

Evans sendromu: İki olgu sunumu*

Kaan Demirören¹, Ümran Çalışkan², Saadet Demirören²

¹Çumra Devlet Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Konya

²Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

Amaç: Evans sendromu, otoimmün trombositopeni (İTP) ve otoimmün hemolitik aneminin (OİHA) birlikte veya peşi sıra gelişimi ile karakterizedir. Tedaviye rağmen hastaların çoğu kronik ya da tekrarlamalar gösteren bir sürece girmekte olup önemli derecede mortaliteye sahiptir. Çocukluk çağında nadir görüldüğü için bu olguları sunmak istedik. **Olgu sunumu:** Sunumuzda biri iki aylık, diğeri bir yaşında iki kız hasta anlatılmaktadır. Her iki hastada da ileri derecede anemi dışında, trombositopeniye ait klinik bir bulgu yoktu. Anemi, trombositopeni, direkt Coombs pozitifliği, retikülositöz birlikteliği ve ikincil nedenlerin olmadığı gösterilmesi ile hastalarda Evans sendromu düşünüldü. Her iki hastamıza da başlanan yüksek doz prednizolon tedavisine rağmen direkt Coombs pozitifliği ve retikülositöz düzelmedi. Yalnızca ikinci olgunun trombosit sayısında kalıcı artış sağlandı. İntravenöz immunoglobulin tedavisi de ek bir yarar sağlamadı. **Sonuç:** Evans sendromu İTP veya hemolitik anemi şeklinde başlayabileceği için akut İTP tanısı düşünülen her hastada direkt Coombs ile retikülosit sayısına bakılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Evans sendromu, hemolitik anemi, trombositopeni, kortikosteroid, intravenöz immunoglobulin, çocukluk çağı

Evans syndrome: Two cases report

Objective: Evans syndrome is defined as the simultaneous or sequential occurrence of autoimmune thrombocytopenia (ITP) and autoimmune hemolytic anemia (AIHA). Despite the therapy, most cases with Evans syndrome have a chronic and relapsing course. Mortality rate is considerably high. Since Evans syndrome is rarely seen in childhood, we aimed to report these cases. **Case report:** We presented two cases, one of which was a 2-months-old girl, and the other was a 1-year-old girl, both have severe anemia as a major finding, and have no clinical evidence of thrombocytopenia. Our diagnosis was Evans syndrome because of the presence of anemia, thrombocytopenia, positive direct Coombs test, reticulocytosis, and the absence of secondary causes. Although we treated them with high dose prednisolone, neither direct Coombs test nor reticulocytosis returned to normal. Only, one year old girl had a permanent rise in thrombocyte count. Intravenous immune globulin therapy did not provide an additional advantage. **Conclusion:** Since Evans syndrome can present itself as ITP or AIHA, direct Coombs test and reticulocyte count should be studied routinely for those patients.

Key words: Evans syndrome, hemolytic anemia, thrombocytopenia, corticosteroid, intravenous immunoglobuline, childhood

Genel Tıp Derg 2002;12(4):151-154

Evans sendromu otoimmün trombositopeni (İTP) ve otoimmün hemolitik aneminin (OİHA) birlikte veya

peşi sıra gelişimi ile karakterizedir. Tedaviye rağmen hastaların çoğu kronik ya da tekrarlamalar gösteren bir sürece girer. Önemli derecede mortaliteye sahiptir (1,2). Evans sendromu tanısını koyabilmek için İTP ve OİHA hastalarının dikkatli değerlendirilmesi ve uzun süreli takibi gerekmektedir. Özellikle çocukluk çağında nadir görülen Evans sendromunu sunduğumuz iki olgu ile tartışmak ve gözden geçirmek istedik.

*Bu yazı 14-18.05.2001 tarihlerinde yapılan XXXVII. Türk Pediatri Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma adresi: Kaan Demirören, Necip Fazıl M, Yüce S, Uhut Siteleri 6/4, 42090 Meram, Konya.

