

Аутоиммунная гемолитическая анемия, ассоциированная с тератомой брыжейки тонкой кишки

К.И. ДАНИШАН, К.Р. САБИРОВ, О.В. ШЕРБАКОВА, Д.Э. ВЫБОРНЫХ, И.А. ШУПЛЕЦОВА, Н.В. ЦВЕТАЕВА

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Представлен случай аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) у 27-летней женщины, при обследовании которой выявлена опухоль брыжейки тонкой кишки. АИГА имела кризовое течение с временным ответом на терапию кортикостероидами (КС), которая осложнилась развитием соматогенного психоза и была прервана. Спустя 6 мес развились рецидив гемолиза. Пациентке выполнили лапароскопическую спленэктомию и удаление тератомы корня брыжейки тонкой кишки. Непосредственно после операции получен гематологический ответ в виде купирования гемолиза и восстановления нормального содержания гемоглобина. Ремиссия АИГА сохраняется последующие 16 мес.

Ключевые слова: аутоиммунная гемолитическая анемия, тератома, спленэктомия.

Autoimmune hemolytic anemia associated with mesenteric teratoma

K.I. NTANISHYAN, K.R. SABIROV, O.V. SHCHERBAKOVA, D.E. VYBORNYKH, I.A. SHUPLETSOVA, N.V. TSVETAEVA

Hematology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The paper describes a case of autoimmune hemolytic anemia (AIHA) in a 27-year-old woman whose examination revealed mesenteric teratoma. AIHA was characterized by a hypertensive crisis and a temporary response to corticosteroid therapy that was complicated by the development of somatogenic psychosis and discontinued. A relapse of hemolysis developed 6 months later. The patient underwent laparoscopic splenectomy and removal of mesenteric root teratoma. Immediately after surgery, a hematological response was obtained as relief of hemolysis and restoration of a normal hemoglobin level. There is a sustained remission of AIHA for the next 16 months.

Keywords: autoimmune hemolytic anemia, teratoma, splenectomy.

АИГА — аутоиммунная гемолитическая анемия
аутоАТ — аутоантитела
БТК — брыжейка тонкой кишки

ГКС — глюкокортикостероиды
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
СЭ — спленэктомия

Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) — группа заболеваний, обусловленных неконтролируемой выработкой аутоантител (аутоАТ) к неизменным антигенам эритроцитов, приводящей к резкому уменьшению их продолжительности жизни [1]. Разрушение эритроцитов с фиксированными на мембране аутоАТ происходит преимущественно в макрофагах селезенки. Заболевание встречается редко, заболеваемость, по данным некоторых авторов, варьирует от 1 до 3 случаев на 100 000 населения в год [2]. Возрастная зависимость и наследственная предрасположенность к АИГА не выявлены. У женщин заболевание проявляется чаще, чем у мужчин. Течение, прогноз заболевания, а также тактика лечения во многом определяются типом антиэритроцитарных антител, которые в большинстве случаев являются тепловыми агглютинидами.

Сведения об авторах:

Данишян Карен Исмаилович — зав. отд-нием гематологической хирургии

Шербакова Ольга Викторовна — врач-анестезиолог научно-клинического отд-ния анестезиологии и реаниматологии

Выборных Дмитрий Эдуардович — д.м.н., зав. лаб. по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови

Шуплецова Ирина Александровна — врач-ординатор патолого-анатомического отд-ния

Цветева Нина Валентиновна — в.н.с. научно-клинического отд-ния редких заболеваний

Чаще всего причина развития иммунного гемолиза остается неизвестной, и заболевание считается идиопатическим (первичным) [3]. Вторичная АИГА встречается при других аутоиммунных заболеваниях (аутоиммунный тиреозит, системная красная волчанка, неспецифический язвенный колит), новообразованиях и приеме некоторых лекарственных препаратов. Из опухолевых заболеваний наиболее часто индуцируют АИГА хронические зрелоклеточные лимфопролиферативные заболевания [4] и раковые опухоли различной локализации [5]. Описаны редкие случаи ассоциации АИГА со зрелыми (доброкачественными) тератомами. При этом сочетании патологий большинство опухолей представлено тератомами яичников, но есть единичные сообщения об обнаружении зрелых тератом неовариальной локализации. Наиболее важным лабораторным критерием диагноза АИГА была и остается положительная прямая проба Кумбса (прямой антиглобулиновый тест).

