



## Características clínicas y respuesta al tratamiento en el síndrome de Evans

### Clinical characteristics and treatment response in Evans' syndrome.

Juan Luis Ontiveros-Austria,<sup>1</sup> Karina Teresita González-Rodríguez,<sup>2</sup> Bruno Alexander Velázquez-Guevara,<sup>1</sup> Gerardo Valdez-Vargas,<sup>1</sup> Arturo Salas-Mendiola,<sup>3</sup> Elizabeth Vicencio-Lomelí<sup>4</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El síndrome de Evans es la asociación de anemia hemolítica autoinmunitaria con trombocitopenia inmunitaria primaria.

**OBJETIVO:** Describir las características de una población con síndrome de Evans y su respuesta al tratamiento.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio retrospectivo, analítico, que incluyó los casos diagnosticados entre enero de 2008 y diciembre de 2018, atendidos en el Hospital Regional PEMEX, Ciudad Madero, Tamaulipas, México; se evaluaron las características clínicas y bioquímicas y sus desenlaces posteriores al tratamiento.

**RESULTADOS:** Observamos 9 casos con características clínicas y bioquímicas similares, 4 primarios y 5 secundarios; todos recibieron glucocorticoides como primera línea de tratamiento; 3 pacientes no mostraron respuesta y 6 mostraron respuesta global, de los que 2 tuvieron respuesta completa y 4 respuesta parcial, independientemente del esquema. En promedio se prescribieron  $2.78 \pm 1.3$  líneas de tratamiento y cuatro pacientes requirieron más de tres líneas; tres pacientes padecieron enfermedades autoinmunitarias sistémicas en un promedio de 4.6 años (intervalo: 0.55-9), cuyo síndrome de Evans respondió al tratamiento de la enfermedad autoinmunitaria.

**CONCLUSIONES:** El síndrome de Evans es infrecuente e implica un desbalance inmunológico importante cuyas respuestas al tratamiento de primera línea con glucocorticoides son tórpidas con recaídas frecuentes; el mayor número de recaídas se ha relacionado con la aparición de enfermedades autoinmunitarias y la mayoría de los casos son secundarios que responden al tratamiento de la enfermedad de base, por lo que es importante indagar en los antecedentes para mejorar el manejo.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome de Evans; autoinmunidad; glucocorticoides.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Evans' syndrome is the association between autoimmune hemolytic anemia and primary immune thrombocytopenia.

**OBJECTIVES:** To describe an Evans' syndrome population's characteristics and its response to treatment.

**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective, analytic study including cases diagnosed from January 2008 to December 2018 at Regional Hospital PEMEX, Tamaulipas, Mexico; we evaluated the clinical and biochemical characteristics, as well as their outcomes after treatment.

**RESULTS:** We observed 9 cases with similar clinical and biochemical characteristics, 4 primary and 5 secondary Evans' syndrome. All of them received glucocorticoids as first line of treatment; 6 presented global response; 2 of them complete response, 4 partial response, and 3 no response, regardless the scheme prescribed. An average of  $2.78 \pm 1.3$  lines of treatment were prescribed and four patients required more than three; 3 patients developed systemic autoimmune diseases after mean time of 4.6 years (range: 0.55-9), whose Evans' syndrome had responses after treating the systemic autoimmune disease.

<sup>1</sup> Médico residente, Servicio de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Jefa de laboratorio de análisis clínicos.

<sup>3</sup> Internista e infectólogo adscrito al Servicio de Medicina Interna.

<sup>4</sup> Jefe del servicio de Medicina Interna. Hospital Regional PEMEX, Ciudad Madero, Tamaulipas.

**Recibido:** 29 de julio 2020

**Aceptado:** 4 de mayo 2021

#### Correspondencia

Juan Luis Ontiveros Austria  
juanontiverosa@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

Ontiveros-Austria JL, González-Rodríguez KT, Velázquez-Guevara BA, Valdez-Vargas G, Salas-Mendiola A, Vicencio-Lomelí E. Características clínicas y respuesta al tratamiento en el síndrome de Evans. Med Int Méx. 2021; 37 (6): 952-961.



