



# Síndrome de Evans refractario con respuesta a anti-CD 20. Presentación de un caso y revisión de la literatura

Enrico Macías Garrido,\* Rafael Hurtado Monroy,\*\* Pablo Vargas Viveros\*\*\*

## Resumen

Paciente del sexo femenino de 23 años de edad con diagnóstico de síndrome de Evans. La paciente recibió metilprednisolona sin remisión. Se realizó esplenectomía y mejoró; sin embargo, persistió con hemólisis. Se administró 1 g de anti-CD20, con lo que logró la remisión completa con duración, hasta ahora, de 15 meses. El síndrome de Evans, fue descrito por primera ocasión por Evans y colaboradores en el año de 1951, se caracteriza por la presencia de anemia hemolítica con prueba de Coombs directo positivo y se asocia a trombocitopenia autoinmune. El tratamiento de primera línea del síndrome de Evans son los corticosteroides. La inmunoglobulina intravenosa, esplenectomía, azatioprina y la ciclosporina son otras opciones de tratamiento. El anticuerpo monoclonal anti-CD20, rituximab ( $375 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ ), demostró su efectividad en este grupo de pacientes, ya que logran la remisión completa de la enfermedad hasta 15 meses después de que se completó el tratamiento. Por lo raro de la enfermedad y la respuesta al tratamiento con anti-CD20 merece su publicación.

**Palabras clave:** Síndrome de Evans, anticuerpo monoclonal, rituximab, anti-CD20.

## Summary

Patient 23-years-old female with Fisher-Evans syndrome diagnosis. The patient received methylprednisolone without complete remission. Splenectomy was done achieving partial response with persistent hemolysis. Anti-CD20 was given at 1g and the patient remains in complete remission for 15 months. Evans syndrome was first described by Evans in 1951 and is characterized by hemolytic anemia with Coombs direct positive and the association to autoimmune thrombocytopenia. First line treatment in Evans syndrome are corticosteroids. Intravenous immunoglobulin, splenectomy, azathioprine, and cyclosporine as well available treatment options. Rituximab ( $375 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ ), a monoclonal antibody anti-CD20, have shown effectiveness in this group of patients (Evans syndrome), they achieve the complete remission 15 months after completion of therapy. The rare occurrence of this disease and the response to anti-CD20, merit publication.

**Key words:** Evans syndrome, monoclonal antibody, rituximab, anti-CD20.

## CASO CLÍNICO

\* Residente de Medicina Interna.

\*\* Jefe de Hematología.

\*\*\* Medicina Interna.

Hospital Ángeles del Pedregal.

*Correspondencia:*

Dr. Enrico Macías Garrido  
enricomacias@hotmail.com

Aceptado: 29-08-2007.

Se trata de paciente del sexo femenino de 23 años de edad, sin antecedentes de importancia para su padecimiento actual, el cual inició 15 días previos a su ingreso con: gingivorragia de intensidad moderada, dos días después se agregó la aparición de petequias en región anterior y lateral de muslos; acudió a valoración médica en donde a la exploración física se encontró palidez generalizada y se confirmó hemorragia de mucosas, así como petequias, adenomegalia cervical y supraclavicular bilateral. Esplenome-

galias 2 cm por debajo del borde costal izquierdo. Los estudios de laboratorio mostraron: Hemoglobina de 6.4 g/dL, Hto 17.7%, VCM 103 fl/L, CMHC 36 g/dL, plaquetas  $2 \times 10^9$ /dL, Leucocitos  $3.4 \times 10^3$ /uL, neutrófilos 79%, linfocitos 14%, reticulocitos 16.6%, bilirrubina total 1.73 mg/dL, bilirrubina indirecta 1.26 mg/dL, deshidrogenasa láctica (DHL) 552 U/L, prueba de Coombs directo positivo 1:1,200. Se practicó además tomografía axial computarizada de cuello y tórax, que confirmaron adenomegalia de cadenas cervicales de 1 cm.

