

Síndrome de Evans Fisher

Evans fisher syndrome

Ada Nuarys Piloto Soler^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-2289-3909>

Anadely Gámez Pérez¹ <http://orcid.org/0000-0003-4431-1153>

Bárbara T. Soler Quintana¹ <https://orcid.org/0000-0002-6373-2730>

¹Hospital General Docente Comandante Pinares. San Cristóbal, Artemisa, Cuba.

*Autor para la correspondencia. nuaryssoler@gmail.com

RESUMEN

Paciente femenina de 35 años de edad con color de la piel blanca, con antecedentes de cefalea migrañosa. Comenzó con manifestaciones purpúreas en forma de petequias y equimosis diseminadas por todo el cuerpo; palidez cutánea mucosa e íctero en piel y esclera, además de coluria. Se realizaron estudios hematológicos, humorales e inmunológicos. Es atendida en la sala de Medicina Interna del Hospital General Docente “Comandante Pinares”. Con evolución satisfactoria al tratamiento con esteroides y la inmunoglobulina intravenosa. Se realizó la discusión diagnóstica del caso confirmándose el Síndrome de Evans-Fisher, se revisa la bibliografía actualizada sobre la enfermedad.

Palabras clave: anemia hemolítica autoinmune; púrpura trombocitopenia inmunológica; Evans Fisher; trombocitopenia severa.

ABSTRACT

We report a case of a 35-year-old female patient, white skin color, with a history of migraine headache. She began with purple manifestations in the form of petechiae and ecchymoses spread throughout the body; mucous skin pallor and icterus in skin and sclera, as well as coluria. Hematological, humoral and immunological studies were carried out. She was treated in the Internal Medicine ward at Comandante Pinares General Teaching Hospital. She evolved satisfactorily to treatment with steroids and intravenous immunoglobulin. The diagnostic discussion of this case was carried out, confirming the Evans-Fisher Syndrome, the updated bibliography on the disease was reviewed.

Keywords: autoimmune hemolytic anemia; immune thrombocytopenia purple; Evans Fisher; severe thrombocytopenia.

Recibido: 16/11/2020

Aprobado: 05/03/2021

Introducción

El síndrome de Evans es un síndrome descrito por Robert Evans en 1951 como una entidad clínica autoinmune. Esta se manifiesta por la presencia de trombocitopenia y anemia hemolítica, las cuales pueden variar en el tiempo de aparición y evolución. Posteriormente, en 1956, se planteó que del 50 al 55 % de los casos estudiados también podrían presentar neutropenia y se concluye que no, solamente, los anticuerpos circulantes podrían estar dirigidos contra las plaquetas y los glóbulos rojos, sino también contra los leucocitos.⁽¹⁾

Luego se demostró la presencia de regulación autoinmune de las progenies disminuidas de células T4 (Cooperadoras), así como de T8 (T-supresores) aumentadas.⁽²⁾ También se demostró disminución en la producción de interleucina-10 (IL-10) e interferón gamma, lo cual se postulan como las causas de la activación células B productores de auto anticuerpos relacionado con Inmunoglobulina G, A y M y en otros casos la lisis de la membrana de los eritrocitos podría estar dada por la activación del sistema del complemento.^(3,4)

La etiología aún no se define del todo, lo que existen autoanticuerpos dirigidos hacia antígeno específico en eritrocitos, plaquetas o neutrófilos y producen una sobrevida acortada de estas células sanguíneas.⁽⁵⁾

El síndrome de Evans es raro, se diagnostica en menos del 5 % de todos los pacientes con PTI o AIHA, aparece con plaquetas séricas por debajo de $150 \times 10^9/L$ y un test de Coombs positivo (que demuestra la anemia hemolítica).^(6,7) Sin embargo, en algunos casos, el test de Coombs directo puede ser negativo o ligero positivo (hemólisis autoinmune).^(8,9,10) Esta entidad es infrecuente en pediatría, aunque suele aparecer en la población pediátrica con una media de edad de presentación entre los 7 y 9 años^(11,12,13) y en adultos de acuerdo con su origen, puede ser un evento idiopático o secundario. Aproximadamente, 50 % es del primer tipo y del grupo secundario, 41 % se asocia con enfermedades autoinmunitarias (de manera más frecuente con lupus eritematoso sistémico), 17 % se asocia con inmunodeficiencias (habitualmente por inmunodeficiencia común variable) y con linfomas; el linfoma no Hodgkin es el más frecuente en pacientes mayores de 50 años de edad.⁽¹²⁾ Es más prevalente en las mujeres, la proporción de sexos es de 3: 2 en las mujeres respecto a los hombres.⁽⁹⁾ Aunque, generalmente, se considera una enfermedad de los niños,⁽¹⁰⁾ los adultos también se ven afectados por este síndrome. En general, es una condición esporádica y no hay genes identificados para asociarse con la enfermedad.⁽¹⁰⁾

El diagnóstico es por exclusión, pero tomando en cuenta que al examen físico se comprueba la existencia de signos trombocitopénicos y signos de hemolíticos.⁽⁸⁾

Las modalidades actuales de tratamiento son más paliativas y se relaciona con el uso de esteroides e inmunoglobulina intravenosa^(12,13,14) y si no hay mejoría, se recomienda la esplenectomía.^(5,7) La presentación infrecuente en edad adulta de esta entidad hace que sea necesario su comunicación de este caso a la comunidad médica.