E-posta: kaandem@hotmail.com

Birinci olgu

İki aylık kız hasta sarılık ve kusma şikayetleriyle getirildi. Özgeçmiş ve soy geçmişinde bir özellik yoktu. Fizik muayenesinde, halsiz ve huzursuz görünümde, kalp tepe atımı 180/dak, tansiyonu 90 mmHg, solunum sayısı 40/dak, ateş 37.8°C, cilt ileri derecede soluk idi. Kardiyovasküler sistemde oskültasyonla mezokardiyak odakta 1-2/6° sistolik üfürüm duyuldu. Üç cm palpe edilen karaciğeri, 4 cm palpe edilen dalağı mevcuttu. Diğer sistem muayene bulguları normal olarak değerlendirildi. Tam kan sayımında hemoglobin (Hb) 3.6 g/dl, MCV 99.1 fL, RDW % 35.1, lökosit sayımı 27900/mm³, trombosit sayımı 33800/mm³, periferik yaymasında belirgin anizositoz, poikilositoz, yer yer sferosit ve makrosit, normoblast, polikromazi, lenfositöz tespit edildi. Trombositler çok nadir ve tekli olup atipik hücre izlenmedi. Kan biyokimyasında total bilirubin 3.7 mg/dl, direkt bilirubin 1 mg/dl, SGOT 76 U/L, SGPT 39 U/L, LDH 1699 U/L olup diğer parametreler normaldi. Tam idrar tetkiki normal bulundu. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 142 mm/saat, retikülosit % 12 bulundu. Kan grubu A Rh (+), direkt Coombs (+) idi. İdrarda Hb, kan B12 ve folik asit düzeyleri ile Hb elektroforezi yaşına göre normal sonuçlar verdi. TORCH grubu antikorları, monotest, viral hepatit belirleyicileri (-) idi. Parvovirüs antikorları bakılmadı. İgG 1194 (yaşa göre normali: 300-1000), İgA 62.9 (yaşa göre normali: 3-82), İgM 258.3 (yaşa göre normali: 15-109) mg/dl, İgE 29.8 IU/ml bulundu. Antitrombosit antikor, antinükleer antikor ve anti-DNA (-) idi. Plazma serbest Hb'i ve kan haptoglobulin düzeyi çalışılmadı. Göğüs grafisi normaldi. Batın ultrasonografisinde hepatosplenomegali tespit edildi. Kemik iliği aspirasyonu incelemesinde hiperselülerite, normoblastik ve hafif megaloblastik eritropoez, genç megakaryositlerde artış ve nadir trombosit olup atipik hücre yoktu. Bu bulgularla hastada otoimmün hemolitik anemi ve trombositopeni birlikteliği (Evans sendromu) düşünüldü. Hastaya anemik kalp yetmezliği nedeniyle bir kez A Rh (+) ile ve bir kez de uygun kan bulunamadığı için O Rh (-) eritrosit süspansiyonu ile transfüzyon yapıldı. 2 mg/kg/gün dozunda prednizolon başlandı. Tedaviye folik asit eklendi. Trombositler önce yükselmesine rağmen tekrar düşüş gösterdi. Bir ay steroid tedavisine rağmen retikülosit değeri % 8-12 arasında seyretti ve direkt Coombs negatifleşmedi. Bunun üzerine

prednizolonun azaltılarak kesilmesi düşünüldü ve intravenöz İg 2 g/kg/gün dozunda 2 gün verildi. Bu tedaviye de yanıt alınmadı. Hb değerinin tekrar düşmeye başlaması üzerine kan transfüzyonu yapılmak istendi. Ancak A Rh (+) veya O Rh (-) kan grubundan donörlerle yapılan kros major ve minör çalışmaları uyumsuzluk gösterdi. Bunun otoantikörlere bağlı olabileceği düşünüldü. Plazmaferez imkanı olmadığından ve antikor tarama ve tanımlama testleri için hasta uygun bir merkeze sevk edildi. Hastanın sevk edildiği merkezde Evans sendromu tanısıyla takip edildiği ve 20 gün sonra kaybedildiği öğrenildi.