Тератома — герминогенная несеминомная опухоль из зародышевых клеток или первичных половых клеток, которые на 4–5-й неделе внутриутробного развития мигрируют из желточного мешка в половые бугры, где формируются половые железы. При нарушении миграции и дифференцировки клеток возможно формирование опухолей, которые включают элементы всех трех

Контактная информация:

Сабиров Кирилл Рустемович — врач-хирург научно-клинического отд-ния гематологической хирургии; тел.: +7(499)612-6191; e-mail: dr.sabirovkr@gmail.com

зародышевых листков: эктодермы (кожа, сальные железы, эмаль, волосы), мезодермы (кости, мышцы, мочевыводящие пути) и энтодермы (легкие, желудочно-кишечный тракт). В 95% эти опухоли являются доброкачественными (зрелые тератомы). Незрелые тератомы протекают агрессивно и быстро метастазируют. Термин «дермоидная киста» обозначает новообразование, содержащее только производные эктодермы, тогда как собственно тератома может содержать производные двух других зародышевых листков. Тем не менее в литературе, как правило, оба термина используются взаимозаменяемо. Тератомы обычно локализируются в крестцово-копчиковой области (47,2%) и половых железах (31,6%), реже — в других областях, таких как шея, средостение, забрюшинное пространство, полость черепа, носоглотка и верхняя челюсть [6]. Тератомы брюшной полости, расположенные в брыжейке тонкой кишки (БТК), а также в таких органах, как желудок и поджелудочная железа, встречаются крайне редко [7]. При интраабдоминальном расположении тератомы чаще всего протекают бессимптомно и являются случайными находками при обследовании или сопровождаются неспецифическими симптомами, такими как жалобы на боли в животе.

Основной фармакотерапией АИГА с тепловыми антителами является иммуносупрессивная терапия. Глюкокортикостероиды (ГКС) в настоящее время остаются препаратами первого ряда. Однако для получения эффекта необходимы высокие начальные дозы и длительная поддерживающая терапия. Как правило, наблюдается замедленный ответ, а частота ремиссии после отмены ГКС сохраняется только в 7–30% случаев, что обуславливает необходимость изменения тактики лечения [1, 8]. Кроме того, при длительной терапии ГКС неизбежны комплексные осложнения, включая высокую вероятность развития соматогенных психозов [9]. Поскольку разрушение эритроцитов при АИГА в большей степени происходит в селезенке, спленэктомия (СЭ) является эффективным вмешательством второго ряда. Отмечено развитие длительной ремиссии примерно в $\frac{2}{3}$ наблюдений [10]. При вторичных АИГА также проводят иммуносупрессивную терапию, однако наибольшее значение имеет терапия основного заболевания.

Приводим клинический случай.

Пациентка Б., 27 лет, в июле 2014 г. госпитализирована в гематологическое отделение с жалобами на боли в животе и выраженную слабость с подозрением на апоплексию яичника. В течение длительного времени беспокоила периодическая неинтенсивная мигрирующая боль в области живота. Признаков внутрибрюшного кровотечения при обследовании не выявлено. Обращала внимание желтушность кожных покровов; в гемограмме: гемоглобин 66 г/л, эритроциты $1,82 \cdot 10^{12}/л$, ретикулоциты 170%. В биохимическом анализе крови: гипербилирубинемия 50,7 мкмоль/л за счет непрямой фракции (41,83 мкмоль/л) и положительная прямая проба Кумбса. Гепатиты В и С исключены. Гемосидерин в моче не выявлен. При гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга отмечена гиперплазия эритроидного ростка. При ультразвуковом исследовании брюшной полости выявлено кистозное новообразование БТК, расположенное в области левого мезогастрия, диаметром 70 мм. По данным компьютерной томографии органов брюшной полости выявлено кистозное внеорганное новообразование в корне БТК диаметром 70 мм. Селезенка нормальных размеров, обнаружена добавочная селезенка 8 мм. Установлен диагноз аутоиммунной гемолитической анемии, тератома. В течение последующих нескольких суток уровень гемоглобина снизился до 56 г/л, в связи с чем от удаления новообразования решено воздержаться и начать терапию гемолитического криза преднизолоном в дозе 70 мг (1 мг/кг) в сутки. Через 3 нед лечения отмечено повышение уровня гемоглобина до 116 г/л, уменьшение уровня неконъюгированного билирубина в крови до 23,7 мкмоль/л. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии, а через 3 мес после начала терапии преднизолоном постепенно отменен (Hb 118 г/л). Однако через 2 мес возник рецидив гемолита со снижением уровня гемоглобина до 70 г/л и ретикулоцитозом 221%. Проведение двух четырехдневных курсов пульс-терапии дексаметазоном (40 мг/сут) лишь незначительно уменьшило интенсивность гемолита (Hb 84 г/л, ретикулоцитоз 166%, лактатдегидрогеназа — ЛДГ 769 ед/л). На фоне терапии

