

# Síndrome de Evans. Desafío diagnóstico y terapéutico en paciente crítica

## Evans Syndrome: a diagnostic and therapeutic dilemma in a patient in a critical condition

Roció Carrasco<sup>1</sup>, Fernando Salcedo<sup>2</sup>, Zullin Chumbiriza<sup>3</sup>, María del Carmen Oliveri<sup>4</sup>, Víctor Castilla<sup>5</sup>, Rossmery Rodríguez<sup>6</sup>

### RESUMEN

Mujer de 42 años de edad, a quien se diagnosticó Sd de Evans con curso fatal desencadenándose Síndrome De Disfunción multiorgánica, teniendo como manifestación inicial el desarrollo de una anemia hemolítica autoinmune con test de coombs Positivo llegando a niveles de 3.3 mg/dl y plaquetopenia marcada de 50 000 que curso con hepatopatía presentando hiperbilirrubinemia en ascenso a predominio directo BD : 57.4 mg/dl. Tuvo respuesta clínica parcial a los corticoesteroides e inmunoglobulinas. Teniendo un desenlace fatal.

**PALABRAS CLAVES:** Síndrome de Evans, anemia hemolítica.

### ABSTRACT

42-year-old woman, diagnosed with Evans Syndrome with a fatal evolution that includes multiorganic dysfunction syndrome, severe haemolytic anemia and plaquetopenia, liver disease with hyperbilirrubinemia. Partial clinical response to corticosteroids and immunoglobulins. Fatal clinical evolution at the end.

**KEYWORDS:** Lad kw son sindtome de Evans, anemia hemítica.

### INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Evans esta caracterizado por la aparición simultánea o secuencial de anemia hemolítica autoinmune y Purpura trombocitopénica autoinmune y neutropenia inmune, es una entidad infrecuente en la práctica clínica diaria que puede presentarse tanto en niños como en adultos. Requiere del estudio del paciente para determinar si se trata de un evento idiopático o secundario, ya que esto modificaría las estrategias terapéuticas y el pronóstico de los pacientes<sup>1</sup>.

Su historia natural presenta una evolución crónica con remisiones y recaídas, anticuerpos contra eritrocitos, plaquetas y neutrófilos han sido demostrados en este cuadro, al igual que anomalías en las inmunoglobulinas séricas. La desregulación inmune atribuible a esta asociación permite correlacionarla con inmunodeficiencias primarias, enfermedades colágeno vasculares, desordenes linfoproliferativos y síndromes linfoproliferativos autoinmunes.

Dentro de los signos y síntomas del síndrome de Evans se encuentran: púrpura, petequias, equimosis, astenia, adinamia, disnea, mareo, palpitaciones, palidez de tegumentos e ictericia.

No existe un consenso acerca de qué estudios laboratoriales y radiológicos se deberán realizar de forma sistemática en pacientes con síndrome de Evans. De acuerdo al estudio realizado por Michel et al, se sugiere que se deberá hacer una tomografía toracoabdominal.

Generalmente, la confirmación serológica de anemia hemolítica autoinmune se realiza a través del examen de Coombs directo<sup>7</sup>. Sin embargo, en el lupus eritematoso sistémico se deberán solicitar estudios adicionales como la determinación de anticuerpos anti-DNA nativo, anti-Sm, anti-Ro, anti-La, factor reumatoide, anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) y estudios del complemento, C3 y C4, para apoyar o

1. Médico Asistente de servicio de Medicina Interna 2 3BE del HGAI.
2. Médico Asistente de servicio de Medicina Interna 2 3BE del HGAI.
3. Médico Asistente de servicio de Medicina Interna 2 3BE del HGAI.
4. Médico Jefe del servicio de Medicina Interna 2 3BE del HGAI.
5. Anatomopatólogo del Servicio Patología Quirúrgica y Necropsias del HNGAI.
6. Médico Residente del Tercer año de medicina Interna HNGAI.



confirmar el diagnóstico clínico, establecer la presencia de subgrupos del LES o como determinantes de la actividad y pronóstico de la enfermedad .