Por el hallazgo clínico de anemia hemolítica autoinmune con prueba de Coombs directa positiva, reticulocitosis, elevación de DHL y la asociación clínica de trombocitopenia grave, se estableció el diagnóstico de síndrome de Evans. Durante su estancia hospitalaria la paciente recibió metilprednisolona a dosis de 2 g IV el día 1 y 1 g cada 24 h los siguientes 3 días. La respuesta de las plaquetas fue completa, no así para la anemia hemolítica que continuó con actividad severa. Se indicó la esplenectomía, que se realizó sin complicaciones. Mejoró, sin embargo, persistió con hemólisis y se decidió la administración de 1 g de anti-CD 20 (Mabthera<sup>®</sup>) con lo que logró la remisión completa en 7 días con duración hasta el momento de esta publicación de 16 meses.

El objetivo del presente reporte es informar un caso de una enfermedad rara con falla al tratamiento habitual, que logró la remisión completa con un anticuerpo monoclonal anti-CD 20, así como realizar una revisión de la literatura.

## DISCUSIÓN

El síndrome de Evans fue descrito por primera ocasión por Evans y colaboradores en el año de 1951.<sup>1</sup> Es una entidad nosológica que se caracteriza por la presencia de anemia hemolítica con prueba de Coombs directo positivo y se asocia a trombocitopenia autoinmune con o sin hemorragia de mucosas y petequias<sup>2</sup> (*Cuadro I*). Se caracteriza por frecuentes exacerbaciones y remisiones. Existen reportes de la presencia de neutropenia en el 24% de los pacientes y de pancitopenia en el 14%.<sup>2</sup>

La etiología de este síndrome es poco clara, sin embargo se conoce la presencia de regulación autoinmune. Wang y cols. demostraron proporciones de células T4 (T-cooperadores) disminuidas, así como de T8 (T-supresores) aumentadas, así como un índice T4:T8 disminuido. Se demostró, también, disminución en la producción de interleucina-10 e interferón gamma, lo cual se postula como la causa de la activación de células B productoras de autoanticuerpos.<sup>2,3</sup> Estas alteraciones se pueden encontrar en otras enfermedades inmunológicas y no son exclusivas del síndrome de Evans.

También existe disminución de la concentración sérica de inmunoglobulinas, en especial IgG, IgM e IgA.<sup>2</sup> Savasan y colaboradores<sup>3</sup> describen la evidencia de hiperplasia e hiperactividad linfoide, así como de la desregulación del antígeno APO-1, el cual se expresa en linfocitos T activados y células B y es el mismo que se encuentra en íntima relación con la respuesta inmune que induce apoptosis.

La edad de presentación tiene predominancia en la edad pediátrica, sin embargo se ha descrito de manera anecdotica en pacientes ancianos. El síndrome de Evans es una patología de ocurrencia rara, con una frecuencia desconocida y que no muestra predilección por género y se ha descrito en todos los grupos étnicos y en todas las edades.<sup>3,4</sup>

El diagnóstico se realiza por exclusión de otras patologías como los procesos infecciosos (sobre todo virales), incluso posterior a la vacunación de rubéola, sarampión y varicela, a enfermedades malignas (paraneoplasia) y autoinmunes (*Cuadro II*). Se debe demostrar bicitopenia, la cual puede coincidir u ocurrir de manera separada o secuencial en el tiempo de evolución. Despues de la aparición de la primera citopenia, la segunda puede ocurrir en meses, hasta años después, lo que puede retrasar el diagnóstico.<sup>5,6</sup>

**Cuadro I.** Signos y síntomas.

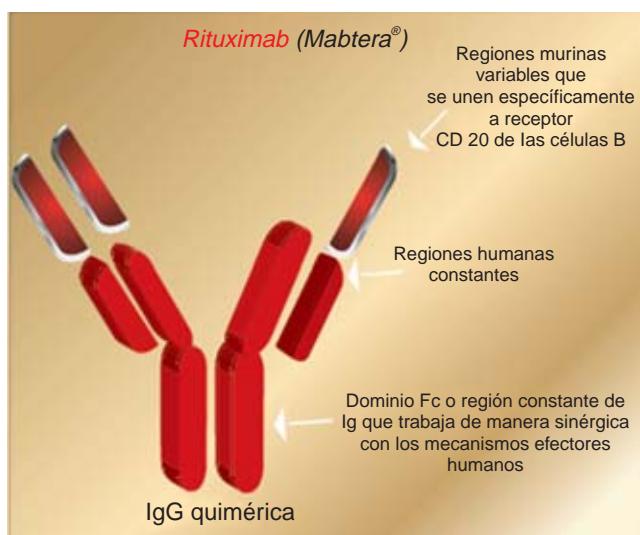
- Púrpura
- Petequias
- Equimosis
- Astenia
- Adinamia
- Disnea
- Mareo
- Palpitaciones
- Palidez de tegumentos
- Ictericia

