

Fisher Evans y lupus eritematoso sistémico

Paloma Valeria Bobadilla Montes de Oca,* Melisa Fabiola Nájera Castillo,* Dolores Mejía López,** José Luis Sánchez Castillo***

RESUMEN

Descrito por primera vez por Robert Evans en 1951, el síndrome de Evans es un trastorno inmunológico atípico y poco frecuente, de etiología poco clara, predominante en la edad pediátrica y caracterizado por anemia hemolítica autoinmune; se asocia con síndromes linfoproliferativos, inmunodeficiencias primarias y lupus eritematoso sistémico. El síndrome de Evans en niños es un trastorno heterogéneo con morbilidad y mortalidad significativas, con tendencia a la cronicidad y recurrencias. Es una entidad nosológica que se caracteriza por la presencia de anemia hemolítica con prueba de Coombs directa positiva y se asocia a trombocitopenia autoinmune con o sin hemorragia de mucosas y petequias. Las actuales modalidades de tratamiento son más paliativas que curativas. El tratamiento de primera línea del síndrome de Evans son los corticosteroides; sin embargo, la inmunoglobulina intravenosa, la esplenectomía, la azatioprina y la ciclosporina son otras opciones de tratamiento.

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico, síndrome de Fisher Evans, trombocitopenia, anemia hemolítica.

ABSTRACT

Described for the first time by Robert Evans in 1951, the syndrome of Evans is an atypical and with a low frequency immunological disease, with an unclear aetiology, mainly in the paediatric age it is characterized by autoimmune haemolytic anemia, and is associated with lymphoproliferative syndromes, primary immunodeficiencies and systemic erythematous lupus. The syndrome of Evans in children is a heterogeneous disease with significant morbidity and mortality, with tendency to chronicity and recurrences. It is characterized by the presence of haemolytic anemia with test of positive direct Coombs and it is associated to autoimmune thrombocytopenia with or without mucous hemorrhage and petechiae. The present modalities of treatment are palliative than curative. The main treatment of the Evans syndrome is the corticosteroids, nevertheless the intravenous immunoglobulin, splenectomy, azathioprine and the cyclosporin are the other options of treatment.

Key words: Systemic erythematous syndrome. Evans Fisher syndrome, thrombocytopenia, haemolytic anemia.

INTRODUCCIÓN

Esta condición fue descrita por Robert Evans en 1951, quien reportó un espectro de combinaciones clínicas entre trombocitopenia inmune primaria y anemia hemolítica adquirida, sugiriendo etiologías similares con la formación de autoanticuerpos. Evans describió pa-

cientes con anemia hemolítica y trombocitopenia sin púrpura, púrpura trombocitopénica primaria con sensibilización de los eritrocitos sin hemólisis y anemia hemolítica autoinmune con púrpura trombocitopénica. El resto tenían anemia hemolítica o trombocitopenia aisladas.

Por definición, el verdadero síndrome de Evans es un diagnóstico de exclusión una vez que se han descartado enfermedades que expliquen estas alteraciones; generalmente es de evolución crónica y cursa con remisiones y exacerbaciones.¹

El síndrome de Evans es un desorden causado por fallas en los mecanismos autoinmunes y se caracteriza por asociación de anemia hemolítica autoinmune con disminución de la supervivencia del glóbulo rojo, causada por anticuerpos contra antígenos de la superficie del

* Médico residente de segundo año.

** Médico adscrito Hematología.

*** Médico adscrito Medicina Interna.

Hospital para el Niño

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/maternoinfantil>

mismo y anticuerpos contra antígenos de la membrana plaquetaria.²

La etiología es poco clara, sin embargo se conoce la presencia de regulación autoinmune. Se demostró, también, disminución en la producción de interleucina-10 e interferón gamma, lo cual se concibe como causa de la activación de células B productoras de autoanticuerpos. También existe disminución de la concentración sérica de inmunoglobulinas, en especial IgG, IgM e IgA.³

El proceso es causado por la aparición de anticuerpos dirigidos contra antígenos específicos celulares, más que contra un antígeno común, de la superficie de plaquetas, granulocitos y hematíes, con posterior opsonización e ingestión de las células recubiertas de anticuerpos por los macrófagos en el sistema reticuloendotelial, principalmente en el bazo.⁴

Pese a que el síndrome de Evans es considerado idiopático y un diagnóstico de exclusión, puede asociarse con otras enfermedades como el lupus eritematoso sistémico, desórdenes linfoproliferativos y otras inmunodeficiencias primarias.

El lupus eritematoso sistémico es poco frecuente en niños; su nombre data de principios del siglo XX; las manifestaciones hematológicas frecuentemente incluyen: anemia (28%), trombocitopenia (15%), leucopenia y linfopenia en el 39% de los niños con LES que presentan alteraciones hematológicas en algún momento de la enfermedad.

Lavalle y colaboradores reportaron el síndrome de Evans como una manifestación monosintomática de lupus eritematoso sistémico, encontrando que los pacientes que inician con una citopenia autoinmune pueden manifestar síntomas o datos de laboratorio sugestivos de LES, 0.6 a 14 años posteriores al diagnóstico hematológico inicial.⁵

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.⁴ Generalmente, la confirmación serológica de anemia hemolítica autoinmune se realiza a través del examen de Coombs directo.⁷ 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 confirmar el diagnóstico clínico, establecer la presencia de subgrupos del LES o como determinantes de la actividad y pronóstico de la enfermedad.⁶



Figura 1. Imagen de la paciente posterior a inicio de tratamiento médico.

REPORTE DE CASO

Paciente femenina de 14 años de edad (*Figura 1*) residente de Santa Cruz Huichilapa, padres de 55 años sanos, habita casa con servicios básicos intradomiciliarios, niega convivencia con animales, hacinaamiento negativo, regulares hábitos higiénico-dietéticos, inmunizaciones al corriente, grupo sanguíneo O+. Producto de la gesta V, cursó con embarazo normoevolutivo, obtenido vía vaginal en su domicilio atendida por partera empírica, lloró y respiró al nacer, desconoce Apgar, peso y resto de somatometría. Desarrollo psicomotor normal. *Antecedentes personales patológicos* negados.

Inicia su *padecimiento actual* con *mialgias* de un año de evolución, *adinamia*, *palidez*, *dermatosis* en cara posterior de tórax, anterior de abdomen, y externa de antebrazos, *taquicardia* y *disnea* de medianos esfuerzos de dos días de evolución.

A la *exploración física* con FC 152 por minuto, FR 38 por minuto, T 36.6 °C, TA 110/60 mmHg, T 155 cm, P 50 kg, DxTx 126 mg/dL. Paciente con palidez mucotegumentaria ++, cráneo con zonas de alopecia, eritema malar que respeta surcos nasogenianos, ictericia escleral +, fondo de ojo con hemorragias en flama de Roth, hemorragias en astilla peripapilares y borramiento ligero de bordes papilares, tórax con murmullo vesicular, soplo sistólico grado II/VI, desdoblamiento del segundo ruido, glándulas mamarias Tanner IV/V, lesión de dos cm que desvanece a la digitopresión en cara anterior de hemitórax derecho en su parte superior, abdomen sin alteraciones, genitales Tanner III/V, extremidades íntegras, llenado capilar dos segundos, pulsos periféricos presentes.

Cuadro I. Resumen de biometrías hemáticas.

Fecha	HB	HTO	Leuc.	Linf. %	Mon. %	EOS %	Seg. %	Band. %	Pla.	Ret. %
29.01.11	4.1	12	5,200	39	1	----	60	----	55,000	13
30.01.11	5.2	16	5,700	34	----	----	48	16	36,000	----
31.01.11	6.9	21	7,700	25	6	----	66	3	28,000	----
02.02.11	9.5	30	3,300	29	2	1	67	1	43,000	----
05.02.11	9.9	28	4,600	42	2	----	56	----	90,000	25

Cuadro II. Resumen de estudios inmunológicos.

Parámetro	Resultado	Rangos	Interpretación
Antiestreptolisinas	< 25 UI/ML	0-200	Normal
Factor reumatoide	84.7 mg/dL	0-20	Positivo
C3	42 mg/dL	83-177	Disminuido
C4	2.6 mg/dL	15-45	Disminuido
IgA	60 mg/dL	70-312	Normal
IgG	1,730 mg/dL	639-1,349	Elevado
IgM	637 mg/dL	56-352	Elevado
ANA	1:160	Negativo	Positivo
Anti-DNA	Negativo	Negativo	Normal
ANCA-P	Positivo	Negativo	Positivo
ANCA-C	Negativo	Negativo	Normal
ANCA	Positivo	Negativo	Positivo

LABORATORIOS

Se realizan exámenes de laboratorio para apoyo diagnóstico, llamando la atención la presencia de anemia severa y trombocitopenia en las biometrías hemáticas (*Cuadro I*), así como reticulocitosis. Durante su hospitalización y posterior al inicio del tratamiento presenta mejoría a nivel de fórmula roja y plaquetas con correlación clínica.

Se reportan exámenes inmunológicos como complemento diagnóstico, con positividad del factor reumatoide, ANA, ANCA-P, Y ANCA, disminución de C3 Y C4, elevación de IgG e IgM, como puntos positivos que apoyan el diagnóstico (*Cuadro II*).

Se solicitaron estudios complementarios para valorar funcionamiento o afectación a otros órganos (*Cuadros III y IV*).

Aspirado de médula ósea: Con hiperplasia de serie roja, megacariocitos, y ausencia de células tumorales. Coombs directo positivo, fenómeno de autoaglutinación *in vitro*.

Se solicita *ultrasonido renal* para valorar si la paciente presenta datos de afectación crónica y/o alguna otra alteración (*Figura 2*), el cual se reporta sin alteraciones.

TRATAMIENTO

El tratamiento de primera línea son los corticosteroides con cerca de un 96% con adecuada respuesta inicial al tratamiento, iniciándose con metilprednisolona a 30 mg/kg/día por tres días, con adecuada respuesta, por lo que no ameritó manejo con inmunoglobulina intravenosa.

Tratamiento ambulatorio con hidroxicloroquina 6 mg/kg/día c/24 h, omeprazol 40 mg VO c/24h, caltrate D tabs 600 mg VO c/24 h, prednisona tabs. 10 mg 50 mg c/12 h, ácido fólico 5 mg c/24 h y eclipsol crema 50.

PRONÓSTICO

Reservado a evolución

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

Cuadro III. Estudios de funcionamiento hepático y renal normales, sin desequilibrios hidroelectrolíticos.

Fecha	Glu	Urea	Creat	Coles	TGC	PT	Alb	BT	BI	BD	LDH	AST	ALT	Uric	Na	K	Cl	Ca	P
29.01.11 02.02.11	130 135	33.4 26	0.54 0.47	81	139	7.1	3.4	3.1	2.9	0.27	589	38	11	1.8	135	4.5	104	9.6	4

Cuadro IV. Otros estudios especiales.

Parámetro	Resultado	Interpretación
Coombs directo	1:128	Positivo
EGO	Normal	Normal
Dep. creatinina	110.29 mL/min/1.73	Normal

aspirado de médula ósea para descartar procesos infiltrativos en pacientes con pancitopenia.⁷

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: eritema malar, fotosensibilidad, 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 cuatro de los 11 criterios del Colegio Americano de Reumatología.⁸

Hasta la fecha no existe un tratamiento estándar bien establecido en relación a anemia hemolítica autoinmune y lupus;¹¹ el tratamiento de primera línea generalmente es a base de corticosteroides. Finalmente, el hecho de que la esplenectomía cure la anemia hemolítica autoinmune asociada al LES no es claro y considerado por algunos autores como un procedimiento contraindicado en el LES. En ausencia de respuesta a la administración de esteroides e inmunoglobulina se realiza esplenectomía, la cual sólo produce beneficio a corto plazo.⁹

Otras opciones de tratamiento son la azatioprina y la ciclosporina, así como el uso de anti-CD 20 (Rituximab). La prednisona combinada con danazol o hidroxicloroquina también se considera un tratamiento prometedor debido a que induce remisión a largo plazo en más del 50% de los casos.¹⁰⁻¹²

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.



Figura 2. Ultrasonido renal: normal.

ECG: normal.

Ecocardiograma: defecto septal atrial tipo *ostium secundum* con diámetro de 5 mm. FEVI 79%. Insuficiencia tricúspide leve.

BIBLIOGRAFÍA

1. Correa L. Desenmascarando el síndrome de Fisher Evans. *Revista de Hematología* 2010; 11 (1): 46-47.
2. Larquin J et al. Síndrome de Evans. *Archivo Médico de Camagüey* 2008; 12 (1): ISSN 1025-0255.
3. Nuss R, Wang W. Intravenous gammaglobulin for thrombocytopenia in children with Evans syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1987; 9 (2): 164-167.
4. Michel M et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood* 2009; 114: 3167-3172.
5. Holubar K. History of lupus erythematosus. *Acta Dermatoven* 2006; 15 (4): 191-194.
6. Gomard E et al. Treatment of isolated severe immune hemolytic anaemia associated with systemic lupus erythematosus: 26 cases. *Lupus* 2006; 15: 223-231.
7. Ahmedulkabir J. Evans syndrome. *J medicine* 2010; 11:78-82.
8. Nuss R, Wang W. Intravenous gammaglobulin for thrombocytopenia in children with Evans syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1987; 9 (2): 164-167.
9. Jeffries M et al. Haemolytic anaemia in a multiethnic cohort of lupus patients: A clinical and serological perspective. *Lupus* 2008; 17: 739-743.
10. Norton A, Roberts I. Management of Evans syndrome. *British Journal of Haematology* 2005; 132: 125-137.
11. Lavalley C et al. Hemocytopenia as initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Prognostic significance, Clin Rheumatol* 1983; (3): 227-32.
12. Macías E, Hurtado R, Vargas P. Síndrome de Evans refractario con respuesta a anti-CD 20. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Acta Médica Grupo Ángeles* 2007; 5 (4): 209-213.

Correspondencia:

Dra. Paloma Valeria Bobadilla Montes de Oca

E-mail: pigeon8408@gmail.com