

Синдром Фишера–Эванса у детей: анализ генных нарушений и ответа на терапию

Ж.А. Кузьмина, Е.Д. Пашанов, А.В. Павлова, М.А. Курникова, И.В. Мерсиянова, С.А. Плясунова, Н.С. Сметанина

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

Синдром Фишера–Эванса (СФЭ) – двух-/трехростковая иммунная гемопатия в отсутствие других заболеваний. СФЭ может быть первичным/идиопатическим и вторичным, на фоне других заболеваний. У детей СФЭ нередко связан с первичным иммунодефицитным состоянием (ПИДС). В статье представлен ретроспективный анализ данных группы детей (n = 14) с СФЭ, обратившихся в НМИЦ ДГОИ в период 2012–2019 гг., с целью демонстрации необходимости проведения молекулярно-генетического исследования для диагностики ПИДС. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ. Всем пациентам было проведено исследование методом секвенирования следующего поколения (NGS). Медиана возраста дебюта заболевания составила 5,5 года (от 5 мес. до 16 лет). Соотношение по полу (мальчики:девочки) – 1,8:1. По результатам генетического обследования у 10 (71,4%) из 14 пациентов СФЭ оказался вторичным. Медиана возраста дебюта заболевания у пациентов с вторичным СФЭ – 4 года; минимальный возраст – 5 мес.; максимальный – 12 лет. Распределение по полу (мальчики:девочки) – 7:3. Чаще встречался дебют заболевания, ассоциированный с ИТП (35,7% больных) или одновременно с ИТП и АИГА (35,7% пациентов); реже начало заболевания было связано с АИГА с последующим присоединением ИТП (21,4% детей). Трехростковая иммунная цитопения отмечена у 1 пациента с СФЭ, ассоциированным с ПИДС. Среди наших пациентов с дебютом заболевания, ассоциированным с АИГА, ни в одном случае не было выявлено ПИДС. Отмечена крайне низкая эффективность ГКС и ВВИГ при СФЭ: практически в 100% случаев пациентам анализируемой группы требовалось назначение второй и последующих линий терапии. Среди других видов терапии, эффективных как при первичном, так и при вторичном СФЭ, следует отметить ритуксимаб (62% пациентов сохраняют ремиссию до 1 года) и ММФ (80% пациентов сохраняют ремиссию до 1 года). На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что у пациентов с СФЭ мужского пола до 18 лет, которые дебютировали с ИТП, необходим тщательный поиск ПИДС с включением генетического анализа, так как у больных этой группы, наиболее высокая частота встречаемости ПИДС. Лечение СФЭ ГКС и ВВИГ практически всегда малоэффективно, требуется назначение второй и последующих линий терапии. Препараты выбора, имеющие наибольшую эффективность среди пациентов с СФЭ, – ритуксимаб и ММФ.

Ключевые слова: синдром Фишера Эванса, аутоиммунная цитопения, дети, диагностика, лечение

Кузьмина Ж.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (3): 41–45.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-41-45

Fisher–Evans Syndrome in Children: an Analysis of Genetic Defects and Therapy Response

Z.A. Kuzminova, E.D. Pashanov, A.V. Pavlova, M.A. Kurnikova, I.V. Mersiyanova, S.A. Plyasunova, N.S. Smetanina

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

The Fisher–Evans syndrome (FES), also known as Evans syndrome (ES) is an immune hemopathy characterized by bicytopenia or pancytopenia in the absence of other diseases. FES may be either primary/idiopathic, or secondary, occurring against the background of other diseases. In children, FES is frequently related to a primary immunodeficiency disorder (PID). This article presents a retrospective data analysis of a cohort of pediatric patients (n = 14) with FES, the aim of which is to demonstrate the necessity of conducting a molecular genetic investigation for PID diagnosis. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. The patients from this cohort were presented at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology during the period 2012–2019. All of these patients underwent Next Generation Sequencing (NGS). The median age of disease onset was 5.5 years (from 5 months to 16 years). The male-to-female ratio was 1.8:1. Thanks to the results of the genetic investigation conducted on 14 patients with FES, it was possible to identify 10 children (71.4%) who had secondary FES. The median age of disease onset in patients with secondary FES was 4 years, the minimum age was 5 months, the maximum age was 12 years. The male-to-female ratio was 7:3. Most frequently, the disease onset was associated with ITP, immune thrombocytopenia (35.7% of patients) or simultaneously with ITP and AIHA, autoimmune hemolytic anemia (35.7% of patients); less frequently, the disease onset was associated with AIHA, with a subsequent occurrence of ITP (21.4% of patients). A pancytopenia was identified in 1 patient with FES associated with a PID. Among our patients with a disease onset associated