**Cuadro II.** Diagnósticos diferenciales.

- Hiperesplenismo
- Síndromes linfoproliferativos autoinmunes
- Síndrome hemolítico-urémico
- Lupus eritematoso generalizado
- Síndrome de Kasabach-Merrit
- Púrpura trombocitopénica trombótica
- Deficiencia de IgA
- Hemoglobinuria paroxística nocturna

Lavalle y colaboradores<sup>7</sup> reportaron al síndrome de Evans como una manifestación monosintomática de lupus eritematoso generalizado (LEG) en un estudio con seguimiento a diez años en el que se encontró que los pacientes que inician con una citopenia autoinmune pueden manifestar síntomas o datos de laboratorio sugestivos de LEG, 0.6 a 14 años posteriores a que se realizó el diagnóstico hematológico inicial, sin embargo el 87.4% de los pacientes desarrollaron LEG entre el 1º y 6º año y el 12.5% entre el 8º y 14º año.

El tratamiento de primera línea del síndrome de Evans son los corticosteroides: Prednisona a dosis de 1-2 mg/kg cada 24 horas; sin embargo, los pacientes con trombocitopenia autoinmune grave, el lineamiento es el uso de megadosis de metilprednisolona (30 mg/kg/d). La inmunoglobulina intravenosa a dosis de 400 mg/kg/día durante 3 días es otra opción de tratamiento que se observa y tiene efectividad, pero su efecto es transitorio y de alto costo.<sup>8</sup> Para los casos con falla a este tratamiento, se indica esplenectomía, lo cual mejora el recuento de células rojas y disminuye el requerimiento de esteroides.



**Figura 1.** Estructura del anticuerpo monoclonal químérico murino/humano rituximab.

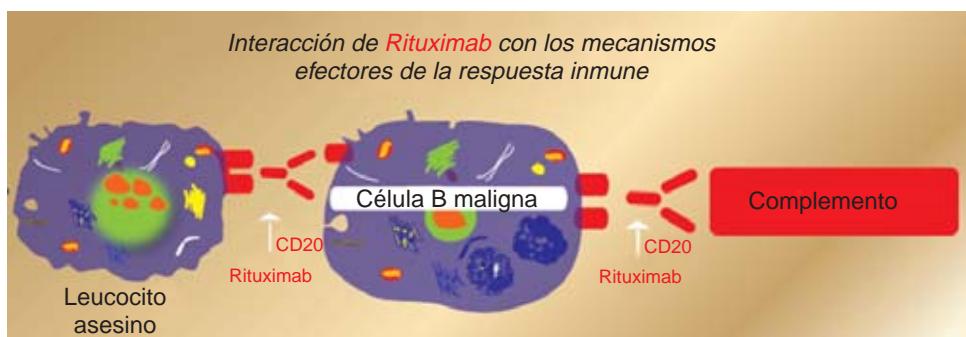
Aproximadamente del 70 al 90% de los pacientes mejoran posterior al procedimiento. Las técnicas quirúrgicas modernas, así como la aplicación de vacunas, hacen a la esplenectomía una opción segura para pacientes con enfermedad refractaria.<sup>8</sup>

Otras opciones para el tratamiento de estos pacientes son la azatioprina y la ciclosporina; sin embargo, sólo un porcentaje bajo de pacientes logra la remisión completa de la enfermedad que tiene numerosos efectos adversos.<sup>9</sup>