Caso clínico

Paciente S.C.G. de 35 años de edad, con color de piel blanca, sexo femenino; que presenta como antecedente patológico crisis de cefalea migrañosa. Al examen físico se comprueba la existencia de petequias y equimosis diseminadas por todo el cuerpo, palidez cutánea mucosa severa, íctero en piel y esclera, además de orinas colúricas.

Los complementarios realizados fueron los siguientes:

- Hemoglobina en 102 g/L (disminuido) con caída de la hemoglobina a 70g/L en la segunda semana.
- Leucocitosis marcada de $60 \times 10^9/L$ a predominio de segmentados (89 %).
- Conteo de reticulocitos en 173×10^{-3} .
- Coagulograma con tiempo sangramiento prolongado en 9 segundos, coágulo irretráctil a la hora y trombocitopenia severa de $11 \times 10^9/L$.
- Glicemia: 4,8 mmol/L.
- TGP: 13 U/L.
- TGO: 16 U/L (normales).
- Creatinina: 48 mmol/L (normal).
- Ácido úrico: 289.
- Colesterol: 4,0.
- VIH: negativo.
- Ag de superficie: negativo.
- Células LE (I, II, III): negativas.
- Factor reumatoideo: negativo.
- Test de Coombs directo ligero positivo (hemólisis autoinmune).
- Proteína C reactiva: negativa.
- Cuantificación de inmunoglobulinas:
 - IgG: 12,0 g/L elevada
 - IgM: 1,85 g/L elevada
 - IgA 1,92 g/L normal
 - Complemento hemolítico: 19,6 (Normal)
 - C3 y C4: 1,62 y 6,32 g/L, respectivamente (Normales)
- Inmunocomplejos circulantes: 0,05 (Normal):
 - Proteínas totales: 70 g/L (Normal)
 - En el medulograma se observó una médula hiper celular con integridad de los sistemas megacariopoyético y granulopoyético e hiperplasia del sistema eritroide.

- Ultrasonido (US) de tiroides y mama: ambos normales. US abdominal: hígado rebasa en 4cm el reborde costal, bazo de ecogenicidad homogénea, mide 15 x 6,5 cm, vesícula biliar, páncreas y ambos riñones normales, no se observaron adenopatías intraabdominales.

Se inició tratamiento con gammaglobulina endovenosa (Intacglobin®, La Habana, Cuba) en dosis 1g/m² por 5 días. Luego se transfundió con concentrado de plaquetas a razón de una unidad por cada 10 kg de peso cada 12 h y las manifestaciones hemorrágicas desaparecieron. Posteriormente, se comenzó tratamiento con Metilprednisolona a 500 mg/m² diarios durante 5 días. Se continuó con prednisona a 1 mg/kg/d.

Los resultados evolutivos de la segunda semana fueron los siguientes:

- Hemoglobina en 120 g/L.
- Leucograma 11,0 x 10⁹/L.
- Conteo de plaquetas de 240 x 10⁹/L.

La paciente es egresada de la sala el día después de su último Intacglobin en buenas condiciones clínicas y con índices hematológicos estables.

Discusión

Al diagnosticar el síndrome de Evans-Fisher deben excluirse otras causas de citopenia inmune adquirida, descartándose las siguientes entidades.

1. Procesos infecciosos, sobre todo virales, incluso su aparición posterior a la vacunación de rubeola, sarampión y varicela, lo cual se diferencia porque no existía este antecedente en la paciente estudiada.
2. Púrpura trombocitopénica inmunológica: Puede asociarse y se caracteriza por una trombocitopenia severa en sangre periférica, pero la principal diferencia es el Test de Coombs directo en el Síndrome de Evans es positivo; sin embargo, en algunos casos el test de Coombs directo puede ser negativo o ligero positivo (hemólisis autoinmune);^(9,11) hallazgo observado en la paciente estudiada.
3. Coagulación intravascular diseminada (CID): Trastorno adquirido, caracterizado por microtrombos vasculares responsables de la disfunción orgánica, cuyas patologías subyacentes son las sepsis y causas obstétricas, pero esta afección se acompaña de aspectos clínicos: sangrado y falla orgánica múltiple (que no existen en la paciente estudiada).
4. Lupus eritematoso sistémico: para descartar se realizaron los marcadores serológicos y de anticuerpos antinucleares de ADN y hasta el momento no se ha

podido llegar a una conclusión diagnóstica con relación a esta patología por la negatividad del anticuerpo antinuclear, ya que la literatura revisada plantea que esta puede presentarse al inicio y en el transcurso o la evolución posterior del síndrome de Evans- Fisher.