дексаметазоном манифестировал соматоформный психоз депрессивно-параноидного содержания. Известно, что такие психопатологические состояния в ряде случаев наблюдаются у гематологических больных при лечении ГКС [9]. Пациентка консультирована психиатром, дексаметазон отменен, назначен курс психотерапии (кветиапин до 50 мг/сут, сертралин до 50 мг/сут). В течение 1 нед психоз в основном купирован.

Для хирургического лечения пациентку 09.02.15 госпитализировали в клинику ГНЦ. При компьютерной томографии констатировано внеорганное кистозное новообразование, которое не увеличилось в размерах по сравнению с предыдущими исследованиями (рис. 1). Лапароскопическая СЭ с удалением добавочной селезенки и новообразования, расположенного в корне БТК, выполнена 18.02. Обращало внимание варикозное расширение вен, окутывающих новообразование брыжейки, свидетельствующее о длительном ее существовании. Кистозное новообразование вылучено из его ложа при помощи ультразвукового диссектора. Селезенка, добавочная селезенка и новообразование извлечены из брюшной полости через единый мини-лапаротомный разрез в надпупочной области (рис. 2–5 см. на цв. вклейке).

Макропрепараты: селезенка массой 400 г, размером $13 \times 10 \times 5$ см, добавочная селезенка диаметром 0,5 см; новообразование размером $7,0 \times 6,5 \times 6,5$ см, на разрезе представлена кистозной полостью с толщиной стенки до 0,3 см, заполненной серо-желтыми замазкообразными массами и структурами, напоминающими волосы (рис. 3, 4). Микроскопически: гистоархитектоника селезенки сохранена; фолликулы небольших размеров, без центров размножения. Периабдоминальные зоны развиты умеренно. Красная пульпа пониженной клеточности и резко полнокровна. Просветы сосудов в ней заполнены гемолитизированными эритроцитами. В селезеночных таяжах среди немногочисленных лимфоидных клеток рассеяно много сидерофагов и зерен гемосидерина. Структура добавочной селезенки аналогична основной. Стенка кистозной полости представлена фиброзной тканью с лимфоидной инфильтрацией и участками хрящевой ткани, внутренняя выстилка тотально некротизирована; в просвете кисты аморфные массы с микрокальцинатами (см. рис. 5).

На 2-е сутки после операции в анализах крови выявили уменьшение ретикулоцитоза и тенденцию к нормализации уровня гемоглобина, билирубина и ЛДГ. Через 1 и 16 мес клинический и биохимический анализы пациентки не имели отклонений от нормальных показателей, прямая проба Кумбса отрицательная, что свидетельствовало о полном прекращении аутоиммунного гемолита.



Рис. 1. Компьютерная томограмма органов брюшной полости.

Обсуждение

Сочетание АИГА и тератомы яичника впервые описано W. West-Watson и соавт. в 1938 г. [11]. Через 30 лет L. Baker и соавт. опубликовали 15 случаев сочетания АИГА с тератомой яичника [12]. В обзорах L. Baker (1968), D. Payne (1981), а также других публикациях, в общей сложности включающих период 1980–2010 гг., представлено 29 случаев сочетания тератомы и АИГА, что позволяет оценить эффективность консервативного и хирургического лечения [12–23]. Имеются лишь единичные сообщения о гемолитической анемии, ассоциированной с тератомами внегонадной локализации (ворота селезенки, БТК, крестцово-копчиковая область) и большой опухолью средостения с характеристиками бронхиальной кисты [13, 15, 23]. G. Vuopaino и соавт. [15] наблюдали АИГА у мальчика 13 лет с тератомой БТК, удаление которой привело, как и у представленной больной, к выздоровлению.