Desde el desarrollo de la teoría de «La bala mágica» por Paul Ehrlich y el desarrollo de la tecnología del hibridoma en 1975,<sup>10</sup> el desarrollo de anticuerpos monoclonales proporcionó un nuevo giro y esperanza en el manejo de un diverso número de enfermedades de origen maligno y autoinmune. Gracias a ello, en el año de 1979 se trató por primera vez un paciente con linfoma con un anticuerpo monoclonal.<sup>10</sup> El mecanismo básico mediante el cual los anticuerpos monoclonales ejercen su acción antitumoral, es el bloqueo funcional y muerte de células blanco (CD20+), por efecto antiproliferativo directo e inducción de apoptosis.<sup>11</sup>

Para los pacientes con síndrome de Evans sin respuesta a los tratamientos convencionales e incluso esplenectomía, se introdujo el uso de anti-CD 20 (Rituximab). En 1998, la «Food and Drug Administration» (FDA) aprobó el uso de rituximab para el tratamiento de linfoma no Hodgkin de células B. El rituximab es un anticuerpo monoclonal químérico murino/humano con regiones humanas constantes κ de la IgG<sup>1</sup> y regiones murinas variables que se une específicamente al antígeno CD 20 (Figura 1). Se ubica en la membrana celular de los linfocitos B maduros, pre-B y en el 95% de las células B, presentes en los linfomas no Hodgkin (LNH), este antígeno no se encuentra en las células hemopoyéticas madres («stem cells»), linfocitos pre-B, células plasmáticas ni en otros tejidos normales.

Cuando se une la molécula anti-CD 20 a los linfocitos B, se activa la respuesta inmune del huésped, la unión del anti-CD 20 al receptor CD 20, lleva a la lisis del linfocito B por medio de citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) y citotoxicidad dependiente de anticuerpo (ADCC) (Figura 2).



**Figura 2.** Leucocito asesino se refiere a leucocito asesino (NK por sus siglas en inglés). La unión anti-CD 20 al receptor CD 20, lleva a lisis de la célula maligna B por medio de citotoxicidad dependiente de anticuerpo.

La recuperación de linfocitos B después de la administración de rituximab se ha descrito después de los 6 a 9 meses del inicio del tratamiento, con permanencia de la recuperación hasta 12 meses después de la administración.<sup>6-11</sup> En años recientes se encontraron nuevas aplicaciones a esta molécula (anti-CD 20), sobre todo a enfermedades de origen autoinmune como la artritis reumatoide, polimiositis, dermatomiositis, anemia hemolítica autoinmune (AHA), púrpura trombocitopénica autoinmune (PTI), granulomatosis de Wegener y lupus eritematoso generalizado.<sup>12</sup> Los reportes del uso de rituximab en síndrome de Evans son escasos, sin embargo existen varios informes en la literatura con respuesta favorable.<sup>13</sup>

En el estudio realizado por Zecca<sup>14</sup> la terapia de pacientes pediátricos con síndrome de Evans en niños reportó una respuesta favorable en el 87% de ellos. Andel-Raheem et al<sup>15</sup> reportan en un paciente con carcinoma renal que desarrolló síndrome de Evans severo secundario a tratamiento con interleucina-2 que respondió satisfactoriamente a rituximab.

El uso de rituximab en púrpura trombocitopénica autoinmune crónica también se estudió en una cohorte de 25 pacientes, en los cuales habían ya recibido múltiples terapias convencionales, así como 8 pacientes a los cuales se les practicó esplenectomía además del manejo farmacológico. Todos los pacientes del estudio recibieron como tratamiento de primera línea prednisona y gammaglobulina intravenosa. La respuesta al tratamiento se observó en el 52% de los pacientes y en el 20% (5) se reporta remisión completa demostrada por cuentas plaquetarias mayores a 100,000/mm.<sup>3,16-21</sup>

Shanafelt et al<sup>22</sup> revisó de manera retrospectiva la historia de 14 pacientes que recibieron rituximab en la Clínica Mayo para citopenias autoinmunes, de los cuales 12 se trataban de pacientes con púrpura trombocitopénica autoinmune refractaria, 5 con anemia hemolítica autoinmune y 3 con PTI y AHA (síndrome de Evans). Se observó respuesta al tratamiento en el 42% (5) de los pacientes con PTI, el 40% (2) con AHA y en los pacientes con síndrome de Evans se observó la remisión sólo en una de las citopenias.