İkinci olgu

Bir yaşındaki kız hasta öksürük, ateş, halsizlik şikayetleriyle getirildi. Özgeçmiş ve soy geçmişinde bir özellik yoktu. Fizik muayenesinde halsiz ve huzursuz görünümde, kalp tepe atımı 146/dak, tansiyonu 80 mmHg (nabızdan), solunum sayısı 60/dak, ateş 36.5°C, cilt ileri derecede soluk idi. Kardiyovasküler sistemde oskültasyonla 1-2/6° sistolik üfürümü duyuldu. Batında palpasyonla 3'er cm ele gelen karaciğer ve dalağı mevcut olup, diğer sistem muayene bulguları normaldi. Tam kan sayımında Hb 2.5 g/dl, MCV 87.6 fL, RDW % 26.8, lökosit sayımı 5820/mm³, trombosit sayımı 24800/mm³, periferik yaymasında anizositoz, poikilositoz, yer yer makrosit ve normoblast, hipokromi ve lenfosit hakimiyeti tespit edildi. Trombositler 1-2'li ve nadir olup atipik hücre izlenmedi. LDH yüksekliği dışında kan biyokimyası ve tam idrar tetkiki normaldi. ESH 120 mm/saat, retikülosit % 15 bulundu. Kan grubu AB Rh (+), direkt Coombs (+) idi. İdrarda Hb ve plazma serbest Hb'i (-) bulundu. Parvovirüs ile CMV'nin İgG antikorları (+), İgM antikorları ve ayrıca monotest, hepatit belirleyicileri, antiHIV (-) idi. Soğuk aglütinin, ANA, anti-DNA (-) bulundu. İgG 1058 (yaşa göre normali: 500-1200), İgA 37 (yaşa göre normali: 14-108), İgM 80.8 (yaşa göre normali: 43-239) mg/dl, İgE 33.7 IU/ml bulundu. Antitrombosit antikor ve kan haptoglobulin düzeyi çalışılmadı. Göğüs filmi ve batın ultrasonografisi, hepatosplenomegali haricinde, normal idi. Kemik iliğinde normoblastik eritropoez gözlenirken atipik hücre yoktu. Genç megakaryositlerde artış ile birlikte trombositler seyrek, 1-2'li olarak izlendi. Bu bulgularla hastada otoimmün hemolitik anemi ve

trombositopeni birlikteliği (Evans sendromu) düşünüldü. Tedavi için metil prednizolon 3 gün 30 mg/kg/gün, 4 gün 20 mg/kg/gün dozlarında verildi ve steroid tedavisine prednizolon 2 mg/kg/gün olarak devam edildi. 3 hafta sonunda trombosit sayısı 267000/mm³'e yükselmesine rağmen Hb'in istenen seviyeye çıkmaması, retikülosit yüksekliğinin ve direkt Coombs (+)'liğinin devamı üzerine intravenöz İg 2 g/kg/gün, 2 gün dozunda verildi. Fakat buna da cevap alınamadı ve 1 mg/kg/gün prednizolon ile tedaviye devam edildi. Splenektomi olasılığına binaen hasta pnömokok, meningokok, H. influenza için aşılandı ve tedaviye folik asit eklendi. Halen izlenmekte olan hastanın, hastalığın başlangıcından 8 ay sonra genel durumunun iyi olup, karaciğerin 2 cm ele geldiği, dalağın palpe edilmediği, Hb değeri (11 g/dl) ile trombosit sayısının (384000/mm³) yükselmiş, hafif retikülosit yüksekliği (% 2.8) ile direkt Coombs (+)'liğinin devam ettiği ve ESH'nin 22 mm/saat olduğu görülmektedir.

