

Médica Sur

Volumen 12
Volume

Número 4
Number

Octubre-Diciembre 2005
October-December

Artículo:

Revisiones breves: Síndrome de Evans

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Médica Sur Sociedad de Médicos, AC.

Otras secciones de
este sitio:

- 📖 Índice de este número
- 📖 Más revistas
- 📖 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 📖 *Contents of this number*
- 📖 *More journals*
- 📖 *Search*



Revisiones breves: Síndrome de Evans

Genaro Vázquez Elizondo,* Cecilia Aguilar Domínguez**

Resumen

Se presenta el caso de un paciente masculino de 40 años con 7 días de evolución con síndrome anémico hemolítico (anemia y Coombs directo positivo), trombocitopenia y neutropenia el cual fue estudiado en el servicio de medicina interna de nuestro hospital. Llegando al diagnóstico de síndrome de Evans en coexistencia de una posible deficiencia de vitamina B12. En el presente reporte se discute y analiza esta entidad.

Palabras clave: Evans, síndrome, anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia.

Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente de género masculino de 40 años de edad que ingresa por anemia. Cuenta con el antecedente de bicitopenia que se presentó aproximadamente 8 años antes de su ingreso y que fue manejado con hierro y ácido fólico durante 8 meses, tiempo al que se realizó aspirado de médula ósea sin encontrar evidencia de malignidad. Inició su padecimiento actual 7 días antes de su ingreso cuando refiere presentar malestar generalizado, diaforesis, palpitaciones, astenia, adinamia, disnea y mareo. Niega presencia de fiebre, hematuria, melena y/o hematoquezia. Dos días antes de su ingreso se asocia a lo anterior ictericia conjuntival, por lo que acude a esta institución para recibir nueva valoración. La exploración física reveló signos vitales dentro de límites normales, con ictericia conjuntival, palidez generalizada, soplo holosistólico eyectivo plurifocal, sin otros datos de anormalidad. Se tomaron estudios de laboratorio,

Abstract

A case of a 40 year old male patient with a 7 day history of hemolytic anemic syndrome (anemia plus direct Coombs test positive) with thrombocytopenia and neutropenia is presented. The case was studied as in-patient at the department of Internal Medicine of our hospital. The diagnosis was Evans' syndrome in coexistence with a possible Vitamin B12 deficiency. In the present report we discussed this entity.

Key words: Evans, Syndrome, hemolytic anemia, thrombocytopenia, neutropenia.

los cuales revelaron los siguientes resultados (*Tablas I y II*). Asimismo, los hemocultivos fueron negativos. Con esta evidencia se diagnosticó la presencia de un síndrome de Evans.

Discusión

En 1951, Evans y colaboradores describieron una nueva entidad que se caracterizaba por la presencia combinada de trombocitopenia inmune y anemia hemolítica.^{1,2} La aparición de esta entidad fue descrita desde su inicio como muy variable, presentando remisión espontánea y exacerbación del cuadro. Posteriormente se observó que algunos de estos pacientes desarrollaron neutropenia, un hallazgo que también puede asociarse al síndrome. En la actualidad el síndrome se define como la combinación de anemia hemolítica con prueba de Coombs directa positiva con la presencia de trombocitopenia inmunológica sin explicación aparente.^{2,3}

Epidemiología

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,^{3,4} aunque también se ha reportado su aparición en adultos jóvenes y de mediana edad espontáneamente o en asociación al uso de ciertos medicamentos^{5,6} así como

* Residente de Medicina Interna.

** Revisora Hospitalización, Departamento de Medicina Interna.

Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.

Revisiones breves: Síndrome de Evans

Tabla I. Biometría hemática de ingreso.

| | Valores de referencia | |
|--------------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| Eritrocitos | 1.7 | 4.7- 6.20 x 10 ⁶ /mL |
| Hemoglobina | 6.7 | 14-18 g/dL |
| Hematócrito | 19.2 | 42-54 % |
| VGM | 112.7 | 80-96 fL |
| CMB | 39.6 | 27-33 pg |
| HbCM | 35.1 | 32-37 g/dL |
| ADE | 15.8 | 11.5-15.5% |
| Plaquetas | 41,000 | 150-450 x 10 ³ /mL |
| Volumen plaquetario medio | 7.8 | 7.4-10.4 fL |
| Leucocitos | 4.8 | 4.5-11 x 10 ³ /mL |
| Neutrófilos segmentados | 25 | 40-75% |
| Linfocitos | 61 | 12-46% |
| Monocitos | 8 | 1.0-13.0% |
| Eosinófilos | 1 | 0.0- 7.0% |
| Basófilos | 0 | 0.0-3.0% |
| Bandas | 5 | 0-4% |
| Neutrófilos absolutos | 1.2 | 1.8-7.0 x 10 ³ /mL |
| Linfocitos absolutos | 2.9 | 1.2-4.0 x 10 ³ /mL |
| Monocitos absolutos | 0.4 | 0.0-0.8 x 10 ³ /mL |
| Eosinófilos absolutos | 0 | 0.0-0.5 x 10 ³ /mL |
| Basófilos absolutos | 0 | 0.0-0.2 x 10 ³ /mL |
| Neutrófilos en banda absolutos | 0.2 | 0.0-0.7 x 10 ³ /mL |
| Eritrocitos | 1,7 | 4.7-6.20 x 10 ⁶ /mL |
| Reticulocitos | 2% | 1-2% |
| Reticulocitos absolutos | 32 | 24-84 x 10 ³ /mL |

de otras enfermedades como la colitis ulcerativa y algunas neuropatías.^{7,8}

Etiología

La etiología del síndrome de Evans aún no se ha clarificado del todo. Se ha encontrado evidencia de la existencia de autoanticuerpos dirigidos hacia antígenos específicos en eritrocitos, plaquetas o neutrófilos.⁹ Por otra parte, existe cierta asociación entre algunas enfermedades y la aparición de este síndrome, como la presencia de anticuerpos antifosfolípido^{10,11} la enfermedad de Hodgkin¹² así como en el lupus eritematoso sistémico.²

Fisiopatología

Si bien aún no se ha dilucidado, algunos investigadores demostraron la presencia de disminución de las inmunoglobulinas IgG, IgM e IgA, así como datos que sugieren que las citopenias relacionadas al síndrome de Evans pueden estar relacionadas a anormalidades en las células T debido a disminución de las células T cooperadoras y al aumento de las células T supreso-

Tabla II. Laboratorios de abordaje diagnóstico.

| | Valores de referencia | |
|--------------------------------------|-----------------------|-----------------|
| BUN | 12.4 mg/dL | 5.7-23.1 mg/dL |
| Creatinina | 0.74 mg/dL | 0.60-1.30 mg/dL |
| Ácido úrico | 5.24 mg/dL | 4.30-7.60 mg/dL |
| Na | 138 mEq/dL | 132-144 mEq/L |
| K | 3.82 mEq/dL | 3.50-5.10 mEq/L |
| Cl | 108 mEq/dL | 104-112 mEq/L |
| CO ₂ | 21.4 mEq/dL | 20-30 mEq/L |
| DHL | 3,900 U/L | 105-176 U/L |
| TP | 12 seg. | Segundos |
| INR | 1.1% | % |
| Proteínas totales | 6.76 g/dL | 6.2-8 g/dL |
| Albumina | 4.15 mg/dL | 3.5-4.9 g/dL |
| Globulinas | 2.6 mg/dL | 2.3-3.8 g/dL |
| Bilirrubina Total | 2.37 mg/dL | 0.40-1.50 mg/dL |
| Bilirrubina directa | 0.62 mg/dL | 8-44 mg/dL |
| Bilirrubina indirecta | 1.75 mg/dL | 0.3-1.40 mg/dL |
| TGP | 20 U/L | 8-44 U/L |
| TGO | 58 U/L | 13-34 U/L |
| Fosfatasa alcalina | 70 U/L | 37-114 U/L |
| GGT | 49 U/L | 11-47 U/L |
| DHL | 3,900 U/L | 105-176 U/L |
| Factor reumatoide | < 20 U/mL | 0-20 U/mL |
| Anticuerpos antinucleares IF | Negativo | Negativo |
| DNA nativo (doble hélice) anticuerpo | 61 U/mL | 0-200 U/mL |
| DNA ss(1 hélice autoanticuerpos) | 23 U/mL | 0-68.6 U/mL |
| B-2 microglobulina | 3 mg/L | 0-1.9 mg/L |
| Hierro | 218 mg/dL | 49-178 mg/dL |
| Fijación de hierro | 226 mg/dL | 225-424 mg/dL |
| % de saturación de hierro | 96% | 17-47% |
| Ácido fólico suero | 13.9 ng/mL | 5.4-24 ng/mL |
| Vitamina B12 | 92 pg/mL | 211-911 pg/mL |
| Anticuerpos antimitocondriales | Negativo | Negativo |
| Parvovirus B19 IgG | 6.8 índice | 0.0-0.9 |
| Parvovirus B19 IgM | < 0.9 índice | 0.0-0.9 |

ras.¹³ Esto fue apoyado en parte por la hiperactividad linfóide que observó Savasan en su estudio.⁴

Otro estudio conducido por Teachey y colaboradores demostró que un número de pacientes con el síndrome de Evans pudieran tener un síndrome linfoproliferativo, lo que implicaría que ambas condiciones pudieran estar sobrepuestas y explicar el comportamiento de esta enfermedad.¹⁴ Este hallazgo tiene implicaciones terapéuticas importantes, dada la naturaleza de un trastorno linfoproliferativo.

Cuadro clínico

Los pacientes con síndrome de Evans suelen presentarse con los síntomas derivados de la definición del síndrome, trombocitopenia y anemia hemolítica. En algunos casos se documentó también la presencia

de neutropenia e incluso pancitopenia.³ Como consecuencia, pueden observarse: púrpura, petequias, equimosis, palidez de tegumentos, fatiga, mareo, disnea e incluso ictericia para pacientes con hemólisis severa.

El diagnóstico se basa primordialmente en el hallazgo de anemia hemolítica, (documentado con una prueba de Coombs positiva) y trombocitopenia. Con respecto al laboratorio, se pueden encontrar también neutropenia o leucopenias combinadas, así como cuentas de reticulocitos elevadas. Cabe mencionar que aunque el diagnóstico del síndrome de Evans se determina por la combinación de anemia hemolítica y trombocitopenia inmunológica, éste constituye un diagnóstico de exclusión y como tal deben ser descartadas primero otras causas como infecciones virales, enfermedades reumatológicas, procesos de malignidad, así como autoinmunes antes de concluir el diagnóstico de un síndrome de Evans.

Tratamiento

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.² 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.¹⁵ Otras sustancias inmunosupresoras han sido empleadas, con éxito moderado en algunas series, incluyendo danazol, ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida y vincristina.^{2,3}

Algunas terapias alternativas al manejo médico incluyen el manejo con trasplante de células madre hematopoyéticas¹⁶ así como la esplenectomía, aunque la evolución tras esto no necesariamente será de remisión completa.¹⁷

Existen reportes de que en algunos casos se ha logrado un manejo exitoso empleando rituximab¹⁸⁻²⁰ (anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra linfocitos CD20 aprobado para linfoma B no Hodgkin refractario o reincidente) cuyo éxito ha sido demostrado con la serie más grande en síndrome de Evans,²¹ 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.^{11,22}

Conclusiones

El síndrome de Evans constituye una entidad posiblemente poco reconocida en los pacientes adultos. La existencia de anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva, así como de trombocitopenia, obliga al clínico a descartar la posibilidad de la presencia de un síndrome de Evans, ya que el impacto en el pronóstico depende de su reconocimiento y pronto manejo.

Referencias

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, Warrior I, Ravindranath Y. The spectrum of Evans' syndrome. *Arch Dis Child* 1997; 77: 245-248.
5. de 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-Casals M, Campdelacreu J, Ingelmo M. Splenectomy for refractory Evans' syndrome associated with antiphospholipid antibodies: report of two cases. *Ann Rheum Dis* 2000; 11: 920-3.
12. Keung YK, Cobos E, Bolanos-Meade J, Issarachai S, Brideau A, Morgan D. Evans syndrome after autologous bone marrow transplant for recurrent Hodgkin's disease. *Bone Marrow Transplant* 1997; 12: 1099-101.
13. Wang W, Herrod H, Pui CH, Presbury G, Wilimas J. Immunoregulatory abnormalities in Evans' syndrome. *Am J Hematol* 1983; 4: 381-90.
14. Teachey DT, Manno CS, Axsom KM, Andrews T, Choi JK, Greenbaum BH, McMann JM, Sullivan KE, Travis SF, Grupp SA. Unmasking Evans' syndrome: T-cell phenotype and apoptotic response reveal autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Blood* 2005; 6: 2443-8. Epub 2004 Nov 12.
15. Blanchette VS, Kirby MA, Turner C. Role of intravenous immunoglobulin G in autoimmune hematologic disorders. *Semin Hematol* 1992; 3 Suppl 2: 72-82.

16. Raetz E, Beatty PG, Adams RH. Treatment of severe Evans' syndrome with an allogeneic cord blood transplant. *Bone Marrow Transplant* 1997; 5: 427-9.
17. Duperier T, Felsher J, Brody F. Laparoscopic splenectomy for Evans' syndrome. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2003; 1: 45-7.
18. Galor A, O'Brien T. Rituximab treatment for relapsed autoimmune hemolytic anemia in Evans' syndrome. *Int J Hematol* 2003; 4: 335-6.
19. Ramanathan S, Koutts J, Hertzberg MS. Two cases of refractory warm autoimmune hemolytic anemia treated with rituximab. *Am J Hematol* 2005; 2: 123-6.
20. Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, Perrotta S, Amendola G, Rosito P, Jankovic M, Pierani P, De Stefano P, Bonora MR, Locatelli F. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood* 2003; 10: 3857-61. Epub 2003 Jan 16.
21. Shanafelt TD, Madueme HL, Wolf RC, Tefferi A. Rituximab for immune cytopenia in adults: idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, and Evans' syndrome. *Mayo Clin Proc* 2003; 11: 1340-6.
22. Galindo M, Khamashta MA, Hughes GR. Splenectomy for refractory thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 9: 848-53.

Correspondencia:
Dra. Cecilia Aguilar Domínguez
Departamento de Medicina Interna,
Fundación Clínica Médica Sur
Puente de piedra Núm. 150,
Colonia Toriello Guerra
Delegación Tlalpan, 14050 México DF
Teléfono 54247200, Extensión 4119