© 2019 НМИЦ ДГОИ

Поступила 21.03.2019

Принята к печати 10.06.2019

Контактная информация:

Кузьмина Жанна Андреевна, гематолог, научный сотрудник отдела оптимизации лечения гематологических заболеваний Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: zfokina@yandex.ru

© 2019 by NMRC PHOI

Received 21.03.2019

Accepted 10.06.2019

Correspondence:

Jeanne A. Kuzminova, hematologist, scientist of the Department of Hematology and cell technology Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: zfokina@yandex.ru

with AIHA, there was not a single case with a PID. We noted an extremely low effectiveness of glucocorticoids and IVIGs for the treatment of FES: in practically 100% of cases, the patients in the analysed group required second and subsequent lines of therapy. Among other therapy types, effective for both primary and secondary FES, we should note rituximab (62% of patients stay in remission for up to 1 year) and MMF (80% of patients stay in remission for up to 1 year). On the basis of the conducted study we can conclude that male patients with FES under 18 years of age whose disease onset was associated with ITP need to be thoroughly tested for PID, including genetic testing, since patients in this group have the greatest PID incidence. Treating FES with glucocorticoids and IVIGs is nearly always not very effective and second and subsequent lines of therapy are required.

The drugs of choice which are most effective for patients with FES are rituximab and MMF.

Key words: *Evans syndrome, autoimmune cytopenias, children, diagnosis, treatment*

Kuzminova Z.A., et al. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*, 2019; 18 (3): 41–45.

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-41-45

Синдром Фишера–Эванса (СФЭ) – редкое заболевание, которое первоначально было охарактеризовано как наличие аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) и иммунной тромбоцитопении (ИТП) неизвестной этиологии (*R.S. Evans и соавт.*, 1951). Со временем определение этого заболевания менялось, и сегодня СФЭ диагностируют при наличии поражения по меньшей мере двух линий клеток крови в случае отсутствия других заболеваний [1].

Точных данных о заболеваемости СФЭ среди детей нет. Самое большое доступное педиатрическое исследование проведено во Франции *N. Aladjidi и соавт.* и включало 156 детей с СФЭ. Медиана возраста развития цитопении составила 5,4 года (от 0,2 до 17,2 года); в группе пациентов младшего возраста преобладали мальчики, в старшей возрастной группе – девочки [2]. Смертность среди детей составила 7–10% [2, 3].

СФЭ может быть как первичным/идиопатическим, так и вторичным, на фоне других заболеваний. Первичный СФЭ является диагнозом исключения, в этом случае необходим тщательный поиск основного заболевания, так как эффективность проводимой терапии значительно отличается при первичном и вторичном СФЭ.

Развитие СФЭ у детей может быть начальным проявлением первичного иммунодефицитного состояния (ПИДС) [4]. У детей с иммунными цитопениями необходимо исключить такие заболевания, как системная красная волчанка (СКВ), общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН), аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС), гемофагоцитарные заболевания. Перечень дифференциальных диагнозов расширяется, к нему добавлены *MonoMac* синдром (GATA2 дефицит), дефицит CD27, LRBA-синдром, синдром активированной PI3KD (АПДС), X-сцепленный иммунодефицит с дефектом магния (дефицит MAGT1) и др. [4].

У взрослых и детей СФЭ имеет отличия. В исследовании *M. Michel и соавт.* у 68 взрослых пациентов с СФЭ не было выявлено ни одного ПИДС, однако 8 случаев СФЭ были связаны с развитием злока-

чественного заболевания [5]. Напротив, в педиатрическом исследовании *N. Aladjidi и соавт.* у 3 из 156 детей идентифицировали ПИДС, но ни в одном случае он не был связан со злокачественными новообразованиями [2].

СФЭ имеет хроническое, рецидивирующее течение; статус заболевания и состояние пациентов зачастую зависят от длительного приема иммуносупрессивных препаратов [2, 6]. Терапия СФЭ у детей – сложная задача из-за отсутствия научно обоснованных данных. Препаратами выбора первой линии остаются глюкокортикостероиды (ГКС) – в монотерапии или в комбинации с внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ), однако эффективность данной терапии невысока, около 69% пациентов требуют назначения второй и последующих линий терапии [2, 6]. В качестве второй линии терапии при рефрактерном и рецидивирующем течении изначально применяли спленэктомию, но сегодня ее вытеснила терапия ритуксимабом [6].