Tartışma

Evans sendromu İTP ve OİHA birlikte veya ardarda görülmesi ile karakterizedir. Tedavi hastaların çoğunda yetersiz kalmakta ve hastalık kronikleşmekte ya da tekrarlamaktadır. Mortalite oranı yüksektir (1,2). Hastaların önemli bir kısmında nötropeni de mevcuttur (1,3).

Evans sendromunda eritrosit, trombosit ve nötrofillere karşı oluşan antikörlerin varlığı gösterilmiştir. İzole trombositopeni veya hemolitik anemi epizodlarının oluşu ile invitro çalışmalar eritrositler ve trombositler üzerinde farklı antijenik determinantları hedefleyen antikörlerin varlığını düşündürmektedir (3,4). Evans sendromunda humoral ve hücrel immun cevapta bozulmalar gösterilmiştir (4,5). İTP ve OİHA'nin primer immun yetmezlikler (1,6-9), kollajen doku hastalıkları, lenfoproliferatif bozukluklar ve otoimmun lenfoproliferatif sendrom (10-13) ile birlikteliği bildirilmiştir.

Olguların her ikisi de kız olup tanı yaşları küçüktü. Her iki hastada da İTP tablosu değil, OİHA tablosu klinik görünümüne hakimdi. İleri derecede anemi hastaların geliş sebeplerini oluşturmaktaydı. İki hastada da hepatosplenomegali mevcuttu, fakat lenfadenopati tespit edilmedi. Evans sendromunda sık görüldüğü bildirilmekle beraber (1,3), her iki

olguda da nötropeni yoktu ve takiplerde de olmadı. Trombositopeniye bağlı herhangi bir kanama bulgusuna gerek ilk başvuruda ve gerekse takiplerde rastlanmadı.

Evans sendromunun IgA eksikliği veya yaygın değişken immun yetmezlik ile birlikteliği bildirilmişken (6-9), hastalarımızda İg düzeylerinde bu açıdan bir anormallik tespit edilmedi. Üstelik birinci olguda İgG ile İgM'nin yüksek olduğu görüldü. İTP ile OİHA SLE'nin ilk bulgularından biri olabilmektedir. Bir grup İTP veya OİHA'li genç erişkinde aşık bir SLE tanısı olmadığı halde çok düşük titrelerde ANA ve çok düşük titrelerde anti-dsDNA pozitifliği saptanmıştır (1). Hastalarımızda ANA ve antiDNA normal bulunurken kollajen doku hastalığını düşündürecek başka bir bulgu da tespit edilmemiştir.

İnterstisyel nefrit, Guillain-Barre sendromu, insüline bağımlı diabetes mellitus, astım ve ekzema gibi hastalıkların eşlik edebilmesi yaygın bir immun sistem bozukluğunun varlığını destekler (1). Bir raporda kronik OİHA'li hastaların yaklaşık yarısında yaygın lenfadenopati, anormal serum İg'leri ve İTP ile karakterize bir yaygın immun disregülasyonun varlığı ileri sürülmüştür (1). Hastalarımızda bunlar gibi veya başka bir sistemik hastalık tespit edilmedi.

Evans sendromlu hastaların çoğu tedaviye direnç gösterir ve kronik İTP ve/veya kronik OİHA şeklinde kalıcı olur (1). Hastalarımızda prednizolon tedavisine rağmen direkt Coombs pozitifliği ve retikülositoz düzelmedi. Yalnızca ikinci olgunun trombosit sayısında kalıcı bir artış sağlandı. İntravenöz İg tedavisi de ek bir yarar sağlamadı. Evans sendromunun prognozu izole İTP veya OİHA'ye göre daha kötüdür. Değişik tedavi şekilleri denenmesine rağmen iyi bir yanıt alınamamıştır. Pek çok hasta tedaviye bağımlı veya dirençlidir (14-16). Kronik İTP veya OİHA'nin tersine Evans sendromunda splenektomiye cevap da iyi değildir (17). Bu nedenle hastalarımızda splenektomi yapılması düşünülmemiştir.