**CONCLUSIONS:** Evans' syndrome is an infrequent entity where an important immunologic imbalance participates and which responses to the first line treatments are torpid with frequent relapses; those patients with more relapses have been associated with the development of systemic autoimmune diseases and most of the cases are secondary, so, we must investigate the background for improving the treatment.

**KEYWORDS:** Evans' syndrome; Autoimmunity; Glucocorticoids.

## ANTECEDENTES

El síndrome de Evans fue descrito en 1951 por Robert Evans como una asociación entre anemia hemolítica autoinmunitaria y trombocitopenia inmunitaria primaria; en la descripción original se proponía una causa autoinmunitaria en común entre ambas citopenias, sin demostrar del todo su existencia<sup>1</sup> que pueden estar acompañadas de neutropenia autoinmunitaria. Se clasifica como secundario al caso que está relacionado con otras enfermedades autoinmunitarias, oncológicas y hematológicas, como linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemias agudas y crónicas, entre otras, mientras que el primario es un diagnóstico de exclusión que no se asocia con otras enfermedades.<sup>2</sup>

Su incidencia es del 0.8% de los pacientes con anemia hemolítica autoinmunitaria y del 3.7% de aquéllos con trombocitopenia inmunitaria primaria;<sup>3</sup> una vez descartadas causas primarias, debe cumplir con criterios de anemia hemolítica autoinmunitaria<sup>4</sup> y los establecidos para trombocitopenia inmunitaria primaria.<sup>5</sup> Las citopenias puede manifestarse de manera simultánea hasta en el 56% de los pacientes<sup>6</sup> o de forma metacrónica con la posibilidad de estar separadas incluso por años.

De manera sistemática los glucocorticoides han sido el tratamiento de primera línea en citopenias autoinmunitarias con respuestas globales variadas, independientemente de las dosis y esquemas prescritos;<sup>2</sup> sin embargo, en síndrome de Evans se observan peores respuestas, recaídas más tempranas y citopenias persistentes.<sup>7</sup> La mayoría de los pacientes requiere tratamiento de segunda línea por escasa respuesta a los glucocorticoides; inicialmente la esplenectomía era el tratamiento de segunda línea de elección con respuesta global de, incluso, el 78%,<sup>6</sup> sin embargo, los estudios respecto a ese procedimiento son antiguos y no se han actualizado,<sup>8</sup> además de que no se ha explorado específicamente esta opción en síndrome de Evans. En cambio, las terapias con anticuerpos monoclonales han cobrado relevancia con incremento en la prescripción de anti-CD20 como medicamento de segunda línea con muy buenas respuestas.<sup>9</sup>

La infrecuencia de este síndrome ha complicado el desarrollo de estudios con distribución al azar que establezcan el tratamiento óptimo con una valoración integral de las respuestas a las múltiples opciones terapéuticas existentes.

Por lo anterior realizamos un estudio para evaluar las características clínicas, bioquímicas y

respuestas a los tratamientos de los pacientes diagnosticados con síndrome de Evans en los últimos 11 años en nuestra unidad médica.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo de los pacientes diagnosticados con síndrome de Evans entre el 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2018 en un hospital de segundo nivel; los pacientes debían cumplir criterios de anemia hemolítica autoinmunitaria, es decir, hemoglobina menor a 11 g/dL con criterios de hemólisis: deshidrogenasa láctica, índice reticulocitario y bilirrubina indirecta elevados, y una prueba de antiglobulina directa positiva,<sup>10,11</sup> así como criterios de trombocitopenia inmunitaria primaria con plaquetas menores a 150,000/ $\mu$ L y exclusión de otras causas de trombocitopenia.

Se evaluaron factores de riesgo de citopenias autoinmunitarias, como anticuerpos antifosfolipídicos, anticuerpos antinucleares (ANAS), perfil viral con antígeno de superficie de hepatitis B, anticuerpos anti-hepatitis C y virus de inmunodeficiencia humana; catalogamos al síndrome de Evans como primario o secundario con base en la existencia de enfermedades autoinmunitarias, enfermedades hematológicas, síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos o infecciones crónicas.