5. Anemias hemolíticas en pacientes con metástasis: en estos dos últimos casos se impuso la realización del examen de la médula ósea para descartar estos trastornos infiltrativos en la paciente.

No existen pautas establecidas sobre qué pruebas deben realizarse en pacientes con sospecha de tener síndrome de Evans secundario para buscar una enfermedad subyacente pero el diagnóstico es por exclusión y por definición;⁽⁹⁾ donde otros trastornos de confusión no deben estar presentes.^(5,9) El diagnóstico de anemia hemolítica requiere la positividad directa de Coombs; sin embargo, en algunos casos el test de Coombs directo puede ser negativo o ligero positivo (hemólisis autoinmune);^(9,11) hallazgo observado en la paciente estudiada.

Es importante que el personal médico de emergencia esté familiarizado con el cuadro clínico y que conozcan sus características, que por lo general se presenta tal cual lo expuesto. Es indispensable que el paciente sea diagnosticado de forma adecuada y al momento del tratamiento este debe enfocarse en el cuadro clínico, severidad y complementarios.

Referencias bibliográficas

1. Hira Shaikh; Prerna Mewawalla. Evans Syndrome. En: Stat Pearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018[acceso: 31/10/2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519015>
2. Kamruzzaman M, Hossain M, Shahin Ul Islam M, Mohammad Arif K, Towhid Alam M, Ali M. A case report of Evans Syndrome. Faridpur Medical College Journal. 2017[acceso: 31/10/2020];12:88-91. Disponible en: <https://www.banglajol.info/index.php/FMCJ/article/view/342377>
3. Mantadakis E, Farmaki E. Natural history, pathogenesis, and treatment of Evans syndrome in children. J Pediatr Hematol Oncol. 2017[acceso: 31/10/2020];39(6):413-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28654461>
4. Chandra K. Diagnostic dilemma in Evans syndrome. Arch Med Health Sci. 2010[acceso: 11/09/2020];3:(1):91-3. Disponible en: <http://www.amhsjournal.org/article.asp?issn=23214848;year=2015;volume=3;issue=1;spage=91;epage=93;aulast=Chandra>
5. Prasad M. Evans Syndrome Medication: corticosteroids, immune globulins. Drugs & Diseases. 2018[acceso: 10/11/2020]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/955266medication>
7. Katz J, Parikh K. Intravenous immunoglobulin: overview, uses of intravenous immunoglobulin, pharmacology and monitoring. American Society of Clinical

- Oncology. 2018[acceso: 31/10/2020]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/210367-overview>
8. Aizpurua MF, Casali C, Cicco J, Mahuad C, Vicente A, Zerga M, Garate GM. Síndrome de Evans: desafío diagnóstico y terapéutico en una paciente crítica. Hematología. 2015[acceso: 31/10/2020];6. Disponible en: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol%2019.n1.8.pdf>
9. Sugimoto T, Tani A, Hayakawa I, Hashimoto M, Yanai T, Kubokawa I, *et al.* An Evans syndrome case expressing autoantibody under condition of primary IgA immunodeficiency. International Journal of Clinical Medicine. 2015[acceso: 31/10/2020];06(07):496-9. Disponible en: <https://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?paperID=58013>
10. 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[acceso: 31/10/2020];37(4):230-5 Disponible en: <https://reference.medscape.com/medline/abstract/26190425>
11. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin A-S, Piette JC, Cirasino L, *et al.* The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. Blood. 2009[acceso: 31/10/2020];114(15):3167-72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19638626>
12. Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: Results in 73 patients. American Journal of Hematology. 1993;44(4):237-42.
13. Cimá Castañeda MA, Ayala López PM, Lara Palacios MI, Abblitt Luengas SM, Jiménez Báez MV. Síndrome de Fisher-Evans o de Evans. Rev Hematol Mex. 2016;17(2):144-49.
14. Pardo Durand AR, Méndez Romero D, Haber Ané Z. Síndrome de Evans-Fisher. Presentación de un caso. Revista Información Científica, 2015;91(3):536-45
15. Monti M, Stefanecchia L, Filippucci M, Monti A, Vincentelli GM, Borgognoni F. A strange case of Evans syndrome. Italian Journal of Medicine. 2013;7(4):305-09. DOI: <https://doi.org/10.4081/itjm.2013.30>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Ada Nuarys Piloto Soler: Interpretación de los resultados, confección y discusión de los manuscritos, búsqueda bibliográfica actualizada y elaboración del informe final.

Anadely Gámez Pérez: Interpretación de los resultados y discusión de los manuscritos.

Bárbara T. Soler Quintana: Discusión de los manuscritos y búsqueda bibliográfica actualizada.