У 28 из 30 пациентов (включая представленный клинический случай) гемоллиз купирован либо после удаления тератомы, либо после одновременного удаления тератомы и селезенки. В 5 случаях удаление опухоли привело к излечению АИГА без предшествующей иммуносупрессивной терапии. У 24 из них на первом этапе лечения не удалось купировать гемоллиз ни ГКС, ни иммунодепрессантами, ни СЭ. Одна пациентка умерла от острой непроходимости кишечника, возникшей после неэффективной СЭ [12]. У остальных 23 из 24 пациентов данной группы иммунный конфликт прерван непосредственно после удаления тератомы либо одновременного удаления тератомы и селезенки, что проявлялось снижением ретикулоцитоза и постепенной нормализацией уровня гемоглобина в крови. Только в одном случае удалось ликвидировать анемию с помощью продолжительной терапией ГКС и введением высоких доз иммуноглобулина, однако при этом прямая проба Кумбса стала отрицательной только через 2 нед после удаления тератомы яичника [21].

Отмечено, что аутоАТ сохраняются от 1 нед до 7 мес после операции, что проявляется остаточным гемоллизом (у 3 пациентов в течение 7–8 мес, у остальных в течение 1–4 мес). Механизм аутоиммунного гемоллиза при тератомах неясен. Существует 3 основные гипотезы этого редкого явления: 1) выработка тератомой веществ, которые изменяют антигены мембран эритроцитов, чем стимулируют продукцию аутоАТ; 2) наличие в тератоме антигенов, вызывающих перекрестную реактивность к эритроцитам; 3) наличие в тератоме скоплений иммунокомпетентных клеток,

вырабатывающих антитела к эритроцитам [14, 16, 17]. Большинство авторов склонны поддерживать гипотезу о наличии аутоАТ, перекрестно реагирующих с антигенами эритроцитов и тератомы, так как в ряде случаев выработка антител прекращается немедленно после удаления опухоли. Кроме того, в большинстве случаев исчезновение сывороточных антител соответствует периоду полураспада IgG в сыворотке крови. Наконец, это же подтверждают выявлением высокой концентрации IgG в жидком содержимом кисты [13, 16].

Представляет интерес, что в ряде случаев, как и в нашем наблюдении, при гистологическом исследовании тератомой обнаруживали некроз опухоли [12, 14]. Возможно, хроническое воспаление тератомы становится пусковым фактором развития иммунного конфликта, вызывая протолиз и изменение структуры антигенов опухоли. Обращают внимание крупные размеры большинства тератом, ассоциированных с АИГА. Эта особенность может приводить к нарушению их кровоснабжения из-за сдавливания сосудов, питающих опухоль, а также к нарушению целостности стенки напряженной кисты. Этим можно объяснить внезапность развития АИГА в разные периоды жизни пациентов с врожденной опухолью.

Заключение

В представленном клиническом случае у пациентки возникали рецидивы гемоллиза при отмене ГКС, а собственно терапия ГКС была опасна из-за риска развития соматогенного психоза, в связи с чем проведение комбинированной операции позволило быстро купировать гемоллиз без длительной иммуносупрессивной терапии.

Единственным эффективным средством для лечения аутоиммунного гемоллиза, ассоциированного с тератомой, является удаление опухоли. СЭ либо сочетание СЭ с иммуносупрессивной терапией даст лишь временный эффект. При тяжелом состоянии больного, обусловленном гемолитическим кризом, иммуносупрессивная терапия необходима лишь как этап предоперационной подготовки. При противопоказаниях к терапии ГКС (психотическое состояние, неконтролируемые артериальная гипертензия и гипергликемия, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки и др.) возможно одновременное выполнение СЭ и удаление опухоли для скорейшего прерывания тяжелого гемоллиза. При умеренно выраженном гемоллизе первым этапом лечения целесообразно проводить удаление опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Руководство по гематологии*. Под ред. Воробьева А.И. М.: НьюДиамед; 2005.
2. Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK. Autoimmune haemolysis: an 18-year study of 865 cases referred to a regional transfusion centre. *British Medical Journal*. 1981;282(6281):2023–2027. doi:10.1136/bmj.282.6281.2023
3. Hashimoto Claire. Autoimmune Hemolytic Anemia. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 1998;16(3):285–295. doi:10.1007/bf02737638
4. Sallah S, Sigounas G, Vos P, Wan JY, Nguyen NP. Autoimmune hemolytic anemia in patients with non-Hodgkin's lymphoma: characteristics and significance. *Ann Oncol*. 2000;11(12):1571–1577. doi:10.1023/a:1008319532359
5. Spira MA, Lynch EC. Autoimmune hemolytic anemia and carcinoma: An unusual association. *Am J Med*. 1979;67:753–758. doi:10.1016/0002-9343(79)90730-7
6. Tapper D, Lack EE. Teratomas in Infancy and childhood. A 54-year experience at the Children's Hospital Medical Center. *Ann Surg*. 1983;198:398–410.
7. Abdullatif A. Al-Arfaj, Mohammad A. El-Shawarby, et al. Mesenteric cystic teratoma in children. *Saudi Med J*. 2003;24(12):1388–1390.
8. Sigbjørn Berentsen, Tatjana Sundic, Red blood cell destruction in autoimmune hemolytic anemia: role of complement and potential new targets for therapy. *BioMed Research International*. 2015;2015:363278. doi:10.1155/2015/363278
9. Выборных Д.Э. *Психогематология. Монография*. М.: Практическая медицина; 2014.
10. Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Reviews*. 2008;22(1):17–31. doi:10.1016/j.blre.2007.08.001
11. West-Watson WN, Young CJ. Failed splenectomy in acholuric jaundice. *Br Med J*. 1938;1:1305. doi:10.1136/bmj.1.4041.1305
12. Baker LRI, Brain MC, Azzopardi JG, Worledge SM. Autoimmune hemolytic anemia associated with ovarian dermoid cyst. *J Clin Pathol*. 1968;21:626–630. doi:10.1136/jcp.21.5.626