### Tratamiento y seguimiento

Identificamos los medicamentos de primera línea prescritos para el tratamiento de los pacientes, así como las características al momento del inicio; posteriormente, evaluamos las respuestas terapéuticas y las recaídas que ocurrieron. En el caso de pacientes resistentes o con recaídas, registramos los tratamientos de segunda y tercera líneas prescritos, su eficacia y la duración de las respuestas.

Durante el tiempo de seguimiento identificamos a los pacientes que padecieron enfermedades autoinmunitarias sistémicas, sus características clínicas y bioquímicas, curso clínico y los desenlaces ocurridos.

### Análisis estadístico

Realizamos un análisis descriptivo con evaluación de medidas de tendencia central: frecuencias para variables discretas, y mediana y moda para variables continuas; realizamos comparación entre grupos con  $\chi^2$ , prueba exacta de Fisher y U de Mann-Whitney según el tipo de variables y su distribución. Utilizamos el programa estadístico IBM SPSS versión 25 para Windows con un valor de p estadísticamente significativa de 0.05.

## RESULTADOS

### Características demográficas

Se identificaron 9 casos de síndrome de Evans con un seguimiento promedio de 5.7 años (intervalo: 0.5-11) de los que 4 eran hombres; la media de edad fue de 45.4 años (intervalo: 13-87); no se evidenciaron factores de riesgo específicos en cuanto a antecedentes. Dos pacientes tuvieron eventos trombóticos durante su inicio o previo a la aparición de las citopenias: un caso de trombosis venosa profunda y uno de trombosis venosa profunda e infarto medular.

Cuatro casos se catalogaron como síndrome de Evans primario, mientras que, de los 5 secundarios, 2 se asociaron con lupus eritematoso sistémico, uno con síndrome de Sjögren con síndrome antifosfolipídico, uno con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B y el último con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). **Cuadro 1**

**Cuadro 1.** Características clínicas de los pacientes con síndrome de Evans

Característica	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9
Edad al diagnóstico (años)	87	29	47	37	46	36	13	34	80
Sexo	Mujer	Mujer	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Hombre	Hombre	Mujer
Evento trombótico	Trombosis venosa profunda + infarto medular	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Trombosis venosa profunda	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Año de diagnóstico	2017	2009	2014	2009	2018	2010	2010	2009	2018
Enfermedad autoinmunitaria	Ninguna	Lupus eritematoso sistémico	Síndrome de Sjögren + síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos	Ninguna	Lupus eritematoso sistémico	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Lupus eritematoso sistémico
Enfermedad oncohematológica	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Hodgkin difuso de células grandes B	Ninguna
Perfil viral	Negativo	Negativo	Negativo	VIH	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Tiempo de seguimiento (años)	2.5	10.3	5	10.1	1.6	11	9.3	2.5	0.5

## Manifestación

De los pacientes identificados, 5 tuvieron las citopenias de manera metacrónica y 4 sincrónica; de los que tuvieron la forma metacrónica, 3 iniciaron con trombocitopenia inmunitaria primaria y 2 con anemia hemolítica autoinmunitaria con un tiempo promedio de separación entre ambas citopenias de 48.3 meses (intervalo: 1-216 meses).

Los pacientes cuya citopenia inicial fue la anemia hemolítica autoinmunitaria, tuvieron hemoglobina promedio al diagnóstico de 6.7 g/dL (intervalo: 9.2-5.1), mientras que el inicio con trombocitopenia inmunitaria primaria se caracterizó por cifras plaquetarias promedio de 14,000/ $\mu$ L (intervalo: 2,000-20,000). En el caso de los pacientes que iniciaron sincrónicamente se encontró un promedio de hemoglobina al diagnóstico de 8.3 g/dL (intervalo: 5.2-8.0) y plaquetas de 7666/ $\mu$ L (intervalo: 2000-18,000); únicamente un paciente mostró neutropenia, quien también inició de forma sincrónica.

### Cuadro 2

Cinco de los nueve pacientes manifestaron síndrome purpúrico al inicio y de ellos únicamente 2 tuvieron púrpura húmeda sin sangrados que afectaran parámetros hemodinámicos y se identificó esplenomegalia en 3 de los 9 pacientes. Los perfiles virales fueron negativos en 8 pacientes, mientras que uno tuvo reactividad para VIH y 3 pacientes tuvieron anticuerpos antinucleares positivos, antifosfolipídicos, SSA/Ro y SSA/La al momento del diagnóstico. Con lo anterior se diagnosticó síndrome de Evans secundario en 5 pacientes y primario en 4.

## Tratamiento y seguimiento

Se inició tratamiento farmacológico en todos los pacientes con primera línea de glucocorticoides con cuatro esquemas diferentes: metilpred-

nisolona 1 g vía intravenosa por 3 dosis y posteriormente prednisona 1 mg/kg al día vía oral, dexametasona 40 mg vía intravenosa por 4 dosis, prednisona 1 mg/kg al día o deflazacort 30 mg al día, ambos vía oral, de los que el primero fue el más prescrito en 4 de 9 pacientes tratados. La respuesta global fue del 66.6%, con respuesta parcial (RP) del 44.4% y respuesta completa de 22.2%; sin embargo, 3 pacientes no mostraron respuesta. Los 6 pacientes que mostraron respuesta tuvieron dependencia al tratamiento y requirieron manejo de segunda línea. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre los 4 esquemas de glucocorticoides prescritos con el número de recaídas o la aparición de otras enfermedades ( $p > 0.05$ ).

Los 6 pacientes con respuesta a glucocorticoides recayeron en un promedio de  $93 \pm 135$  semanas y requirieron segunda línea de tratamiento; se realizó esplenectomía en dos casos con respuesta completa; sin embargo, uno de ellos tuvo recaída después de 7 años y el segundo un año después. En uno de los 6 pacientes con recaídas posteriores a la administración de glucocorticoides se prescribió rituximab con esquema de  $375 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal por cuatro dosis semanales (caso 9) con respuesta completa. En 2 casos (casos 3 y 5) el síndrome de Evans fue secundario a lupus eritematoso sistémico, por lo que iniciaron tratamiento con hidroxicloroquina (HCQ) y azatioprina (AZA) con respuesta completa sostenida a ésta. El último paciente que mostró respuesta a glucocorticoides con recaída (caso 4) falleció por complicaciones infecciosas.

Los casos 1, 2 y 8 no mostraron respuesta a glucocorticoides, de los que uno fue primario y 2 secundarios; en el caso del síndrome de Evans primario (caso 1) se inició tratamiento de segunda línea con inmunoglobulina intravenosa sin mostrar respuesta y posteriormente con análogos de trombopoyetina con respuesta completa a ellos. De los casos secundarios,

**Cuadro 2.** Características bioquímicas de los pacientes con síndrome de Evans

Característica	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9
Hemoglobina (g/dL)	9.2	7.3	11.0	10.8	9.2	5.6	7.9	7.0	9.9
Plaquetas (/μL)	5000	18,000	71,000	78,000	97,000	89,000	3000	353,000	2000
Hematocrito (%)	26.5	21.0	32.7	31.0	28.0	16.4	23.4	24.7	30.0
VCM (fL)	92.2	91.3	93.8	95.3	86.8	149.6	82.7	82.9	86.9
HCM (pg)	32.1	31.8	31.7	33.5	28.9	51.2	27.7	23.6	28.2
Hemoglobina mínima (g/dL)	9.2	5.2	9.9	5.8	6.9	5.1	7.9	5.8	8.0
Plaquetas mínimas (/μL)	2000	10,000	30,000	20,000	17,000	20,000	2000	5000	1000
Neutrófilos (/μL)	8800	16,100	1300	1700	350	13,600	4500	5800	3150
Reticulocitos (%)	3.84	2.84	0.43	2.1	0.74	24.9	5.25	8.0	2.1
DHL (U/L)	602	4674	233	553	2486	1019	690	2,220	400
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	0.6	1.4	0.6	0.5	3.0	1.7	0.8	2.0	2.0

VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media.

el caso 2 se asoció con lupus eritematoso sistémico, se administró rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> por 4 ciclos semanales como tercera línea de tratamiento, previa falta de respuesta a inmunoglobulina intravenosa, con respuesta completa. En el paciente que tuvo síndrome de Evans asociado con actividad de linfoma de no Hodgkin difuso de células grandes B (caso 8) en ECIIIIBX (masa voluminosa mediastinal), las citopenias se mantuvieron persistentes, sin respuesta a glucocorticoides; el único momento en el que mostró RP fue al iniciar quimioterapia; empero, al término de los 6 ciclos con rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) tuvo una recaída sin infiltración a la médula ósea y citopenias severas y no se logró ofrecer segunda línea de tratamiento contra linfoma ya que tuvo choque séptico y falleció.

El promedio de líneas de tratamiento prescritas fue de  $2.78 \pm 1.3$ ; ameritaron tercera línea de tratamiento 4 pacientes: en el caso 1 se prescribieron análogos de trombopoyetina con respuesta completa, en el caso 2 se prescribió rituximab con RC; en los casos 6 y 7 se administró rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por 4 dosis semanales, con lo que hubo RC en el primer caso y RP en el segundo.

Tuvieron mayor número de recaídas cuatro pacientes, lo que se asoció con mayor frecuencia de aparición posterior de enfermedades autoinmunitarias sistémicas ( $p < 0.05$ ); estos pacientes mostraron peores respuestas a los tratamientos estándar y respuesta parcial al tratamiento reumatólgico. Los tres pacientes que manifestaron autoinmunidad sistémica contaban con anticuerpos antinucleares negativos al momento del diagnóstico del síndrome de Evans; sin embargo, en un promedio de 4.6 años (intervalo: 0.55-9) se positivizaron y desarrollaron criterios de lupus eritematoso sistémico. **Cuadro 3**

Dos pacientes (25%) murieron durante el tiempo de estudio: uno a causa de linfoma no Hodgkin en recaída con choque séptico y el segundo asociado con VIH por neumonía adquirida en la comunidad; es relevante que 4 casos tuvieron infecciones en algún punto de su evolución asociadas con recaídas del síndrome de Evans.

Destaca el caso de un paciente con síndrome de Evans secundario a infección por VIH (paciente 4) cuyas citopenias permanecieron resistentes al tratamiento con glucocorticoides, inmunoglobulina intravenosa y al tratamiento antirretroviral y falleció debido a septicemia por neumonía.

## DISCUSIÓN

El síndrome de Evans puede ser una enfermedad autoinmunitaria *per sé* o formar parte del abanico de manifestaciones de otras enfermedades autoinmunitarias sistémicas; en nuestra serie, la mitad de los casos fueron secundarios de forma similar a otras series;<sup>12</sup> y de los casos primarios, tres manifestaron enfermedades autoinmunitarias sistémicas a lo largo del tiempo, en promedio a los 4.6 años del seguimiento.

Las manifestaciones clínicas y bioquímicas son muy variadas; pueden encontrarse desde anemias y trombocitopenias leves hasta cifras críticamente bajas con datos de sangrado; ningún parámetro paraclínico predice la respuesta, el número de recaídas o resistencia que tendrán los pacientes durante su evolución. El síndrome de Evans se caracteriza por sus respuestas tórpidas a los tratamientos estándar, independientemente de las características iniciales que muestren;<sup>13</sup> en nuestro centro, todos los pacientes recayeron en algún punto de su evolución e incluso un paciente no respondió a ninguna línea de tratamiento, aunque este último estuvo asociado con infección por VIH que se relaciona con una mal equilibrio inmunológico y con una serie de manifestaciones de autoinmunidad. A



**Cuadro 3.** Tratamiento prescrito, respuesta y aparición de enfermedades autoinmunitarias sistémicas

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9
Tratamiento de primera línea	MPD 1gx3 + PDN	Dexametasona 40 mgx4 dosis	Deflazacort 30 mg	PDN 1mg/kg/día	PDN 1mg/kg/día	MPD 1gx3 + PDN	MPD 1gx3 + PDN	Dexametasona 40 mgx4	MPD 1gx3 + PDN
Respuesta primera línea	SR	SR	RC	RP	RC	RP	RP	SR	RP
Tratamiento de segunda línea	IgIV	IgIV	AZA + HCQ	NA	AZA + HCQ	Esplenectomía	Esplenectomía	R-CHOP	RTX
Respuesta segunda línea	SR	SR	RC	NA	RC	RC	RC	RP	RC
Tratamiento de tercera línea	Análogos TPO	RTX	NA	NA	NA	RTX	RTX	NA	NA
Respuesta tercera línea	RC	RC	NA	NA	NA	RC	RP	NA	NA
Aparición de enfermedad reumatólogica	NA	NA	NA	LES	LES + SAAF	LES	NA	NA	NA

MPD 1gx3 + PDN: metilprednisolona 1 g por 3 dosis + prednisona; PDN: prednisona; IgIV: inmunoglobulina intravenosa; AZA: azatioprina; HCQ: hidroxicloroquina; R-CHOP: rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona; RTX: rituximab; TPO: trombopoyetina. LES: lupus eritematoso sistémico; SAAF: síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos.

pesar de que la infección por VIH incrementa el riesgo de anemia hemolítica autoinmunitaria, la asociación entre ambos es infrecuente;<sup>14</sup> incluso, no existen reportes que la relacionen con síndrome de Evans.

En cuanto al tratamiento de primera línea los glucocorticoides continúan siendo los preferidos con muy buenas respuestas, pero no tan profundas y duraderas como las ocurridas en trombocitopenia inmunitaria primaria y anemia hemolítica autoinmunitaria por separado; al igual que en las citopenias aisladas, el esquema de esteroides no implica un cambio en la respuesta ni en los desenlaces posteriores.

Únicamente se realizaron dos esplenectomías en el tiempo del estudio, ambos con respuesta completa, aunque tuvieron recaídas en lapsos variables; sin embargo, ambos pacientes manifestaron posteriormente lupus eritematoso sistémico con recaídas frecuentes de las citopenias. A diferencia de los casos con anemia hemolítica autoinmunitaria o trombocitopenia inmunitaria primaria aisladas,<sup>9,15</sup> en el síndrome de Evans la respuesta a rituximab no fue tan buena con RP en algunos casos, así como recaídas posteriores.

En la mitad de los casos ocurrieron infecciones a lo largo de la evolución del síndrome de Evans con distintos grados de gravedad, a pesar de no manifestar leucopenia en ese momento; esto puede deberse al desequilibrio inmunológico relacionado con la patogenia del síndrome de Evans.

Es importante que de los cuatro pacientes que tuvieron recaídas, tres manifestaron posteriormente enfermedades autoinmunitarias sistémicas, todos ellos lupus eritematoso sistémico; estos pacientes se caracterizaron por la ausencia de ANAS durante el inicio del síndrome de Evans, además de que no tuvieron criterios

diagnósticos de ninguna enfermedad sistémica y posteriormente los anticuerpos se positivizaron acompañados de otras manifestaciones de autoinmunidad. En estos pacientes el síndrome de Evans fue más resistente a las múltiples líneas de tratamiento desde el inicio, además de que las manifestaciones del lupus eritematoso sistémico fueron más agresivas y tuvieron índices de severidad más altos. Esto refuerza la teoría de que los pacientes en quienes el síndrome de Evans precede a la aparición del lupus eritematoso sistémico tienen una importante regulación inmunológica anómala implicada.<sup>16</sup>

Es importante que en los pacientes con síndrome de Evans secundario la enfermedad de base sea tratada porque esto mejorará la respuesta a los tratamientos indicados. Sin embargo, en nuestra serie de casos las recaídas fueron frecuentes y la respuesta a los tratamientos fue tórpida y tardía.

A pesar de que la frecuencia del síndrome de Evans es baja, la sospecha diagnóstica y el descarte temprano de otras enfermedades que causan bicitopenias son vitales porque el tratamiento oportuno puede significar la diferencia en los desenlaces. Debido a que esta enfermedad es secundaria en muchas ocasiones, deben buscarse otras enfermedades una vez diagnosticada con el objetivo de tratarlas y mejorar el pronóstico de los pacientes.

## REFERENCIAS

- Evans RS, Takahashi K, Duane RT, Payne R, Liu CK. Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia. Evidence for a common etiology. Arch Intern Med 1951; 87: 48-65. doi: 10.1001/archinte.1951.03810010058005.
- Jaime-Pérez JC, Calderón-Aguilar EP, Salazar-Cavazos L, Gomez-Almaguer D. Evans syndrome: clinical perspectives, biological insights and treatment modalities. J Blood Med 2018; 9: 171-184. doi: 10.2147/JBM.S176144.
- Jaime-Pérez JC, Guerra-Leal LN, López-Razo ON, Méndez-Ramírez N, Gómez-Almaguer D. Experience with Evans syndrome in an academic referral center. Rev Bras Hematol Hemoter 2015; 37: 230-235. <https://doi.org/10.1016/j.bbhh.2015.03.002>.



4. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood*. 2014; 124: 2930-2936. doi: 10.1182/blood-2014-06-583021.
5. Moulis G, Germain J, Comont T, Brun N, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *Am J Hematol* 2017; 92: 493-500. doi: 10.1002/ajh.24702.
6. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults : new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood*. 2009; 114: 3167-3173. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-04-215368>.
7. Leaf RK, Ferreri C, Rangachari D, Mier J, et al. Clinical and laboratory features of autoimmune hemolytic anemia associated with immune checkpoint inhibitors. *Am J Hematol* 2019; 94: 563-574. doi: 10.1002/ajh.25448.
8. Chertkow G, Dacie JV. Results of splenectomy in autoimmune haemolytic anaemia. *Br. J. Haematol* 1956; 2: 237-249.
9. Gómez-Almaguer D, Solano-Genesta M, Tarín-Arzaga L, Herrera-Garza JL, et al. Low-dose rituximab and alemtuzumab combination therapy for patients with steroid-refractory autoimmune cytopenias. *Blood* 2012; 116: 4783-4785. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-06-291831>.
10. Hernandez-Company A, Anguiano-Alvarez VM, Carmona-González CA, Rodríguez-Rodríguez S, et al. Warm autoimmune hemolytic anemia: Experience from a single referral center in Mexico City. *Blood Res* 2017; 52: 44-49. doi: 10.5045/br.2017.52.1.44.
11. Zantek ND, Koepsell SA, Tharo DR Jr, Cohn CS. The direct antiglobulin test: A critical step in the evaluation of hemolysis. *Am J Hematol* 2012; 87: 707-709. doi: 10.1002/ajh.23218.
12. Dhingra KK, Jain D, Mandal S, Khurana N, et al. Evans syndrome: a study of six cases with review of literature Evans syndrome: a study of six cases with review of literature. *Hematology* 2008; 13: 356-360. doi: 10.1179/102453308X343518.
13. Miano M. How I manage Evans syndrome and AIHA cases in children. *Br J Haematol* 2016; 172: 524-534. doi: 10.1111/bjh.13866.
14. Yen YF, Lan YC, Huang CT, Jen IA, et al. Human immunodeficiency virus infection increases the risk of incident autoimmune hemolytic anemia: a population-based cohort study in Taiwan. *J Infect Dis* 2017; 216: 1000-1007. doi: 10.1093/infdis/jix384.
15. Fattizzo B, Zaninoni A, Pettine L, Cavallaro F, et al. Low-dose rituximab in autoimmune hemolytic anemia: 10 years after. *Blood* 2019; 133: 996-998. doi: 10.1182/blood-2018-12-885228.
16. Lavras G, Appenzeller S, Tereza L, Costallat L. Evans syndrome and Systemic Lupus Erythematosus: Clinical presentation and outcome. *Joint Bone Spine* 2012; 79: 362-364. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.07.004.

#### AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login) podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.