OİHA'li çocukların yaklaşık % 20-25'inde İTP gelişebilmesine rağmen İTP'li hastalarda OİHA'nin gelişimi daha nadirdir (1,3). Bu nedenle İTP tanısı alan bir hastada ve bu hastanın takiplerinde zaman zaman Coombs testi ve retikülosit sayımı, OİHA'li

hastada ise trombosit sayımı yapılarak Evans sendromu araştırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Savasan S, Warriier I, Ravindranath Y. The spectrum of Evans' syndrome. Arch Dis Child 1997;77:245-8.
2. Pui C-H, Williams J, Wang W. Evans' syndrome in childhood. J Pediatr 1980;97:754-8.
3. Pegels JG, Helmerhorst FM, van Leeuwen EF, van de Plas-van Dalen C, Engelfriet CP, von dem Borne AEGKR. The Evans' syndrome: Characterization of the responsible autoantibodies. Br J Haematol 1982;51:445-50.
4. Miller BA, Beardsley DS. Autoimmune pancytopenia of childhood associated with multisystem disease manifestations. J Pediatr 1983;103:877-81.
5. Wang W, Herrod H, Pui C-H, Presbury G, Williams J. Immunoregulatory abnormalities in Evans' syndrome. Am J Hematol 1983;15:381-90.
6. Sanal Ö, Ersoy F, Metin A, Tezcan I, Berkel AI, Yel L. Selective IgA deficiency with unusual features: Development of common variable immunodeficiency, Sjögren's syndrome, autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenic purpura. Acta Pediatr Jpn 1995;37:526-9.
7. Hansen OP, Srrensen CH, Astrup L. Evans' syndrome in IgA deficiency. Episodic autoimmune haemolytic anemia and thrombocytopenia during a 10 years observation period. Scand J Haematol 1982;29:265-70.
8. Cuesta B, Fernández J, Pardo J, Paramo JA, Gomez C, Rocha E. Evans' syndrome, chronic active hepatitis and focal glomerulonephritis in IgA deficiency. Acta Haematol 1986;75:1-5.
9. Sneller MC, Strober W, Einstein E, Jaffe JS, Cunningham-Rundles C. New insights into common variable immunodeficiency. Ann Intern Med 1993;118:720-30.
10. Sneller MC, Straus SE, Jaffe ES, Jaffe JS, Fleisher TA, Stetler-Stevenson M, et al. A novel lymphoproliferative/autoimmune syndrome resembling murine lpr/gld disease. J Clin Invest 1992;90:334-41.
11. Fisher GH, Rosenberg FJ, Straus SE, Dale JK, Middleton LA, Lin AY, et al. Dominant interfering Fas gene mutations impair apoptosis in a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. Cell 1995;81:935-46.
12. Rieux-Laucat F, Le Deist F, Hivroz C, Roberts IA, Debatin KM, Fischer A, et al. Mutations in Fas associated with human lymphoproliferative syndrome and autoimmunity. Science 1995;268:1347-9.
13. Le Deist F, Emile J-F, Rieux-Laucat F, Benkerrou M, Roberts I, Brousse N, et al. Clinical, immunological, and pathological consequences of Fas-deficient conditions. Lancet 1996;348:719-23.
14. Nuss R, Wang W. Intravenous gamma globulin for thrombocytopenia in children with Evans' syndrome. Am J Pediatr Hematol Oncol 1987;9:164-7.
15. Scaradavou A, Bussel J. Treatment of refractory Evans' syndrome with alternate-day cyclosporine and prednisone. J Pediatr Hematol Oncol 1995;17:290-5.
16. Rackoff WR, Manno CS. Treatment of refractory Evans' syndrome with alternate-day cyclosporine and prednisone. Am J Pediatr Hematol Oncol 1994;16:156-8.
17. Simons SM, Main CA, Yaish HM, Rutzky J. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children. J Pediatr 1975;87:16-22.