
Síndrome de Evans: Nuevo enfoque clínico. Revisión bibliográfica.

Evans syndrome: New clinic approach. Bibliographical revision

Héctor Jhonjoy Chiang Wong *

Resumen

El Síndrome de Evans es un desorden heterogéneo caracterizado por el desarrollo simultáneo o secuencial de trombocitopenia autoinmune y anemia hemolítica autoinmune. Esta enfermedad de curso crónico ha sido correlacionada con inmunodeficiencias primarias, enfermedades colágeno-vasculares, desórdenes linfoproliferativos, y síndromes linfoproliferativos auto inmunes (ALPS). Los nuevos conceptos en su patogénesis aumentan el campo de investigación clínica del paciente, y constituyen el punto de partida para futuras terapias.

Palabras clave: Síndrome Evans. Desregulación inmune generalizada. Antígeno FAS.

Summary

Evans syndrome is a heterogeneous disorder characterized by simultaneous development and sequence of autoimmune thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia. This disease of chronic course has been correlated with primary immunodeficiency, collagen-vascular diseases, lymphoproliferative disorders, and autoimmune lymphoproliferative syndromes (ALPS). The news concepts in his pathogenesis increase the field of clinic investigation of the patient, and constitute the point to begin future therapies.

Key words: Evans syndrome, Immune deregulation generalized. Antigen FAS.

Introducción

Hacia finales de la década de 1940 se empezaron a encontrar en la literatura, informes de pacientes con AHAI y trombocitopenia asociadas; primero por Fisher en 1947, luego por Evans, en 1949; esta correlación se la denominó “Síndrome de Fisher-Evans”; posteriormente también se describió una “inmunopancitopenia”, por Baumgartner, en 1956⁵.

El Síndrome de Evans es un desorden heterogéneo caracterizado por el desarrollo simultáneo o secuencial de trombocitopenia autoinmune y anemia hemolítica autoinmune. Su historia natural presenta una evolución crónica con remisiones y recaídas. Anticuerpos contra eritrocitos, plaquetas y neutrófilos han sido demostrados en este cuadro, al igual que anomalías en las inmunoglobulinas

séricas. La “des-regulación inmune generalizada” atribuible a esta asociación, permite correlacionarla con inmunodeficiencias primarias, enfermedades colágeno-vasculares, desórdenes linfoproliferativos, y síndromes linfoproliferativos auto inmunes (ALPS)^{3,8,9,15,21}. La demostración de hiperplasia linfoide por evaluación microscópica en muestras titulares, y la presencia de manifestaciones ó desordenes sistémicos como: nefritis intersticial, síndrome Guillan Barré, triaditis portal, asma, eczema; orientan aún más la hipótesis de la alteración en la regulación inmune como base fisio-patológica de esta enfermedad¹⁵.

ALPS es un desorden raro que altera la homeostasis linfocitaria caracterizada por citopenias autoinmunes, visceromegalias, linfadenopatías generalizadas, e incremento de

riesgos de malignidad. Para su conocimiento se utiliza un análisis por citometría de flujo CD4/CD8 (doble negativo) y el estudio in-vitro del Antígeno Fas- mediado por apoptosis¹⁷.

Caso clínico

Edad:	44 años
Sexo:	Femenino
Hc:	698134
Residencia:	Cantón Naranjal, Provincia del Guayas
Fecha de ingreso:	30 agosto 2001, Sala Santa María del hospital "Luis Vernaza". Paciente manifiesta un ingreso hospitalario previo en Sala Santa Elena del hospital "Luis Vernaza" (24 abril de 2000).

Motivo ingreso

Fiebre, astenia, palpitaciones, manchas violáceas, palidez

Evolución de la enfermedad

Paciente refiere que su enfermedad comienza hace año y medio con gingivorragias, manchas violáceas, alza térmica, escalofríos, disminución de la agudeza visual, palpitaciones, astenia, y palidez generalizada; cuadro por el cual recibe asistencia hospitalaria.

Cuadro clínico de dos semanas de evolución previo a su primer ingreso, que comienza con *gingivorragias* de aparición espontánea, sin antecedentes previos de traumatismos, y de corta duración. Adjunto a la hemorragia gingival la presencia de *manchas violáceas* pequeñas no palpables de distribución múltiple-generalizada con predominio en las extremidades inferiores, y que no desaparecían con la presión (*petequias-equimosis*). Entre los síntomas acompañantes: *alza térmica* no cuantificable, intermitente, y precedida de escalofríos; *astenia* progresiva, *palpitaciones* de inicio y terminación gradual, y *ambliopía*.