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Una paciente mujer de 42 años, mestiza, obrera, con secundaria completa fue admitido en el servicio con antecedente de Síndrome de Evans, diagnosticado desde abril del 2015, en tratamiento con prednisona 50 mg VO diario, con una historia de aproximadamente de 10 días caracterizado por sensación de alza térmica, disnea a moderados esfuerzos, orina colúrica, ginecorragia. A pesar de la sintomatología no buscó atención médica. Posteriormente tres días antes de su ingreso presentó náuseas, vómitos biliosos, epigastralgia. Por tal motivo acudió al servicio de Emergencia del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen.

Al examen se halló presión arterial de 110/70 mmhg, frecuencia cardíaca de 90 por minuto, frecuencia respiratoria de 23 respiraciones/min, Temperatura de 37 C. Lucía crónicamente enferma, bastante adelgazada, con palidez marcada<sup>3+</sup>, con ictericia a nivel de escleras, con petequias y equimosis en miembros superiores e inferiores, evidencia de hepatoesplenomegalia y con tendencia a la somnolencia . El resto de examen estuvo dentro de límites normales.

Exámenes auxiliares: hemoglobina de 3.6 g / dl, Volumen Corpuscular Medio de 108 fl , el recuento leucocitario de 19 130 ( linfocitos 4%, segmentados 76% . abastionados 2 % ), plaquetas de 75 000 / mm<sup>3</sup> y reticulocitos 37%. El perfil de coagulación estuvo alterado en la etapa final presentando INR de 4.8, con fibrinógeno de 2.7, Tiempo de Protrombina de 49. Además DHL en 2591, PCR 67, Perfil hepático alterado con fosfatasa alcalina 173, TGP 589, TGO 1379, GGTP 90, BT 85 mg / dl BD: 57.4 BI: 27.8, albumina: 1,9 proteínas totales: 4.9. Glucosa:136, Creatinina: 2.5, anti VHC y marcadores de hepatitis B negativos .

Presentó cultivo de punta de cáteter negativo, urocultivo positivo para *Klebsiella Pneumoniae*. Las pruebas inmunológicas ANA resultó positivo 1/160 patrón moteado, no se observan a patrón anticitoplasmático (ANCA negativo) C3, C4, factor reumatoide, perfil de anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico y anti B2 glicoproteína, anit DNA ds cuantitativo resultaron normales.

Presento hipergammaglobulinemia tipo Ig G de 1283. La Ecografía Abdominal evidencia hepatopatía aguda considerar hepatitis viral asociado a edema vesicular reactivo a pólipo vesicular con hepatoesplenomegalia, En TAC toracoabdominopélvica se halló Hepatoesplenomegalia con colescistopatía con imagen nodular en su interior, quiste renal izquierdo, con probable calcificación vascular. En TAC de Tórax Efusión pleural basal derecha, que condiciona atelectasia laminar pasiva del pulmón adyacente.

Paciente inicia tratamiento con pulsos de dexametasona 40 mg /día por 4 días y soporte transfusional de paquetes globulares Posteriormente recibe pulsos de metilprednisolona a dosis de 1 por tres días, prednisona de 50 mg día y ácido fólico a dosis de 0.5 mg día, ácido ursodeoxicólico 1 tab c 12 horas e Imipenen 250 mg EV c12 h .

## DISCUSIÓN

El síndrome de Evans es un padecimiento poco frecuente que se caracteriza por la combinación de trombocitopenia autoinmune y anemia hemolítica con un examen de Coombs directo positivo. En ausencia de alguna etiología conocida, una biometría completa confirmará la presencia de bicitopenia y se deberá realizar una revisión del frotis de sangre periférica para descartar otras causas de anemia hemolítica.

Asimismo deberá realizarse una determinación de inmunoglobulinas en todos los pacientes, no sólo para descartar otras patologías sino para inicio de tratamiento inmunomodulador.

Por su asociación con lupus eritematoso sistémico se deberán realizar estudios especializados (Ac ANA, DNA, anti-Sm, factor reumatoide). También deberá realizarse aspirado de médula ósea para descartar procesos infiltrativos en pacientes con pancitopenia.

Por el hallazgo clínico de anemia hemolítica autoinmune con prueba de Coombs directa positiva, reticulocitosis, AMO, elevación de DHL y la asociación clínica de trombocitopenia grave, se estableció el diagnóstico de síndrome de Evans.

El diagnóstico de síndrome de Evans se realiza con los siguientes criterios de acuerdo a Pui (1980): 1) anemia hemolítica con Coombs directo positivo, 2) trombocitopenia y 3) ausencia de patología desencadenante.

