kinase delta syndrome (APDS). *Genes Diseases* 2020; 7: 67–74.
- Audia S., Grienay N., Mounier M., Michel M., Bonnotte B. Evans' Syndrome: From Diagnosis to Treatment. *J Clin Med* 2020; 9 (12): 3851. DOI: 10.3390/jcm9123851