Durante su primer ingreso se proporcionaron los siguientes datos paraclínicos: hemoglobina: 10.4 mg/dl, hematocrito: 31%, plaquetas: 5000, leucocitos: 5600;

Patrones de anemia hemolítica, prueba de Coombs positiva. Hemorragia retiniana en un fondo de ojo, hipocomplementemia C3: 36 UI (80-101), C4: 10 UI (20-51) antiDna 29 U (hasta 35); frotis de sangre periférica: esferocitos. Basados en la clínica y los estudios complementarios la paciente inicia tratamiento con prednisona (1mg/kg de peso) en una dosis inicial de 60 mg (50 mg. en la mañana y 10 mg. en la tarde); ácido fólico, ranitidina, varidasa (prescrita por el servicio de Oftalmología sólo por una semana), trimebutina, y zopiclona.

Tomando como referencia los controles en la línea plaquetaria y eritrocítica, las reducciones de las dosis de prednisona comenzaron a los 20 días de estancia hospitalaria, primero a 50 mg (40 mg. en la mañana, y 10 mg. en la tarde); 40mg y luego a 35 mg. (25 mg. en la mañana y 10 mg. en la tarde), dosis con la cual fue dada de alta. El último examen de laboratorio reportó: hematocrito: 33%, hemoglobina: 11 mg/dl, plaquetas: 180.000, leucocitos: 10.000.

Las reducciones graduales de prednisona continuaron meses posteriores llegando a una dosis de mantenimiento de 25 mg. (15 mg. en la mañana y 10 mg en la tarde); esta etapa fue manejada clínicamente en el servicio de consulta externa.

Para entonces paciente presentaba un aspecto "cushingoide", con redistribución grasa en la cara y parte alta de la espalda, estrías en el tronco y exceso de pelo en la cara. A raíz de estos efectos colaterales, la paciente comienza a automedicarse, realizando reducciones por su propia cuenta hasta suspenderlo definitivamente dos meses antes de su segundo ingreso.

Tres semanas antes de su reingreso, paciente refiere nuevamente *alza térmica* no cuantificada, intermitente, y que no cedió con acetaminofen; *cefalea* pungitiva en región fronto-parietal no postural, *astenia* progresiva, *palpitaciones* de inicio y terminación gradual, sumado a una *palidez* generalizada.

Antecedentes

Antecedentes patológicos personales: No refiere

Antecedentes patológicos familiares:

Padre: diabético. Madre: fallecida por cáncer de esófago.

Antecedentes quirúrgicos: histerectomía y ooforectomía derecha; hace 1 año 8 meses, recibió 5 unidades de sangre.

Motivo de consulta previo: metrorragias.

Antecedentes gineco-obstétricos: embarazos: 4; paras: 4; cesáreas: 0 abortos: 0.

Hemorragias vaginales inter-menstruales hace 1 año.

EXAMEN FÍSICO

Paciente pálido, orientado en tiempo y espacio; que colabora con el interrogatorio. Glasgow 15/15

Ojos: no inyección conjuntival. Pupilas: isocóricas reactivas.

Cuello: no ingurgitación yugular, no soplos, ni adenopatías

Tórax: ruidos cardiacos de intensidad normal, rítmicos, no soplos. Campos pulmonares ventilados

Abdomen: blando, depresible, no doloroso, hígado palpable 3-4cm. por debajo del reborde costal derecho, esplenomegalia grado I/IV.

Extremidades superiores e inferiores: no lesiones primarias ni secundarias de piel.

TA: 130/80; FC: 100x; FR: 22x; T: 37.5 grados

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Parámetros hematológicos:

Hematocrito 12.4%; hemoglobina: 7 mg/dl; glóbulos rojos: 1140.000.

VCM. 109.1 FL. (80-97); HCM: 61.4 pg (26-32); HCMC: 56.5 (31-36); leucocitos: 12300 segmentados: 7380 (60%); linfocitos: 3198 (26%); plaquetas: 143.000.

Hierro Sérico: 50 ug/dl (80-120); ferritina: 530 ug/L (20-300).