13. Burmester HBC, Douglas WK, Lodge KV et al. Autoimmune hemolytic anemia caused by a bronchial cyst. *Clin Lab Haematol.* 1980;2(2):145-151.
doi:10.1111/j.1365-2257.1980.tb00818.x
14. Payne D, Muss HB, Homesley HD, Jobson VW, Bayrd FG. Autoimmune hemolytic anemia and ovarian dermoid cyst: case report and review of the literature. *Cancer.* 1981;48(3):721-724.
doi:10.1002/1097-0142(19810801)48:3<721::aid-cncr2820480311>3.0.co;2-u
15. Buonanno G, Gonnella F, Pettinato G, Carolina C. Autoimmune hemolytic anemia and dermoid cyst of the mesentery: a case report. *Cancer.* 1984;54(11):2533-2536.
doi:10.1002/1097-0142(19841201)54:11<2533::aid-cncr2820541137>3.0.co;2-4
16. Cobo F, Pereira A, Nomdedeu B, Gallart T, Ordi J, Torne A, et al. Ovarian dermoid cyst-associated autoimmune hemolytic anemia: a case report with emphasis on pathogenic mechanisms. *Am J Clin Pathol.* 1996;105:567-571.
doi:10.1093/ajcp/105.5.567
17. Buchwalter CL, Miller D, Jenison EL. Hemolytic anemia and benign pelvic tumors. A case report. *J Reprod Med.* 2001;46(4):401-404.
18. Agarwal V, Sachdev A, Singh R, Lehl S, Basu S. Autoimmune hemolytic anemia associated with benign ovarian cyst: a case report and review of literature. *Indian J Med Sci.* 2003;57(11):504-506.
19. Kim I, Lee JY, Kwon JH, et al. A case of autoimmune hemolytic anemia associated with an ovarian teratoma. *J Korean Med Sci.* 2006;21(2):365-367.
doi:10.3346/jkms.2006.21.2.365
20. Millet A, Gomis C, Evangelio B. Anemia hemolitica autoimunitaria asociada a quiste benigno de ovario. *Prog Obstet Ginecol.* 2009;52(3):184-188.
doi:10.1016/s0304-5013(09)70622-3
21. Coluzzi S, Giona F, De Nicolò MC, Amendola A, Arista MC, Neri A, et al. Response of AIHA to high dose intravenous immunoglobulins in a patient with ovarian teratoma. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(6):531-532.
doi:10.1111/j.1365-2362.2009.02134.x
22. Raimundo PO, Coelho S, Cabeleira A, Dias L, Gonçalves M, Almeida J. Warm antibody autoimmune haemolytic anaemia associated with ovarian teratoma. *BMJ Case Rep.* 2010.
doi:10.1136/bcr.06.2009.1971
23. Goyal N, Singh T, Kapoor S, Aggarwal S, Rao S. Unsuspected sacrococcygeal teratoma in a child presenting with autoimmune hemolytic anemia: a case report. *Eur J Pediatr Surg.* 2010;20:353-355.
doi:10.1055/s-0030-1247522

Поступила 27.06.2016