El anticuerpo monoclonal anti-CD 20, rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>/dosis), demostró su efectividad en este grupo de pacientes (síndrome de Evans), ya que logran la remisión de la enfermedad con duración de hasta 7 meses posteriores a la infusión del mismo en algunos casos reportados. En el caso que reportamos la remisión se mantiene hasta por 16 meses, continúa con cifras plaquetarias y de hemoglobina en límites normales y asintomática. La terapia con rituximab se tolera bien. Es por esto que, en las enfermedades autoinmunes refractarias a tratamiento

como el síndrome de Evans se debe considerar la terapia con rituximab.<sup>17-22</sup>

## REFERENCIAS

- Evans RS, Takahashi K, Duane RT, Payne R. Primary thrombocytopenic purple and acquired hemolytic anemia: Evidence for a common etiology. *AMA Arch Intern Med* 1951; 1: 48-65.
- Mathew, Prasad. Evans Syndrome. [www.eMedicine.com](http://www.eMedicine.com), Octubre, 2005.
- Wang W, Herrad H, Pui C et al. Immunoregulatory abnormalities in Evans syndrome. *American Journal of Hematology* 1983; 15: 381-390.
- Savasan S, Warrier I, Ravindranath Y. The Espectrum of Evan's syndrome. *Arch Dis Child* 1997; 77(3): 245-248.
- Norton A, Roberts I. Management of Evans syndrome. *British Journal of Hematology* 2005; 132: 125-137.
- Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495-497.
- Nuss R, Wang W. Intravenous gammaglobulin for thrombocytopenia in children with Evans syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1987; 9(2): 164-167.
- Font J, Jiménez S, García-Carrasco M et al. Splenectomy for refractory Evan's syndrome associated with antiphospholipid antibodies: report of two cases. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 920-923.
- Lavalle C, Hurtado R, Quezada J et al. Hemocytopenic as inicial manifestation of systemic lupus erythematosus. Prognostic significance. *Clinical Rheumatology* 1983; 2(3): 227-232.
- Morales-Arias J, Dixon N, Escalon E et al. Favorable response of idiopathic Evans syndrome to rituximab. *Inter Pediatrics* 2004; 3(19): 170-74.
- Grossbard ML. Monoclonal antibody-based therapy of cancer. Marcel Dekker Inc. (Ed.), New York 1998.
- Shenoy S, Nelly M et al. Rituximab therapy in children with chronic refractory immune cytopenia: long term efficacy and immune function analysis. *Blood* 2003; 102(11): 286.
- Salopek TG, Logsetty S et al. Anti-CD20 chimeric monoclonal antibody (Rituximab) for the treatment of recalcitrant, life threatening *Pemphigus vulgaris* with implications in the pathogenesis of the disorder. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(5): 785-788.
- Zecca M, Nobili B, Ramenghi U et al. Rituximab for the treatment of refractory AIHA in children. *Blood* 2003; 101(10): 3857-3861.
- Morales-Arias J, Dixon N, Escalon E et al. Favorable response of idiopathic Evans syndrome to rituximab. *International Pediatrics* 2004; 19(3): 170-174.
- Grossi A, Santini V, Longo G et al. Treatment with anti CD20 antibodies of patients with autoimmune thrombocytopenia with or without hemolytic anemia: worsening in hemoglobin level. *Blood* 2000; 96: 1089A.
- Eisemborg R. Rituximab in lupus. *Arthritis Res Ther* 2003; 5: 157-159.
- Andel-Raheem MM, Potti A, Kobrinski N. Severe Evan's syndrome secondary to interleukin-2 therapy: treatment with chimeric monoclonal anti-CD20 antibody. *Ann Hematol* 2001; 80: 543-545.

19. Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 90(6): 2188-2195.
20. Mantadakis E, Danilatou V, Stiakaki E, Kalmanti M. Rituximab for refractory Evans syndrome and other immune-mediated hematologic diseases. *Am J Hematol* 2004; 77(3): 303-310.
21. Stasi R, Pagano A, Stipa E et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purple. *Blood* 2001; 98: 952-957.
22. Shanafelt TD, Madueme HL, Wolf RC et al. Rituximab for immune cytopenia in adults: immune thrombocytopenic purple, autoimmune hemolytic anemia, and Evans syndrome. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1340-1346.