Test de Coombs directo: Positivo; haptoglobina: 7.9 mg/100ml (13-163); índice reticulocitario (corregidos): 3.1%; C3: 53.2 (88-201) C4. 10 mg/dl (20-51)

Parámetros inmunológicos:

Anti Dna 9.2 (hasta 35 UI/ml); ANA.: 1 U/ml (hasta 1 UI/ml)

Parámetros bioquímicos:

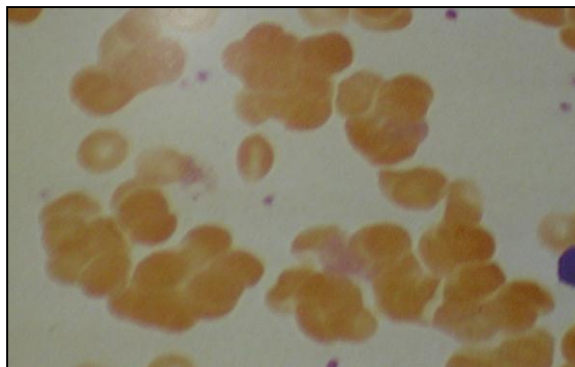
Bilirrubina total: 3.19 (0-1.10); bilirrubina directa: 0.56 (0-0.30); bilirrubina indirecta: 2.63 (0-0.75); tgo: 997 (10-50); ggt: 94 (10-49); ldh 629 (240-480); creatinina: 0.91 (0.7-1.4); nitrógeno ureico: 14 (5-20).

Glucosa en ayunas: 88 mg/dl; sodio: 133 meq/L; potasio: 4.5 meq/L

Frotis sangre periférica:

Anisocitosis, esferocitos, macrocitos. (Figura 1)

Frotis Sangre: Aglutinación eritrocitaria típica, presencia de células esféricas.



Fuente: Foto tomada del Atlas de Hematología de Heckner.

Estudio médula ósea:

Hiperplasia eritroide. (Figura 2)

Estudio Médula: Eritropoyesis hiperregenerativa con buena maduración.

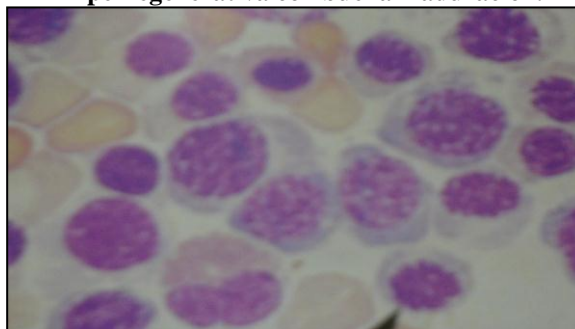


Foto tomada del Atlas de Hematología de Heckner.

Examen heces: Sangre Oculta (-). Quistes de Entamoeba Coli (-).

Examen de orina:

Color ámbar; aspecto: transparente; densidad: 1.015 PH: 6.0; componentes orgánicos: negativo: sangre, cetonas, glucosa, proteínas, bilirrubina, urobilinógeno. Cuerpos Microscópicos: células planas, escasas bacterias, y hematíes 1-2 por campo.

Eco abdomino pélvico:

Útero y ovario derecho no visualizados por extirpación quirúrgicas; riñones de dimensiones normales, contornos regulares con pequeñas imágenes hiperecogénicas en pelvis renal derecha que podría sugerir litiasis; esplenomegalia leve.

Interconsulta neurología:

Interconsulta por presentar cefalea localizada en región cervical e irradiada a región coronal.

Respuesta: examen neurológico normal, no se observan signos de hipertensión endocraneana. Se sugiere agregar tensiflex, 1 tableta cada 8 horas probable cefalea tensional. Si la cefalea persiste, TAC craneal.

Paciente inicia tratamiento con prednisona (1 mg/Kg de peso) con dosis de 60 mg (una tableta de 50 mg en la mañana y dos tabletas de 5 mg en la tarde); ácido fólico, acetaminofen, ranitidina, y suplementos de hierro.

Discusión

Paciente de 44 años edad que cursa con una enfermedad crónica caracterizada por recaídas y remisiones. En su admisión hospitalaria inicial presentó "patrones de sangrado" correlacionados clínicamente a un trastorno de la hemostasia primaria: forma espontánea de presentación, hemorragias mucosas, petequias, equimosis, tiempos de coagulación normal^{6,7}; sumado a una serie de manifestaciones inespecíficas: alza térmica, palidez, astenia, palpitations. Adicional a la alteración de la línea plaquetaria; el paciente presentó una anemia con patrones hemolíticos de características autoinmunitarias (AHA) a través de una prueba con antiglobulina directa, la cual se reportó positiva. La

esferocitosis en el frotis de sangre periférica es una marca constante de AHA, y su grado se relaciona con la gravedad de la hemólisis^{4,19}. La hemólisis intensa puede acarrear un déficit de ácido fólico, y en consecuencia una tendencia a aumentar el volumen corpuscular medio⁷.