El síndrome de Evans se ha asociado con patologías inmunológicas como el lupus eritematoso sistémico, integrándose los siguientes criterios: alteraciones hematológicas (anemia hemolítica con Coombs directo positivo, trombocitopenia en más de dos determinaciones, leucopenia con linfopenia en una determinación), alteraciones inmunológicas (ANA + 1:160 PIF: moteado fino), contando con dos de los 11 criterios del Colegio Americano de Reumatología, por lo cual no se descarta la posibilidad de un lupus Like.

A pesar del tratamiento instaurado la paciente presentó un incremento severo en la Bilirrubina a predominio directo, con prolongación del INR, plaquetopenia marcada y caída de HB a 2mg/dl se sospechó en un primer lugar la presencia de un cuadro Síndrome de EVANS, asociado a otra patología de origen autoinmune, por lo cual, no se descartó la presencia de un OVERLAP con Cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante debido a que presentó en la etapa final del cuadro incremento de las transaminasas y GGTP, sin embargo por la falta de realización de anticuerpos mitocondriales y colangiografía (por el estado de la paciente) no descartamos este diagnóstico. Posteriormente la paciente evolucionó con Síndrome de Disfunción Multiorgánica, con compromiso hepático, respiratorio y renal, no pudiéndose a iniciar tratamiento con Rituximab, llegando la paciente a fallecer.

El estudio Anatomopatológico reveló macroscopia, ictericia de piel y mucosas generalizada, hepatoesplenomegalia, hemorragia multivisceral en pulmón, hígado, bazo y suprarrenales.

Histopatológicamente: En Pulmón hay alveolos y bronquios con enfisema, focos de hemorragia, Hígado: necrosis en puente y de tipo hacinar acompañado de colestasis y colangitis esclerosante, bazo y suprarrenales: hemorragia, Riñón cilindros hemáticos y áreas de infarto; Vejiga abundantes polimorfocitos nucleares

El manejo del síndrome de Evans es difícil. La mayoría de los pacientes requieren tratamiento para el mismo, así como de soporte durante las exacerbaciones.

La primera línea de tratamiento lo constituye la prednisona (dosis de 1 a 2 mg/kg dosis dividido en dos o tres tomas) que usualmente es suficiente para el control de los episodios agudos<sup>2</sup>.

La inmunoglobulina intravenosa (dosis de 1-2 g/kg/día por 1 a dos días) puede ayudar a los pacientes que dependen de los esteroides para el control, reduciendo las dosis de éstos<sup>15</sup>.

Otras sustancias inmunosupresoras han sido empleadas, con éxito moderado en algunas series, incluyendo danazol, ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida y vincristina<sup>2,3</sup>.

Algunas terapias alternativas al manejo médico incluyen el manejo con trasplante de células madre hematopoyéticas<sup>16</sup> así como la esplenectomía, aunque la evolución tras esto no necesariamente será de remisión completa<sup>17</sup>.

Existen reportes de que en algunos casos se ha logrado un manejo exitoso empleando rituximab<sup>18-20</sup> (anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra linfocitos CD20 aprobado para linfoma B no Hodgkin refractario o recidivante) cuyo éxito ha sido demostrado con la serie más grande en síndrome de Evans<sup>21</sup>, lo que puede constituir una alternativa para el manejo con esteroides. Para casos en donde se presentan aún refractarios a este manejo, se puede recomendar el empleo de esplenectomía.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal humano que se dirige al antígeno CD20 que es una proteína transmembrana en superficies de linfocitos B pre-B y maduras que regulan el ciclo celular<sup>14</sup>. Rituximab se ha relacionado con la inducción de la apoptosis, un efecto antiproliferativo, el polimorfismo del receptor Fc y la citotoxicidad dependiente de los anticuerpos. Es más eficaz en trastornos autoinmunes mediados por linfocitos B como AIH porque el proceso de unión da como resultado la lisis apoptótica de la célula B y la reducción de linfocitos B e inmunoglobulinas<sup>11,14,15</sup>. Los efectos de una infusión de una vez por semana con rituximab durante cuatro semanas pueden ser efectivos hasta un año. Con el uso extensivo de rituximab para otros trastornos crónicos incluyendo linfoma no Hodgkin, ITP, macroglobulinemia de Waldenström y leucemia linfocítica crónica, las infusiones han sido bien toleradas sin reacciones adversas significativas<sup>11</sup>. Los efectos secundarios notables incluyen hipotensión, enrojecimiento, urticaria y angioedema. Estos ocurren más comúnmente con la primera infusión. Aunque raras, pueden ocurrir reacciones adversas graves como leucoencefalopatía multifocal progresiva, síndrome de Stevens-Johnson, infección grave por citopenias, anemia aplásica o linfocitopenia<sup>9</sup>. Rituximab se considera una terapia alternativa eficaz para ITP refractario basado en el número de casos exitosos documentados<sup>6-9</sup>. En este caso, se encontró que el rituximab era eficaz contra una combinación no sólo de AIHA e ITP sino también de AIH.



El tratamiento de la AIH con rituximab es una terapia alternativa emergente. En AIH, la expansión de las células B y la hiperactividad es un aspecto notable de la proliferación de células plasmáticas activadas y la activación de la inmunoglobulina que daña el hepatocito a través de la actividad de células asesinas naturales dirigidas<sup>4</sup>. La justificación para el uso de la terapia con anticuerpos monoclonales CD20 es que dirigiendo el receptor de superficie celular CD20 sobre linfocitos B e induciendo apoptosis, la reducción en el número de células plasmáticas activadas reducirá el daño hepatocitario y contendrá el proceso inflamatorio<sup>11,15</sup>. En la presunción de esta teoría, ha habido un número de casos informo sobre los resultados generales favorables de la terapia con rituximab en pacientes con AIH refractaria<sup>4,8</sup>.

## CONCLUSIÓN

El síndrome de Evans es un padecimiento crónico y con recaídas recurrentes, generalmente refractario a tratamiento con corticosteroides, inmunoglobulinas intravenosas y esplenectomía. Para el tratamiento temprano de este padecimiento deberá realizarse un test de Coombs directo y deberá ser interpretado en conjunto con otros exámenes laboratoriales y examen clínico para evitar falsos negativos, debido a que un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno pueden salvar la vida del paciente de crisis hemolíticas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Evans RS, Takahashi K, Duane RT, Payne R, Liu C. Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia; evidence for a common etiology. *AMA Arch Intern Med* 1951; 1:48-65.
2. Mathew, Prasad. Evans Syndrome en <http://www.emedicine.com/> 25 de Octubre de 2005.
3. Mathew P, Chen G, Wang W. Evans' syndrome: results of a national survey. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 5: 433-7.
4. Savasan S, Warriar I, Ravindranath Y. The spectrum of Evans' syndrome. *Arch Dis Child* 1997; 77: 245-248.
5. Quiros JF, Pinto V, Hevia S, Vigon R. Immune complex-mediated hemolytic anaemia and Evans' syndrome induced by diclofenac. *Vox Sanguinis* 1997; 72: 121-3.
6. Keung Y, Mallarino MC, Cobos E. Drug-induced Evans' syndrome. *Ann Intern Med* 1998; 4: 327.
7. Ucci G, Ferrando P, Valentini D, Zavallone L. A case of Evans' syndrome in a patient with ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2003; 6: 439-41.
8. Knecht H, Baumberger M, Tobon A, Steck A. Sustained remission of CIDP associated with Evans' syndrome. *Neurology* 2004; 4: 730-2.
9. Kakaiya RM, Sherman LA, Miller WV, Katz AJ. Nature of platelet antibody in Evans' syndrome: a case report. *Ann Clin Lab Sci* 1981; 6: 511-5.
10. Avcin T, Jazbec J, Kuhar M et al. Evans' syndrome associated with antiphospholipid antibodies. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 9: 755-6.
11. Font J, Jimenez S, Cervera R, Garcia-Carrasco M, Ramos.
12. Síndrome de Evans: desafío diagnóstico y terapéutico en una paciente crítica Evans syndrome: diagnostic and therapeutic challenge in a critical patient Aizpurua MF1, Casali CI, Cicco JI, Mahuad CI Vicente AI, Zerga MI, Garate GMI.

Fecha de recepción del trabajo: 28 de Noviembre 2016

Fecha de aceptación para la publicación: 12 Diciembre 2016