В статье представлен результат анализа данных небольшой группы пациентов в возрасте до 18 лет с СФЭ. Цель анализа – показать необходимость проведения диагностического поиска иммунодефицитных состояний у детей как основного заболевания при развитии СФЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ данных пациентов в возрасте до 18 лет, обращавшихся в НИИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России с клиническим диагнозом СФЭ в период с 2012 по 2019 год. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НИИЦ ДГОИ. Проанализирована имеющаяся медицинская документация (выписки, результаты обследования). Всем пациентам провели генетическое обследование методом высокопроизводительного секвенирования ДНК (NGS) с использованием «иммунологической» панели, включающей 345 генов, мутации в которых приводят к развитию ПИДС. При этом отсутствие

Таблица

Генетическая характеристика пациентов с вторичным СФЭ

Пациент, пол	Возраст дебюта заболевания	Первично пораженный росток	Результат NGS	Окончательный диагноз
№ 1 Б.В., муж.	4 года	ИТП	В гене <i>WAS</i> в интроне 3 обнаружена замена одного нуклеотида в гемизиготном состоянии с.361-7T > A	ПИДС, синдром Вискотта–Олдрича
№ 2 Б.М., муж.	18 мес.	3-ростковая цитопения	В гене <i>NFKB1</i> обнаружена делеция одного нуклеотида с.1183delG в гетерозиготном состоянии	Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН)
№ 3 В.Р., муж.	8 мес.	ИТП	В гене <i>PIK3CD</i> обнаружена замена одного нуклеотида в гетерозиготном состоянии с.3061G > A	ПИДС
№ 4 Г.С., жен.	5 мес.	АИГА + ИТП	В гене <i>PIK3CD</i> обнаружена замена одного нуклеотида в гетерозиготном состоянии с.859G > C	ПИДС
№ 5 З.В., муж.	7 лет	ИТП	В гене <i>RTEL1</i> обнаружена замена одного нуклеотида в гетерозиготном состоянии с.538+3A > G	ПИДС
№ 6 К.М., муж.	10 мес.	АИГА + ИТП	В гене <i>ADAMTS13</i> обнаружены два генетических варианта: 1) замена одного нуклеотида в гетерозиготном состоянии с.527T > G; 2) инсерция одного нуклеотида в экзоне 29 (последний экзон) в гетерозиготном состоянии: с.4143dupA	Врожденная тромбоцитопеническая пурпура (врожденный дефицит <i>ADAMTS13</i>)
№ 7 Н.Д., муж.	12 лет	АИГА + ИТП	Не найдено патогенных мутаций в исследованной панели генов	ПИДС
№ 8 О.И., муж.	4 года	АИГА + ИТП	В гене <i>KRAS</i> обнаружена замена одного нуклеотида в гетерозиготном состоянии с.37G > T	ПИДС
№ 9 Х.П., жен.	8 лет	ИТП	В гене <i>KRAS</i> обнаружена замена одного нуклеотида в гетерозиготном состоянии с.64C > A	ПИДС
№ 10 П.Е., жен.	2 года	ИТП	Не найдено патогенных мутаций в исследованной панели генов; хромосомный микроматричный анализ: микродупликация участка длинного плеча 15 хромосомы; микроделеция 22 хромосомы, затрагивающая регион 22q11.21	ПИДС, синдром Ди Джорджи

мутаций, выявленное методом NGS с использованием данной панели, не является основанием для исключения диагноза ПИДС при наличии у пациента других критериев диагноза.

Для анализа были отобраны 14 пациентов с первичным диагнозом «синдром Фишера–Эванса». Медиана возраста дебюта заболевания составила 5,5 года (от 5 мес. до 16 лет). Соотношение по полу (мальчики:девочки) – 1,8:1.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам генетического обследования 14 пациентов с СФЭ удалось выявить 10 (71,4%) детей, у которых СФЭ оказался вторичным. Медиана возраста дебюта заболевания у пациентов с вторичным СФЭ – 4 года, минимальный возраст – 5 мес.; максимальный – 12 лет. Распределение по полу (мальчики:девочки) – 7:3.

В группе вторичных СФЭ у одного пациента был диагностирован врожденный дефицит фермента ADAMTS13; у остальных пациентов выявлены различные ПИДС. Один пациент (мальчик) был отнесен к группе пациентов с первичными иммунодефицитами без выявленной мутации, поскольку клиническая картина и лабораторные признаки говорят о высокой вероятности ПИДС у данного пациента. Распределение по диагнозам и характеристике генетического дефекта представлено в *таблице*.