Las citopenias autoinmunes determinaron el diagnóstico inicial de un Síndrome de Evans. Esta asociación ha sido correlacionada con inmunodeficiencias primarias, enfermedades del colágeno, desórdenes linfoproliferativos, síndromes linfoproliferativos autoinmunes (ALPS)¹⁵. El estudio de la médula ósea (aspirado-biopsia) permitió descartar evidencia inicial de una enfermedad linfoproliferativa.

La hipocomplementemia, la anemia hemolítica y la trombocitopenia determinaron la actividad severa de la enfermedad por el cual se prescribió dosis altas de prednisona (1mg/kg), con reducciones secuenciales dosis-respuesta de laboratorio.

La automedicación irregular de los corticoides más la suspensión brusca de los mismos, produjo la recaída de la enfermedad. En su admisión de reingreso la paciente presenta nuevamente manifestaciones inespecíficas, pero sin trastornos de sangrado.

Se determina en los estudios hematológicos una nueva crisis hemolítica sin alteración de la línea plaquetaria. A diferencia del primer ingreso, tanto el hígado como el bazo eran notoriamente palpables. Se reinicia el tratamiento con glucocorticoides a dosis altas; dando apertura de acuerdo a su evolución a otras opciones terapéuticas.

El lento desarrollo de AHAI permite la compensación cardiovascular; por lo que no se requiere la transfusión de glóbulos rojos. La vida media corta de los RBC transfundidos y la problemática definición del grupo sanguíneo y las pruebas cruzadas, avalan esta aseveración. Sin embargo, las transfusiones de RBC "menos incompatible" pueden ser necesarias para un paciente con AHA que tiene una enfermedad subyacente que complica la anemia, o para quien desarrolla rápidamente anemia grave con signos y/o síntomas de fallo circulatorio^{5,19}.

Los esteroides a una dosis de 1-2 mg/kg constituyen la terapia inicial de AHAI por anticuerpos calientes; existe un 70%

aproximadamente de mejoría luego del séptimo día de tratamiento con incrementos de 2-3 mg/dl de hemoglobina por semana. Un 15-20% de los pacientes es renuente a los esteroides^{5,16}, por lo que requieren otras formas de terapia. La extirpación del bazo está indicada en pacientes refractarios a los glucocorticoides o que requieren dosis mayores de 20-30 mg/día para su control.

Dos tercios de los pacientes esplenectomizados obtienen remisión, pero las recaídas son habituales⁵. Las desventajas de los inmunosupresores radican en sus efectos citotóxicos.

Otras terapias a investigar: inmunoglobulinas intravenosas, plasmaféresis, plaquetas sensibilizadas a Ig G, anticuerpos monoclonales Anti-CD20, Rituximab, micofenolato de mofetil, trasplante de células alogénicas^{1,5,10,11,12,13,23,24,25}. Se investiga la eficacia del Danazol en el tratamiento de las trombocitopenias autoinmunes refractarias como complicación en un lupus eritematoso sistémico².

Conclusión

El campo de investigación clínica en un paciente con diagnóstico de Síndrome de Evans se va expandiendo paulatinamente; los nuevos conceptos en su patogénesis permiten asociarlos actualmente con nuevas enfermedades. El antígeno FAS, y su ligando (FasL), juegan un papel importante en la regulación de la respuesta inmune-mediado por apoptosis^{17,18}; precisamente mutaciones en el gen FasL mostrados en pacientes con lupus eritematoso sistémico y síndromes linfoproliferativos, constituyen el punto de partida para próximos estudios. Basados en esto se plantean algunas hipótesis: 1) ¿los avances en la patogénesis del Evans darán origen a nuevas terapias que permitan tratar los casos refractarios? 2) ¿se comprobará alteraciones en el sistema Fas-FasL en los pacientes con Evans? 3) ¿el trasplante de células alogénicas o el rituximab, serán las alternativas a futuro para los casos refractarios?

Referencias bibliográficas

1. Blouin P: Evans' syndrome: a retrospective study from the ship (French Society of Pediatric Hematology and Immunology). Rev. Archives of Pediatric, Francia, 12(11):1600-1607. 2005.

