

# 《Evans 综合征诊断和治疗中国专家共识 (2024 年版)》解读

张连生<sup>1</sup> 刘玉梅<sup>2</sup> 王化泉<sup>2</sup>



**专家简介:**张连生,二级教授,博导,国务院特贴专家,兰州大学第二医院血液科首席专家,甘肃省血液病临床医学研究中心(国家分中心)主任,甘肃省血液病重点实验室主任,中华医学会血液学分会常委、红细胞疾病专业组组长,中国医药教育协会止血与血栓分会主委,甘肃省医学会血液学分会主委,甘肃省医师协会血液科分会主委,甘肃省教学名师、兰州大学萃英好老师,兰州大学我最喜爱的十大教师。

**[摘要]** Evans 综合征(Evans syndrome, ES)是一种罕见的自身免疫性疾病,其特点是临床病情严重,复发率高,常见感染和血栓性并发症,死亡率高。ES 的治疗具有高度异质性,目前尚无前瞻性随机对照试验且缺乏大型回顾性研究证据,仅有少数病例报告。中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组参考国内外最新 ES 相关文献制定了《Evans 综合征诊断和治疗中国专家共识(2024 年版)》。为更好地指导临床实践,文章拟对该共识的诊断和治疗部分进行解读。

**[关键词]** Evans 综合征;诊断;治疗

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2024.11.003

**[中图分类号]** R55 **[文献标志码]** A

## Interpretation of Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of Evans syndrome(2024)

ZHANG Liansheng<sup>1</sup> LIU Yumei<sup>2</sup> WANG Huaquan<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup>Department of Hematology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou, 730030, China;

<sup>(2)</sup>Department of Hematology, Tianjin Medical University General Hospital)

Corresponding author: ZHANG Liansheng, E-mail: zhanglsh@lzu.edu.cn

**Abstract** Evans syndrome(ES) is a rare autoimmune disease characterized by a severe clinical course, high recurrence rate, frequent complications such as thrombosis and infection, and high mortality. The management of ES is highly heterogeneous. The current literature on ES is limited to a scarcity of prospective randomized controlled trials or large retrospective studies, with only a few case reports. The Red Blood Cell Diseases (Anemia) Group under the Chinese Society of Hematology within the Chinese Medical Association has developed the Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of Evans syndrome(2024), based on the latest literature pertaining to ES. To provide better guidance for clinical practice, this article aims to interpret the consensus regarding diagnosis and treatment.

**Key words** Evans syndrome; diagnosis; management

Evans 综合征(Evans syndrome, ES)是一种罕见的自身免疫性疾病,由至少两种自身免疫性血细胞减少症(AIC)同时或相继关联出现组成, AIC 包括免疫性血小板减少症(ITP)、自身免疫性溶血性

贫血(AIHA)和自身免疫性中性粒细胞减少症(AIN)。21%~50%的 ES 患者为继发性,常伴有先天性免疫缺陷病、系统性自身免疫性疾病、淋巴增殖性疾病等<sup>[1-4]</sup>。ES 易反复复发、常有血栓和感染性并发症,死亡率高<sup>[3-4]</sup>。其治疗具有高度异质性,然而目前国内尚缺乏对 ES 统一的临床规范。因此,中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学

<sup>1</sup>兰州大学第二医院血液科(兰州,730030)

<sup>2</sup>天津医科大学总医院血液科

通信作者:张连生, E-mail: zhanglsh@lzu.edu.cn

**引用本文:**张连生,刘玉梅,王化泉.《Evans 综合征诊断和治疗中国专家共识(2024 年版)》解读[J].临床血液学杂志, 2024, 37(11):762-765. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.11.003.

组制定了《Evans 综合征诊断和治疗中国专家共识(2024 年版)》(以下简称“共识”)[6],旨在规范 ES 的临床诊疗。本文针对共识中重要的部分作详细解读。

## 1 诊断

ES 的诊断至少包含两种 AIC(ITP、AIHA 和 AIN)同时或先后关联出现,每种 AIC 的诊断和分类需遵循相应的指南[6-8]。诊断 ES 必须排除其他需要鉴别诊断的疾病,如血栓性微血管病变、ITP 合并出血引起的贫血、巨幼细胞性贫血、骨髓增生异常综合征、阵发性睡眠性血红蛋白尿症或妊娠期间发生的 HELLP 综合征(溶血、肝酶升高和血小板减少)等。

确定 ES 的原发性或继发性很重要,继发病因可影响 ES 的治疗及预后,继发性 ES 的死亡率远高于原发性 ES[3]。共识中列出了继发性 ES 的常见原因,包括淋巴增殖性疾病(慢性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、意义未明的单克隆丙种球蛋白血症、霍奇金淋巴瘤)、实体瘤/卵巢皮样囊肿/癌、自身免疫性疾病(系统性红斑狼疮、干燥综合征、类风湿性关节炎等结缔组织病、抗磷脂综合征、溃疡性结肠炎、克罗恩病)、感染(病毒感染如肝炎病毒、EB 病毒、巨细胞病毒、细小病毒 B19、人类免疫缺陷病毒等)、原发性免疫缺陷病(普通变异型免疫缺陷病、自身免疫性淋巴细胞增生综合征、CTLA-4 单倍剂量不足、LRBA 缺陷、SOCS1 单倍剂量不足、IPEX 综合征、APECED 综合征)以及其他原因如异基因造血干细胞移植/实体器官移植后、妊娠或药物。

### 1.1 淋巴增殖性疾病

丹麦全国性回顾性队列研究显示,血液系统肿瘤继发的 ES 占继发性 ES 的 77.3%,占全部 ES 的 21%[2],以淋巴增殖性疾病为主。然而,Andia 等[1]的报道显示淋巴增殖性疾病患者发生 ES 的概率很低,1995—2015 年法国的 3 499 例淋巴增殖性疾病患者中 ES 患者仅 10 例(0.29%)。Michel 等[3]报道的欧洲多中心回顾性队列研究显示,68 例成人 ES 中 7%继发于非霍奇金淋巴瘤,占继发性 ES 的 15%。慢性淋巴细胞白血病(CLL)是最常见发生 AIC 的淋巴增殖性疾病[9]。据报道,在 CLL 患者队列研究中 ES 发生率高达 2.9%,低于单独 AIHA(7.3%)和单独 ITP(3.7%)[10]。其他类型的 B 细胞淋巴瘤或 T 细胞淋巴瘤发生 ES 较少,而霍奇金淋巴瘤患者发生 ES 更罕见,除非患者进行了自体造血干细胞移植。在 ES 的诊断过程中,外周血淋巴细胞表型、血清蛋白电泳、免疫球蛋白定量是筛选淋巴系统肿瘤(如 CLL、单克隆丙种球蛋白病)的重要手段。当怀疑有淋巴增殖性疾病时,如脾肿大伴溶血、单克隆丙种球蛋白增多时,应考虑骨髓活检,同时需要对胸部、腹部和盆腔进行 CT 扫描,以检测淋巴结及脾脏大小。

### 1.2 自身免疫性疾病

系统性红斑狼疮(SLE)是与 ES 相关的最常见的自身免疫性疾病,Michel 等[3]的报道中包括 34 例继发性 ES,其中 14 例继发于自身免疫性疾病,10 例为 SLE,其余为干燥综合征或抗磷脂综合征(各 2 例)。国内的一项 5 000 多例 SLE 患者的研究报道中 ES 仅 27 例,占 SLE 患者的 0.47%[11]。另一组巴西研究队列的报道中,953 例 SLE 患者中 ES 患者占 2.7%[12]。SLE 相关的 ES 女性患者较多。因此,在诊断 ES 时,建议检测抗核抗体,以识别 SLE、干燥综合征等结缔组织病,如果患者既往有血栓形成史或流产等产科疾病时应考虑抗磷脂综合征,并应检测狼疮抗凝物和抗磷脂抗体。

### 1.3 感染

尽管关于 ES 与各种病毒感染(丙型肝炎病毒、EB 病毒、巨细胞病毒和人类免疫缺陷病毒)相关性的病例报道很少,但应明确其关联。最近有报道称新型冠状病毒 SARS-CoV-2 也可能是 ES 的潜在病因[13]。当临床提示病毒感染或血涂片可见异型淋巴细胞增多时,应考虑进行 EB 病毒和巨细胞病毒的特异性血清学或 PCR 检测。人类免疫缺陷病毒、丙型肝炎病毒和乙型肝炎病毒为 ES 患者的必检项目,以防止免疫抑制治疗后病毒再激活或扩散。

### 1.4 原发性免疫缺陷病

尽管原发性免疫缺陷病在儿童最常见,但当临床表现可疑(AIC、有原发性免疫缺陷病家族史、复发性感染、淋巴细胞增生、淋巴瘤、低丙种球蛋白血症或多克隆性高丙种球蛋白血症)时,成人也应考虑此类疾病。普通变异型免疫缺陷病和自身免疫性淋巴细胞增生综合征是最常见的 AIC 相关的原发性免疫缺陷病。

### 1.5 ES 与妊娠

妊娠期 ES 比血栓性微血管病更罕见,直接抗人球蛋白试验阳性可用于二者鉴别。妊娠期 ES 复发(常发生于妊娠 8~14 周)比妊娠期新诊断的 ES(常发生于妊娠 14~38 周)发生时间更早。虽然病例数少,但大多数妇女分娩后,ES 不需要进一步治疗。

## 2 治疗

尽管 AIC 的治疗在不断进步,ES 患者的生存率也逐渐提高,但其死亡率仍高达 20%~24%[1,3-4],显著高于单独的 AIC。原发性和继发性 ES 患者的预后都很差。丹麦队列研究中 ES 患者中位生存期为 7.2 年(原发性稍长,为 10.9 年;继发性较短,为 1.7 年),患者 5 年生存率为 38%,主要死亡原因为出血、感染和血液系统肿瘤[2]。诊断时 AIC 的严重程度是成人 ES 死亡的主要危险因素[3-4]。因此,ES 的规范诊治非常重要。

由于 ES 的罕见性,其治疗主要参考单独 ITP、AIHA 的治疗,继发性 ES 还包括原发病的治疗。共识系统地归纳了 ES 的治疗:一线治疗包括糖皮

质激素、静脉注射免疫球蛋白(IVIG),可应用重组人红细胞生成素(rhEPO)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)促造血、成分输血予以支持。二线治疗包括利妥昔单抗、重组人血小板生成素(rhTPO)或TPO受体激动剂(TPO-RA)。二线治疗后复发或无效的患者可考虑脾切除术、免疫抑制剂,或参与临床试验。硼替佐米<sup>[14]</sup>、达雷妥尤单抗<sup>[15]</sup>、布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂<sup>[16-17]</sup>也可用于ES的治疗,但循证医学证据尚少。超过80%的ES患者表现为慢性病程(>1年),反复复发<sup>[3]</sup>,60%~76%的成人ES患者需要二线治疗,超过一半的患者需要至少3种治疗方案<sup>[3-4]</sup>。此外,血栓预防及抗感染治疗也是ES治疗的重要组成部分。

糖皮质激素仍然是一线治疗,标准初始治疗剂量为1 mg/kg/d。大剂量地塞米松在ES或AIHA中的疗效尚无充分证据,但根据ITP的数据,它可用于以血小板显著减少或出血为主要表现的ES。IVIG也主要适用于血小板显著减少或严重出血患者,与糖皮质激素联合使用可快速提高血小板计数以避免危及生命的出血,而IVIG对严重AIHA患者的治疗效果可能有限。严重贫血、出血患者应及时输血支持。造血生长因子是AIC的基础治疗药物,rhEPO和G-CSF分别对骨髓红系代偿性增生不足和中重度粒细胞减少(中性粒细胞绝对计数 $<1.0\times10^9/L$ )的ES患者改善AIC和预防感染等并发症有重要意义。

一线治疗无效或糖皮质激素依赖的情况下(泼尼松每日维持剂量大于10 mg),则需要二线治疗。利妥昔单抗在ITP和AIHA中的有效性和良好的安全性已在随机前瞻性研究中得到证实<sup>[18-19]</sup>。利妥昔单抗在成人和儿童ES中的疗效也有回顾性研究证据<sup>[3-4,20]</sup>,在某些研究中总缓解率高达96%。冷抗体型AIHA(cAIHA)在ES中非常罕见,糖皮质激素疗效差,利妥昔单抗为cAIHA患者的一线治疗药物。rhTPO和TPO-RA可用于有免疫缺陷或严重感染史的慢性血小板减少患者。并发严重感染或存在AIN时,二线治疗建议应用TPO-RA而不是利妥昔单抗以避免危及生命的感染。

免疫抑制剂,如硫唑嘌呤、环孢素、环磷酰胺、霉酚酸酯或西罗莫司<sup>[3,21-22]</sup>,目前尚无足够的证据证明在ES中推荐某种免疫抑制剂,选择主要取决于预期风险收益比以及医生的经验。对疾病持续活动且对利妥昔单抗无效的ES,脾切除术仍然是一个很好的选择,总缓解率为52%~100%<sup>[3-4,23]</sup>,但应避免用于免疫缺陷、淋巴增殖性疾病等继发性ES及有静脉血栓栓塞史的患者。建议二次或多次复发的ES或温抗体型AIHA(wAIHA)患者参加临床试验。

对于多重难治性成人ES患者,新型靶向药可能是不错的选择,硼替佐米、达雷妥尤单抗、布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂,靶向作用于自身反应性浆细胞

或B细胞,已在一些小样本研究中取得了良好的疗效。此外,脾酪氨酸激酶抑制剂福他替尼,已应用于成人原发性ITP,并且在II期临床试验中显示出对wAIHA的疗效,补体抑制剂舒替利单抗可考虑用于cAIHA多次复发患者,但此两种药物在国内暂未上市。

ES并发症常见,常合并3级以上感染,感染是ES主要死亡原因之一。选择治疗方案时应考虑合并的感染。共识建议AIN粒细胞缺乏患者应用抗生素、抗病毒药物和抗真菌药物预防感染。血栓也是ES的常见并发症,约有1/5的患者。目前已明确AIHA会增加血栓形成的风险<sup>[24-25]</sup>,尤其是在疾病活动期,诊断后3个月内血栓形成的风险增加了7.5倍。因此,共识建议对存在血栓形成危险因素的ES患者进行血栓预防,如年龄大于70岁、住院、既往静脉血栓栓塞病史或已知血栓形成、抗磷脂抗体阳性、癌症活动期、近期手术或创伤、急性感染的ES活动性溶血患者。当血小板计数 $<30\times10^9/L$ 时,不建议进行血栓预防。

继发性ES患者的治疗必须考虑到原发病的性质。对于SLE或普通变异型免疫缺陷病相关的ES,初始治疗策略与原发性ES相似,利妥昔单抗是继糖皮质激素后较好的二线治疗选择<sup>[26-27]</sup>,在这些情况下不推荐脾切除术。但普通变异型免疫缺陷病伴ES的患者应用利妥昔单抗治疗时,必须规律应用免疫球蛋白替代治疗,以避免严重感染。活动性SLE或并发狼疮性肾炎的ES,霉酚酸酯联合糖皮质激素更为恰当。此外,SLE或抗磷脂综合征相关ES患者应用TPO-RA时应谨慎,需警惕其血栓形成风险。对于CLL或淋巴瘤相关的ES患者,治疗必须首先考虑原发病,一些兼顾原发病的联合治疗方案,如利妥昔单抗、环磷酰胺联合糖皮质激素,可能适合CLL相关的ES<sup>[28]</sup>。对于年轻的自身免疫性淋巴细胞增生综合征患者,可应用西罗莫司<sup>[22]</sup>,应避免脾切除术,因为此类患者脾切除术后感染的风险非常高。

综上所述,ES是一种非常罕见的自身免疫性疾病,反映了免疫耐受的严重破坏。其诊断并非易事,诊断时应积极寻找潜在的原发病,因为这可能对其治疗和预后均有影响。成人ES通常病情严重,具有反复复发的临床过程和潜在致命的结局,需高度注意,应及时治疗并预防并发症。ES的治疗主要参考ITP和AIHA的治疗,这两种疾病的治疗发展迅速。我们也希望看到更多的ES研究报告以丰富其循证医学证据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Audia S, Grienay N, Mounier M, et al. Evans' Syndrome: From Diagnosis to Treatment[J]. J Clin Med, 2020, 9(12):3851.
- [2] Hansen DL, Möller S, Andersen K, et al. Evans syn-

- drome in adults-incidence, prevalence, and survival in a nationwide cohort[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(10): 1081-1090.
- [3] Michel M, Chanet V, Dechartres A, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults; new insight into the disease based on the analysis of 68 cases [J]. *Blood*, 2009, 114(15): 3167-3172.
- [4] Fattizzo B, Michel M, Giannotta JA, et al. Evans syndrome in adults; an observational multicenter study [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(24): 5468-5478.
- [5] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. Evans 综合征诊断和治疗中国专家共识(2024 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2024, 45(9): 633-639.
- [6] Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(23): 3829-3866. [published correction appears in *Blood Adv*, 2020, 4(2): 252].
- [7] Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults; recommendations from the first international consensus meeting[J]. *Blood Rev*, 2020, 41: 100648.
- [8] Fioredda F, Skokowa J, Tamary H, et al. The European Guidelines on Diagnosis and Management of Neutropenia in Adults and Children; A Consensus Between the European Hematology Association and the EuNet-INNOCHRON COST Action [J]. *Hemasphere*, 2023, 7(4): e872.
- [9] Fattizzo B, Barcellini W. Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia; Focus on Molecular Aspects[J]. *Front Oncol*, 2020, 9: 1435.
- [10] Carli G, Visco C, Falisi E, et al. Evans syndrome secondary to chronic lymphocytic leukaemia: presentation, treatment, and outcome[J]. *Ann Hematol*, 2016, 95(6): 863-870.
- [11] Zhang L, Wu X, Wang L, et al. Clinical Features of Systemic Lupus Erythematosus Patients Complicated With Evans Syndrome: A Case-Control, Single Center Study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(15): e3279.
- [12] Costallat GL, Appenzeller S, Costallat LT. Evans syndrome and systemic lupus erythematosus; clinical presentation and outcome[J]. *Joint Bone Spine*, 2012, 79(4): 362-364.
- [13] Li M, Nguyen CB, Yeung Z, et al. Evans syndrome in a patient with COVID-19[J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(2): e59-e61.
- [14] Beydoun SB, Persaud Y, Lafferty J, et al. Bortezomib treatment of steroid-refractory Evans syndrome in children[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(12): e28725.
- [15] Crickx E, Audia S, Robbins A, et al. Daratumumab, an original approach for treating multi-refractory autoimmune cytopenia [J]. *Haematologica*, 2021, 106(12): 3198-3201.
- [16] Li M, Liu L, Ding B, et al. Refractory/relapse thrombocytopenia in a patient with Evans' syndrome successfully treated with zanubrutinib[J]. *Br J Haematol*, 2022, 199(5): e37-e42.
- [17] Liu H, Ding K, Zhang W, et al. A pilot study of orelabrutinib treatment in three cases of refractory/relapsed autoimmune haemolytic anaemia/Evans syndrome[J]. *Br J Haematol*, 2024, 204(3): 1082-1085.
- [18] Gudbrandsdottir S, Birgens HS, Frederiksen H, et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2013, 121(11): 1976-1981.
- [19] Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm autoimmune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study) [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(1): 23-27.
- [20] Bader-Meunier B, Aladjidi N, Bellmann F, et al. Rituximab therapy for childhood Evans syndrome [J]. *Haematologica*, 2007, 92(12): 1691-1694.
- [21] 董恂玮, 张立鹏, 赵玉平, 等. 84 例成人 Evans 综合征临床资料分析[J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(7): 475-477.
- [22] Bride KL, Vincent T, Smith-Whitley K, et al. Siroli-mus is effective in relapsed/refractory autoimmune cytopenias; results of a prospective multi-institutional trial[J]. *Blood*, 2016, 127(1): 17-28.
- [23] Sulpizio ED, Raghunathan V, Shatzel JJ, et al. Long-term remission rates after splenectomy in adults with Evans syndrome compared to immune thrombocytopenia; a single-center retrospective study [J]. *Eur J Haematol*, 2020, 104(1): 55-58.
- [24] Yusuf HR, Hooper WC, Grosse SD, et al. Risk of venous thromboembolism occurrence among adults with selected autoimmune diseases; a study among a U.S. cohort of commercial insurance enrollees [J]. *Thromb Res*, 2015, 135(1): 50-57.
- [25] Lecouffe-Desprets M, Néel A, Graveleau J, et al. Venous thromboembolism related to warm autoimmune hemolytic anemia; a case-control study [J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(11): 1023-1028.
- [26] Serris A, Amoura Z, Canoui-Poitrine F, et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias; a multicenter retrospective cohort study of 71 adults [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(3): 424-429.
- [27] Gobert D, Bussel JB, Cunningham-Rundles C, et al. Efficacy and safety of rituximab in common variable immunodeficiency-associated immune cytopenias; a retrospective multicentre study on 33 patients [J]. *Br J Haematol*, 2011, 155(4): 498-508.
- [28] Rossignol J, Michallet AS, Oberic L, et al. Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone combination in the management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia [J]. *Leukemia*, 2011, 25(3): 473-478.

(收稿日期: 2024-08-12)