Диагноз «идиопатический синдром Фишера–Эванса» был у 4 (28,6%) пациентов; медиана возраста дебюта заболевания – 8,9 года (от 8 мес. до 16 лет). Распределение по полу (мальчики:девочки) – 1:1. У детей этой группы отсутствовали клинические и лабораторные данные, свидетельствующие о других системных заболеваниях; при проведении генетического обследования у них не выявили патогенных мутаций.

Среди пациентов с ранним дебютом заболевания (до 3 лет) оказалось 6 (42,9%) человек; у 5 из них при молекулярно-генетическом обследовании диагностировали ПИДС. Дебют заболевания после 3 лет был выявлен у 8 (57,1%) человек, в том числе у 5 с ПИДС.

У 5 (37,5%) из всех пациентов с СФЭ в дебюте заболевания наблюдалась изолированная ИТП; среди них было 4 (80%) пациента с ПИДС. Дебютировали с АИГА 3 (21,4%) пациента – все с идиопатическим СФЭ. Дебют одновременно с ИТП и АИГА наблюдался у 5 (35,7%) пациентов; 4 (80%) из них – с ПИДС. У 1 (7,2%) пациента в дебюте заболевания отмечена иммунная трехростковая цитопения, у него также был диагностирован ПИДС.

Положительную прямую пробу Кумбса выявили при обследовании у 12 (85,7%) из всех пациентов с СФЭ; отрицательную – у 2 (14,3%), в том числе у одного пациента диагностировали врожденный дефицит ADAMTS13, а второй имел идиопатический СФЭ. У 6 из 12 пациентов с положительной прямой пробой Кумбса удалось провести расширенное исследование: 4 (66,6%) пациента имели положительную прямую пробу Кумбса, опосредованную IgG, субкласс IgG1; 1 (16,7%) пациент – опосредованную IgG (16,7%) и 1 (16,7%) – опосредованную IgG и IgA.

Анализ терапии у пациентов с СФЭ показал, что при вторичном СФЭ 8 из 10 пациентов получали в первой линии терапию ГКС, у 6 (60%) из них отмечены рецидивы при снижении дозы или отмене ГКС. У одного пациента (с врожденным дефицитом ADAMTS13) изначально проводили лечение ВВИГ – ремиссия сохранялась в течение 2 лет; затем при рецидиве применяли комбинацию ГКС с ВВИГ – ремиссия сохранялась в течение 1 года, после этого вновь развился рецидив. Повторно ремиссия была достигнута после

введения ВВИГ без ГКС. У одной девочки с синдромом активированной PI3KD до момента постановки диагноза была достигнута ремиссия после лечения преднизолоном в дозе 2 мг/кг/сут, в течение 3 недель, одновременно с ВВИГ, в дальнейшем применяли 6 коротких курсов пульс-терапии метилпреднизолоном.

У 2 пациентов с вторичным СФЭ в качестве первой линии терапии использовали ВВИГ в монотерапии – с кратковременным эффектом.

Во второй линии терапии у 5 пациентов использовали ритуксимаб: у 3 (60%) пациентов был получен ответ; у 1 (20%) ремиссия после курса ритуксимаба сохранялась в течение 1 года, затем развился рецидив; у 1 (20%) пациента ответ на терапию ритуксимабом не получен.

У 4 пациентов проведена терапия микофенолата мофетиллом (ММФ): ремиссия достигнута у 3 (75%); у одного пациента терапия была неэффективной. Среди других иммуносупрессивных препаратов применяли: циклофосфамид – у одного пациента (без эффекта); даназол – у одного (без эффекта) и сиролimus – у одного пациента с ОВИН (достигнута ремиссия).

Пациенты со вторичным СФЭ на фоне ПИДС после уточнения диагноза перешли под наблюдение иммунологов и получают терапию в соответствии с основным диагнозом.

Все пациенты с идиопатическим СФЭ (4 человека) в качестве первой линии терапии получили ГКС; после их отмены у всех развился рецидив. Максимальная длительность ремиссии у этих пациентов составила 1 мес.

В первой линии терапии 4 пациента получали ВВИГ одновременно с ГКС. У 1 (25%) пациентки длительная ремиссия сохранялась в течение 1 года, затем развился рецидив; у остальных ответ сохранялся непродолжительно (до 1 мес.).

Во второй линии терапии 3 пациента получали ритуксимаб: у одной пациентки после проведенного курса получен ответ, ремиссия сохранялась 1 год 3 мес.; после рецидива ответ вновь был достигнут после повторного введения ритуксимаба, ремиссия сохраняется в течение 10 мес. У одного пациента после курса ритуксимаба ремиссия сохранялась в течение 1 года, после этого развился рецидив, который потребовал смены терапии. У одного пациента до рецидива ремиссия сохранялась в течение 2 мес.