2. Cervera H: Danazol for Systemic Lupus Erythematosus with refractory autoimmune thrombocytopenia or Evans' syndrome. Rev. The Journal of Rheumatology, Toronto-Canada, 22 (10): 1867-1871. 1995.
3. Hadzic N: Coombs positive giant cell hepatitis -a new feature of Evans' syndrome. Rev. Archives of Diseases in Childhood, London-UK, 78: 395. 1998.
4. Heckner F: Atlas de Hematología. 9na Edición, Ed. Marban, Madrid-España, 56-57, 1997.
5. Jaime J: Hematología: Sangre y sus Enfermedades. 1ra Edición, Ed. MC Graw-Hill, México DF, 51-55, 2005.
6. Kravtman M.: El diagnóstico a través de la historia clínica. 1ra Edición, IDEPSA, Madrid-España, 262-265, 1983.
7. Laso F: Diagnóstico diferencial en Medicina interna. 2da Edición, Ed. Elsevier, Madrid-España 275-279, 2005.
8. Lippman S: Evans' syndrome as a presenting manifestation of atypical paroxysmal cold hemoglobinuria. Rev. The American Journal of Medicine, Arizona-USA, 82 (5): 1065-1072, 1987.
9. Motta G: Hepatosplenic gamma delta T-cell lymphoma presenting with immune-mediated thrombocytopenia and haemolytic anemia (Evans' syndrome). Rev. American Journal of Hematology, Detroit-USA, 69 (4): 272. 2002.
10. Oyama Y: Allogeneic Stem Cell Transplantation for Evans syndrome. Rev. Bone Marrow Transplantation, Hammersmith-UK, 28(9): 903-905. 2001.
11. Passweg J: Haematopoietic stem cell transplantation for refractory autoimmune cytopenia. Rev. British Journal of Haematology, London-UK, 125(6):749-755. 2004.
12. Ramanathan S: Two cases of refractory warm autoimmune hemolytic anemia treated with Rituximab. Rev. American Journal of

- Hematology. Detroit-USA, 78 (2): 123-126. 2005.
13. Raj K: Rituximab is effective in the management of refractory autoimmune cytopenias occurring after allogeneic stem cell transplantation. Rev. Bone Marrow Transplant, Hammersmith-UK, 35(3): 299-301. 2005.
 14. Rao V: Use of mycophenolate mofetil for chronic, refractory immune cytopenias in children with autoimmune lymphoproliferative syndrome. Rev. British Journal of Haematology, London-UK, 129 (4): 534-538. 2005.
 15. Savasan S.: The spectrum of Evans' syndrome. Rev. Archives of Diseases in Childhood, London-UK, 77: 245-248. 1997.
 16. Sociedad Argentina de Hematología: Criterios de Diagnostico y Tratamiento. 1ra Edición, Ed. Científica S.R.L., 18-20, 2000.
 17. Teachey D: Unmasking Evans syndrome: T-cell phenotype and apoptotic response reveal autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). Rev. Blood, Washington - USA, 105 (6): 2443-2448. 2005.
 18. Wang W: Immunoregulatory abnormalities in Evans Syndrome. Rev. American Journal of Hematology, Detroit-USA, 15 (4): 381-390, 1983.
 19. Williams: Hematología. 6ta Edición, Ed. Marban, Madrid-España, 639-645, 2005.
 20. Witte T: Autoantibody against a 58 kD molecule in a patient with neutropenia and NK cell deficiency. Rev. British Journal of Haematology. London-UK, 92(3):565-570, 1996.
 21. Yashiro M: Evans' syndrome associated with Graves' disease. Rev. Internal Medicine. Tokio-Japon, 35(12):987-990, 1996.
 22. Yasuda N: A case of Evans' syndrome complicated with multiple nocardial abscesses: a long-term survivor under corticosteroid therapy. Rev. International Journal of Hematology, 74(2):233-234, 2001.
 23. Yonekura S: Evans' syndrome associated with gastric plasmacytoma: case report and a review of the literatura. Rev. Japanese Journal of Medicine. Tokio-Japon, 29(5):512-515. 1990.
 24. Zaja F: B-cell depletion with rituximab as treatment for immune hemolytic anemia and chronic thrombocytopenia. Rev. Haematologica, Pavia-Italia 87(2):189-195, 2002.
 25. Zecca M: Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children Rev. Blood, Washington - USA, 101(10):3857-3861. 2003.

Dr. Héctor Jhonjoy Chiang Wong
Teléfonos: 593-04-2531991; 091278331
Correo electrónico: jhonjoy3@hotmail.com
Fecha de presentación: 22 de septiembre de 2005
Fecha de publicación: 20 de abril de 2006
Traducido por: Srta. Brenda Gilbert, estudiante de X ciclo, carrera de Medicina.



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL