

## Manejo odontopediátrico del paciente con síndrome de Fisher-Evans

Citlalli Santiago Montealegre,\* Susana Espinoza Hernández\*\*

### RESUMEN

El síndrome de Evans, descrito por Robert Evans en 1951, es una entidad clínica autoinmune que suele afectar primordialmente a la población pediátrica. Se manifiesta por la presencia de trombocitopenia y anemia hemolítica, las cuales pueden variar en el tiempo de aparición, durante el curso o en su duración; se asocia con síndromes linfoproliferativos, inmunodeficiencias primarias y lupus eritematoso sistémico. Etiología: se origina por anticuerpos que se dirigen contra las plaquetas y los glóbulos rojos destruyendo tales células. Algunos pacientes con síndrome de Evans presentan hiperactividad linfoide ganglionar, disminución de inmunoglobulinas IgA, M y G, y citopenias asociadas con anomalías de las células T. El diagnóstico se hace con plaquetas séricas por debajo de 150,000 por cada milímetro cúbico y un test de Coombs positivo (que demuestra la anemia hemolítica). La remisión espontánea o la exacerbación son comunes. Algunos pacientes pueden tener neutropenia, lo que agrava el síndrome. Es una enfermedad crónica, recurrente y potencialmente fatal. El tratamiento de primera línea 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.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de Fisher-Evans fue descrito por Evans y colaboradores en 1951, quienes describieron una nueva entidad que se caracteriza por la presencia

### ABSTRACT

Evans syndrome is a condition that usually affects primarily the pediatric population, described by Robert Evans in 1951. It is an autoimmune clinical entity manifested by the presence of thrombocytopenia and hemolytic anemia, which can vary in time of onset, course, or its duration; its associated with lymphoproliferative syndromes, primary immunodeficiencies and systemic erythematosus lupus. Etiology is caused by antibodies directed against platelet and red blood cells destroy such cells. Some patients with Evans syndrome have nodal lymphoid hyperactivity, decreased immunoglobulin IgA, M and G and cytopenias associated with abnormalities of T cells. The diagnosis is made with serum platelets below 150,000 per cubic millimeter and a positive Coombs test (which shows hemolytic anemia). Spontaneous remission or exacerbation are common. Some patients may have neutropenia, which exacerbates the syndrome. It is a chronic, recurrent and potentially fatal. The main treatment of the Evans syndrome is the corticosteroids, nevertheless the intravenous immuno-globuline, splenectomy, azathioprine and the cyclosporin are the other options of treatment.

**Key words:** Systemic erythematosus syndrome. Evans-Fisher's syndrome, thrombocitopenia, haemolytic anemia.

combinada de trombocitopenia inmune y anemia hemolítica.<sup>1</sup>

En la actualidad, el síndrome se define como una anemia hemolítica autoinmune con prueba de Coombs directa positiva asociada a púrpura trombocitopenica inmunológica (PTI) con o sin hemorragia de mucosas sin explicación aparente y donde además puede haber disminución de leucocitos.<sup>2</sup>

La enfermedad se caracteriza por la presencia de anticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana de los eritrocitos y de las plaquetas, respectivamente, produciendo disminución de la supervivencia de estas células sanguíneas.

\* Pasante de Cirujano Dentista egresada de la Universidad Autónoma del Estado de México.

\*\* Cirujano Dentista adscrita al Centro de Especialidades Odontológicas del Instituto Materno Infantil del Estado de México.

Los anticuerpos han sido caracterizados como inmunoglobulinas G (IgG) o M (IgM), las cuales actúan directamente contra los antígenos de la membrana del eritrocito, o bien, mediante la formación de complejos inmunes dirigidos contra ella. En otros casos, la lisis de la membrana eritrocitaria se produce por activación del sistema del complemento.<sup>3</sup>

El síndrome de Evans es una entidad que suele afectar primordialmente a la población pediátrica, con una media de edad de presentación entre los 7 y 9 años, aunque también se ha reportado su aparición en adultos jóvenes y de mediana edad espontáneamente o en asociación al uso de ciertos medicamentos, así como de otras enfermedades como la colitis ulcerosa y algunas neuropatías. Es un trastorno atípico y poco frecuente de origen autoinmune, con una frecuencia desconocida que no muestra predilección por género y que se ha descrito en todos los grupos étnicos.<sup>4</sup>

Se caracteriza por frecuentes exacerbaciones y remisiones. Algunos pacientes pueden tener neutropenia (hasta el 55% de los casos), lo que agrava el síndrome; es una enfermedad crónica, recurrente y potencialmente fatal. Está comúnmente asociada a otras enfermedades de origen autoinmune como por ejemplo el LES (lupus eritematoso sistémico).<sup>5</sup>

## ETIOLOGÍA

La etiología del síndrome de Evans aún no se ha clificado del todo. Se ha encontrado evidencia de autoanticuerpos dirigidos hacia antígenos específicos en eritrocitos, plaquetas o neutrófilos.<sup>3</sup>

Los pacientes pueden ser afectados por los bajos niveles de los tres tipos de células sanguíneas de una sola vez, o sólo pueden tener problemas con uno o dos de ellos.

La causa específica para el síndrome de Evans es desconocida y se ha especulado que por cada caso, la causa puede ser diferente. No se han identificado vínculos genéticos.

Por otra parte, existe cierta asociación entre algunas enfermedades y la aparición de este síndrome, como la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, la enfermedad de Hodgkin o el lupus eritematoso sistémico.<sup>5</sup>

Algunos investigadores demostraron la presencia de hiperactividad linfoide glandular, disminución de las inmunoglobulinas IgG, IgM e IgA, así como datos que sugieren citopenias relacionadas a anomalidades en las células T debido a disminución de las células T cooperadoras y al aumento de las células T supresoras.<sup>3</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas dependerán del grado de anemia y de la severidad de la trombocitopenia. Generalmente, es recurrente la anemia moderada a severa y las plaquetas con frecuencia están muy disminuidas.<sup>7</sup>

El paciente puede estar sintomático según los niveles en sangre que se hayan reducido. Si las cifras de hematíes están bajas, la sintomatología puede ser: debilidad, fatiga, falta de aire y otros síntomas habituales asociados a la anemia. Con bajo nivel de plaquetas, son susceptibles a hemorragias y grandes hematomas por golpes y cortes menores. Un golpe en la cabeza puede causar hemorragia cerebral severa y muerte. Con niveles bajos de leucocitos, el paciente tiene una mayor susceptibilidad a las infecciones y dificultad en la lucha contra ellas. El paciente puede tener problemas con uno, dos o tres de estas líneas de sangre al mismo tiempo.<sup>6</sup>

**Otros síntomas causados por las alteraciones hematológicas:** presencia de púrpuras, petequias, equimosis, hemorragias en distintas localizaciones, ictericia (que en este caso indica hemólisis), dolor abdominal más o menos intenso, acompañado de náuseas, vómitos o diarrea, proteinuria y hematuria microscópica, aunque en casos más graves pueden presentar insuficiencia renal aguda. Otras manifestaciones menos frecuentes son: la isquemia miocárdica, insuficiencia cardiaca congestiva o trastornos en el sistema de conducción; taquipnea con hipoxemia e hipercapnia, hemorragias pulmonares y distress respiratorio del adulto.<sup>7</sup>

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza por exclusión de otras patologías como los procesos infecciosos (sobre todo virales); incluso su aparición posterior a la vacunación de rubéola, sarampión y varicela, a enfermedades malignas (paraneoplasia) y autoinmunes. Se debe demostrar bicitopenia (disminución de dos series sanguíneas), la cual puede coincidir u ocurrir de manera separada o secuencial en el tiempo de evolución. Después de la aparición de la primera citopenia (escasez de células en la sangre), la segunda puede ocurrir en meses o incluso años después, lo que retrasa el diagnóstico.<sup>8</sup>

El hemograma y recuento de reticulocitos puede revelar anemia, trombocitopenia, neutropenia o citopenias.

El recuento de reticulocitos aumenta si el paciente padece de anemia. En caso de hemólisis, el recuento de reticulocitos será elevado, se producirá un aumento de la bilirrubina no conjugada y una disminución de haptoglobinas.

En el síndrome de Evans, el resultado de la antiglobulina directa, es decir, el resultado de la prueba de Coombs es casi siempre positivo (a menudo débil) y puede ser positiva para IgG, complemento o ambos. Los resultados de la prueba de antiglobulina indirecta también pueden ser positivos.<sup>6</sup>

## Diagnóstico diferencial

- Síndrome de Evans: anemia hemolítica autoinmune asociada a púrpura trombocitopénica inmuno-

- lógica (PTI), con aparición de esferocitos en sangre periférica; la principal diferencia estriba en el test de Coombs directo positivo.
- CID (coagulación intravascular diseminada): trastorno adquirido, caracterizado por microtrombos vasculares responsables de la disfunción orgánica cuyas patologías subyacentes son sepsis y causas obstétricas, acompañado de hipofibrinogenemia.
  - Trombopenias autoinmunes: lupus eritematoso sistémico, hemoglobinuria paroxística, anemia hemolítica microangiopática en pacientes con metástasis.

La aparición de esferocitos en sangre periférica hace a veces difícil el diagnóstico diferencial entre el síndrome de Evans y la púrpura trombocitopénica inmunológica. La principal diferencia entre ellas estriba en el test de Coombs directo positivo en el síndrome de Evans. Sin embargo, en algunos casos el test de Coombs directo puede ser negativo (hemólisis autoinmune).<sup>8</sup>

## PRONÓSTICO

El pronóstico es reservado. Algunos pacientes tienen episodios de gran destrucción de glóbulos seguido de remisiones, mientras que otros presentan problemas crónicos sin remisión. Por lo tanto, la remisión espontánea o la exacerbación son comunes. La neutropenia agrava el síndrome. Se ha informado que los pacientes con síndrome de Evans tienen una mayor tendencia a desarrollar otros trastornos autoinmunes como lupus y artritis reumatoide y hay una tendencia a desarrollar neoplasias diversas. La vigilancia estrecha del paciente por un médico calificado es fundamental.<sup>4</sup>

La enfermedad es crónica y difícil de llevar. La motivación, el ánimo y las ganas de vivir son factores importantes aparte de un adecuado tratamiento y una dieta con todos los aportes vitamínicos necesarios.<sup>3</sup>

## TRATAMIENTO

Las actuales modalidades de tratamiento son paliativas más que curativas, como el empleo de tratamiento inmunosupresor; la combinación de esteroides como la prednisona con inmunoglobulina humana G (IgG) es una asociación muy utilizada.<sup>3</sup>

Si no hay mejoría, se recomienda esplenectomía. Ésta es generalmente un tratamiento de segunda línea,<sup>2</sup> basado en la extirpación del sitio principal de destrucción plaquetaria y una importante fuente de síntesis de anticuerpos antiplaquetarios. Se indica sólo en caso de resistencia a esteroides. Las tasas de respuesta a la esplenectomía varían entre 60 a 75% de los casos, aunque muchos de éstos presentarán recaídas o requerirán corticoides de mantenimiento, pero a dosis menores. Las recaídas postesplenectomía pueden ocurrir en semanas o al cabo de los años de la esplenectomía inicial.<sup>6</sup>

Se debe evitar la esplenectomía en pacientes pediátricos ya que el riesgo de recaída a largo plazo es mayor, esto sin considerar la mayor susceptibilidad a infecciones por Gram negativos asociada a este procedimiento.<sup>4</sup>

Como tratamiento de tercera línea se utiliza el danazol (esteroide sintético que deriva de la etinilestosterona con propiedades antiestrogénicas y débilmente androgénicas), alcaloides de la vinca e interferón de forma secuencial.<sup>2</sup>

Deberá existir un seguimiento constante. El hemograma completo es crucial para el tratamiento de los pacientes. Las transfusiones de productos sanguíneos se realizan en situaciones de crisis para ayudar a estabilizar al paciente, pero no es una solución de larga duración ya que estas células generalmente son destruidas rápidamente por el organismo.

El tratamiento debe ser guiado por un médico reumatólogo, no por el médico general. Cabe señalar que no es recomendable la automedicación bajo ninguna circunstancia. Sin embargo, es común que a los pacientes con síndrome de Fisher-Evans se les formulen pequeñas dosis de un medicamento llamado metrotexato, siempre bajo la mirada vigilante del médico especialista y realizándose exámenes de laboratorio de manera sistemática y periódica.<sup>8</sup>

## COMPLICACIONES

### Riesgo de hemorragia con trombocitopenia grave:

- Sangrado gastrointestinal.
- Hemorragia aguda intracraneal. Riesgo de infeción grave.
- Neumonía.
- Sepsis.
- Meningitis por *Streptococcus pneumoniae*.
- Absceso localizado.
- Osteomielitis.
- Riesgo de insuficiencia hepática tras esplenectomía.<sup>3</sup>

## EDUCACIÓN DEL PACIENTE

- Educar a los pacientes y a sus familias acerca de la naturaleza de la enfermedad y de sus períodos de remisión y exacerbación.
- Explicar los posibles efectos adversos de los medicamentos, especialmente los esteroides a largo plazo, cada vez que se utiliza un esteroide para el tratamiento de una exacerbación.<sup>2</sup>

## REPORTE DEL CASO

Paciente masculino de tres años y siete meses de edad (*Figura 1*) con diagnóstico de base de síndrome de Fisher-Evans, producto de gesta III, para III; cursó con embarazo normoevolutivo, parto eutóxico, respiró y lloró al nacer, peso 2.750 kg, talla 49 cm, Apgar 8/9, desarrollo psicomotor aparentemen-



**Figura 1.** Paciente pediátrico con síndrome de Fisher- Evans, ortognático, simétrico y mesocefálico.

te sin alteraciones, diagnosticado en julio del 2010, a los dos años ocho meses de edad, en vigilancia por el Servicio de Hematología Pediátrica en el IMSS, manejado con concentrados plaquetarios por trombocitopenia.

Residente de Toluca, Estado de México, padres aparentemente sanos, hermanos aparentemente sanos, abuelo paterno finado por cirrosis hepática, abuela paterna con diabetes mellitus tipo II, abuela materna finada por diabetes mellitus II. Habita en una casa tipo urbano, con servicios básicos intradomiciliarios, convive con dos perros, hábitos regulares higiénico-dietéticos, inmunizaciones al corriente, toxicomanías interrogadas y negadas, grupo sanguíneo O+ Rh. Entre sus antecedentes personales patológicos, ha sido intervenido quirúrgicamente, cuando inicia con datos de trombocitopenia, internado por 15 días; posteriormente, por presentar bronconeumonía es internado cuatro días en el Hospital para el Niño, sin complicaciones. Transfusiones sanguíneas en dos ocasiones durante el primer internamiento.

El paciente acude a consulta al Centro de Especialidades Odontológicas por presentar lesiones cariosas múltiples; al examen clínico se observa que es mesocefálico, simétrico y ortognático; presenta dentición temporal, plano terminal, escalón recto bilateral, caninos clase I bilateral, caries severa de segundo y tercer grado (*Figura 2*).

#### LABORATORIOS

El paciente acude a consulta al CEO por segunda ocasión, reportando plaquetas de 60,000 con EDTA;



**Figura 2.** Caries severa de segundo y tercer grado.



**Figura 3.** Se realiza rehabilitación bucal bajo anestesia general debido al diagnóstico de base.

al realizar análisis con heparina se reportan 87,000 del Servicio de Hematología del IMSS, por lo que de igual manera se le pide cita en el Hospital para el Niño al Servicio de Hematología; se da referencia para tratar la anemia y trombocitopenia, para poder iniciar protocolo de RBBAG.

Se valora la contrarreferencia el día 27 de mayo de 2011 reportando:

1. En Nutrición le mandan multivitamínico y también hierro para tratamiento de la anemia.
2. Se piden cuatro donadores de sangre.
3. Se piden nuevos laboratorios para el día cuatro de julio de 2011 para valorar hemoglobina.

#### TRATAMIENTO

Se realiza rehabilitación bucal bajo anestesia general debido al diagnóstico de base (*Figura 3*); se solicitan estudios de laboratorio; no hay datos de hemorragias; laboratorios dentro de los parámetros aceptables para procedimiento de rehabilitación bucal, exceptuando plaquetas que se encuentran bajas y que se le transfundirán antes del procedimiento quirúrgi-



**Figura 4.** Ortopantomografía del paciente pediátrico con síndrome de Fisher-Evans.



**Figura 5.** Cuatro resinas preventivas en órganos dentarios (55, 65, 75, 85), 16 coronas de acero cromo, con respectivos tratamientos pulpares; continúa con escasa gingivorragia que remite posteriormente.

co; de igual manera se solicita radiografía panorámica para valorar tratamientos (*Figura 4*).

El día 18 de agosto de 2011, el paciente ingresa al Hospital para el Niño. Antecedentes para su procedimiento: haber sido transfundido en múltiples ocasiones por trombocitopenia; actualmente no presenta datos de hemorragia, sus parámetros vitales están aparentemente normales; no presenta procesos infecciosos agudos; laboratorios con la plaquetopenia sin mejoría.

Ingresó al quirófano el día 19 de agosto de 2011 con concentrados plaquetarios y valoración ASA III AU.

Se realiza tratamiento bajo anestesia general con intubación orotraqueal, asepsia y antisepsia, colocación de campos quirúrgicos y gasa retrofaríngea; se coloca aislamiento absoluto grapas segunda y 14<sup>a</sup> realizando los siguientes procedimientos en dos tiempos:

Resinas preventivas: 55, 75, 65 y 85.

Doce pulpotorias: 54, 53, 51, 64, 62, 61, 71, 72, 74, 81, 82 y 84.

Diecisésis coronas de acero cromo: 54, 53, 52, 51, 81, 82, 83, 84, 71, 72, 73, 74, 61, 62, 63, 64; se concluye tratamiento (*Figura 5*); pasa a recuperación estable y con signos dentro de los parámetros normales.

Requirió 12 unidades de concentrados plaquetarios trans y postquirúrgicos y cuatro unidades durante su internamiento, ya que posterior a su intervención presentó sangrado de aproximadamente 20 cc en las primeras horas del periodo postquirúrgico; se toma biometría de control reportando 144,000 plaquetas, por lo que no se administran más concentrados; sin embargo, continúa con escasa gingivorragia que remite posteriormente; tolera la dieta en papilla. Bajo supervisión conjunta con Odontología, se decide su egreso con tratamiento a base de prednisona (tabletas 50 mg); se le receta tomar media tableta VO cada 24 horas hasta complementar 5 días; se cita a Odontología y a consulta externa de Hematología con BH de control.

## PRONÓSTICO

Reservado.

## CONCLUSIONES

Los pacientes que presentan síndrome Fisher-Evans serán atendidos multidisciplinariamente, bajo anestesia general, cuando presenten múltiples lesiones cariosas y siempre en comunicación con el Servicio de Hematología, ya que es importante el número de plaquetas (alrededor de 100,000 um) por las complicaciones que pudiera presentar por una trombocitopenia no tratada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Correa-González LC. Desenmascarando el síndrome de Fisher-Evans, *Rev Hematología* 2010; 11 (Supl 1): 46-47.
2. 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* 1995; 87: 48-65.
3. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Principios de Medicina Interna*. Eds. Harrison. 17<sup>ava</sup> Edición. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V. Ciudad de México, 2009.
4. Knecht H, Baumberger M. Sustained remission of CIDP associated with Evans syndrome, *Neurology* 2004; 63: 730-2.
5. Nobuo W, Tetsuhito K, Singo C, Nakazora H, Nomoto N, Sugimoto H, Nemoto H. Autoimmune thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia and gastric cancer appeared in a patient with myasthenia gravis, *Internal Med* 2006; 45: 479-481.
6. Norton A, Roberts I. Management of Evans syndrome, *Br J Haematol* 2005; 132: 125-37.
7. Oyama Y, Papadopoulos EB, Miranda M, Trynor AE, Burt RK. Allogeneic stem cell transplantation for Evans syndrome, *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 903-5.
8. Prasad M, Arceci RJ. Evans Syndrome. Nov 19, 2009. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/955266-overview>

Correspondencia:  
Cítalli Santiago Montealegre  
E-mail: princess\_citla1209@hotmail.com