У одного пациента была предпринята попытка применения циклоспорина А, однако ответ на терапию не получен. Одному пациенту после терапии ритуксимабом назначили ММФ – ответ на терапию был получен, однако после отмены препарата ремиссия сохранялась в течение 1 года; при развитии рецидива ММФ назначили повторно. На сегодняшний день в исследуемой группе пациентов не зарегистрировано ни одного летального исхода.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные результаты сопоставимы с данными, опубликованными в работе *N. Aladjidi и соавт.*, касающимися характеристики пациентов с СФЭ: их процентное соотношение совпадает, несмотря на небольшую выборку больных в нашем исследовании. В нашей группе пациентов СФЭ также чаще встречался среди мальчиков; средний возраст дебюта заболевания составил 5,5 года (в исследовании *N. Aladjidi и соавт.* – 5,4 года); пик заболеваемости по возрасту не зафиксирован.

Вторичный СФЭ на фоне ПИДС развивался у мальчиков в 3,5 раза чаще, а идиопатический СФЭ одинаково часто встречался у мальчиков и девочек. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что более чем в половине случаев (71,4%) СФЭ у детей ассоциирован с ПИДС, что согласуется с данными, ранее опубликованными в исследовании *N. Aladjidi и соавт.* (у 60% детей СФЭ был ассоциирован с иммунными нарушениями). Примерно одинаковым оказалось число пациентов с ранним (до 3 лет) дебютом СФЭ и с дебютом заболевания после 3 лет; такое же распределение получено и среди больных с СФЭ, ассоциированным с ПИДС.

Среди первичных проявлений чаще встречается дебют заболевания, ассоциированный с ИТП (35,7% – в нашей группе пациентов и 29% – в исследовании *N. Aladjidi и соавт.*) или одновременно с ИТП и АИГА (35,7 и 46% соответственно); несколько реже начало заболевания связано с АИГА с последующим присоединением ИТП (21,4 и 25% соответственно). Очень редко встречается трехростковая иммунная цитопения: в работе *N. Aladjidi и соавт.* иммунная нейтропения в дебюте заболевания зафиксирована у 2 больных, а в нашем исследовании – у 1 пациента с СФЭ, ассоциированным с ПИДС. Среди наших пациентов с дебютом заболевания, ассоциированным с АИГА, ни в одном случае не было выявлено ПИДС.

Отмечена крайне низкая эффективность лечения ГКС и ВВИГ при СФЭ: практически в 100% случаев пациентам анализируемой группы требовалось назначение второй и последующих линий терапии. Среди других видов терапии, эффективных как при первичном, так и при вторичном СФЭ, следует отметить ритуксимаб (62% пациентов сохраняют ремиссию до 1 года) и ММФ (показана эффективность у 80% пациентов с сохранением ремиссии до 1 года).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что пациентам с СФЭ мужского пола до 18 лет, которые дебютировали с вовлечения тромбоцитарного звена, показано проведение углубленного иммунологического обследования с включением генетического анализа, так как у больных этой группы, по нашим данным, оказалась наиболее высокая частота встречаемости ПИДС. Возможно, для таких пациентов необходимо создать скрининговые панели обследования.

Лечение СФЭ ГКС и ВВИГ практически всегда требует назначения второй и последующих линий терапии. Препараты выбора, имеющие наибольшую эффективность среди пациентов, включенных в исследование, – ритуксимаб и ММФ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

Pashanov E.D. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0080-3367>

Pavlova A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3974-5662>

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

Mersyanova I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0471-2956>

Plyasunova S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4503-0735>

Smetanina N.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8805-1499>

Литература

- Miano M. How I manage Evans syndrome and AIHA cases in children. *Br J Haematol* 2016; 172: 524–34.
- Aladjidi N, Jutand M.-A., Beaubois C., Fernandes H., Jeanpetit J., Coureau G., et al. Evans syndrome in children: long-term outcome in prospective French national observation cohort. *Front Pediatr* 2015; 3: 79.
- Michel M., Chanet V., Dechartres A., Morin A.S., Piette J.C., 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; 114: 3167–72.
- Seidel M.G. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. *Blood* 2014; 124 (15): 2337–44.
- Mathew P.I., Chen G., Wang W. Evans syndrome: results of a national survey. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19 (5): 433–7.
- Jaime-Perez J.C., Elva P., Aguilar-Calderon P.E., Salazar-Cavazos L., Gomez-Almaguer D. Evans syndrome: clinical perspectives, biological insights and treatment modalities. *J Blood Med* 2018; 9: 171–84.