

Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen 18, Número 2, Suplemento 1; 2016 ISSN: 1817-5996
www.revreumatologia.sld.cu



ESTUDIO DE CASOS

Síndrome de Evans en paciente con síndrome antifosfolipídico secundario: Desafío terapéutico

Evans syndrome in patients with secondary antiphospholipid syndrome: therapeutic challenge

**Eliana Natalí Ayala Ledesma^I, Katerinee Soledad Charaja Coata^I, Iván Eduardo Cruz Portugal^I,
Maruja Elizabeth Yupari Capcha^{II}, Mijahil Pavel Cornejo Ortega^{II}, Marco Julio García Reynoso^{II},
Lina Maria Saldarriaga Rivera^{III}**

^I Médico residente de tercer año de Reumatología. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima, Perú.

^{II} Especialista en Reumatología. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima, Perú.

^{III} Especialista en Medicina Interna y Reumatología. Instituto Nacional de Rehabilitación. México DF, México.

RESUMEN

El síndrome de Evans, es caracterizado por la presencia de anemia hemolítica autoinmune y púrpura trombocitopénica, presentándose con menor frecuencia en pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. La asociación de estas dos entidades con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se torna inusual, constituyendo un desafío diagnóstico y a la vez terapéutico para el clínico. Presentamos un paciente con lupus eritematoso sistémico, que desarrollo síndrome de Evans y síndrome antifosfolípido, complicado con hemorragia intracerebral cisternal y trombosis venosa profunda de miembros superiores.

Palabras clave: síndrome de Evans, síndrome antifosfolipídico, lupus eritematoso sistémico, hemorragia cerebral, trombosis venosa.

Abstract

Evans syndrome is characterized by the presence of autoimmune hemolytic anemia and thrombocytopenic purpura, appearing less frequently in patients with systemic lupus erythematosus. The association of these two entities with antiphospholipid antibody syndrome becomes unusual, constituting a diagnostic challenge and therapeutic. We present a patient with systemic lupus

erythematosus who developed Evans syndrome and antiphospholipid syndrome, complicated with cerebral haemorrhage and deep venous thrombosis of upper limbs.

Keywords: Evans syndrome, antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus, cerebral Hemorrhage, venous thrombosis.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Evans fue definido inicialmente por Robert Evans en 1951, caracterizado por el desarrollo simultáneo o secuencial de anemia hemolítica autoinmune (AIHA) y trombocitopenia inmune (PTI).¹ Es una condición de etiología desconocida, de predominio en la edad pediátrica y en el género femenino, cuyo curso de la enfermedad es generalmente crónico recurrente pese a los tratamientos instaurados, asociándose a una elevada morbi-mortalidad.¹

Existe asociación entre el síndrome de Evans y enfermedades del tejido conectivo; se ha establecido que el lupus eritematoso sistémico (LES) es la principal condición asociada con dicho síndrome en adultos jóvenes.² A su vez se ha encontrado asociación con otros trastornos subyacentes tales como enfermedades linfoproliferativas y de la inmunodeficiencia variable común.³

La anemia y trombocitopenia son características comunes del LES, no obstante el síndrome de Evans parece ser una manifestación poco frecuente en dichos pacientes.¹ La prevalencia de anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia inmune se ha observado en aproximadamente 10,5 % y 20-40 % de los pacientes con LES, respectivamente.¹ Sin embargo, la prevalencia del síndrome de Evans en las cohortes de LES es de aproximadamente 2,73 %.¹

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un estado de hipercoagulabilidad, con un riesgo elevado en LES comparado a la población general, el cuadro clínico va a depender del vaso afectado; en el sistema nervioso central produce isquemia cerebral y en menor frecuencia hemorragia cerebral.⁴

Nosotros presentamos un paciente con LES, que desarrollo síndrome de Evans y SAF, complicado con hemorragia cerebral, trombosis venosa profunda de miembros superiores.

CASO CLÍNICO

Paciente de 26 años de edad, sexo masculino, ocupación artista plástico, con antecedente de LES compromiso hematológico (anemia hemolítica, coombs positivo, plaquetopenia, anticuerpos antinucleares (ANA) 1:100, Anti DNA +, consumo de complemento) (síndrome de Evans) desde los 20 años de edad, y SAF secundario (aCL + y evento trombotico) trombosis venosa de miembros inferiores en dos oportunidades, tratamiento con prednisona 20 mg/día con reducción progresiva y warfarina 5 mg/día de forma irregular, sin anticoagulación óptima. Alergia a

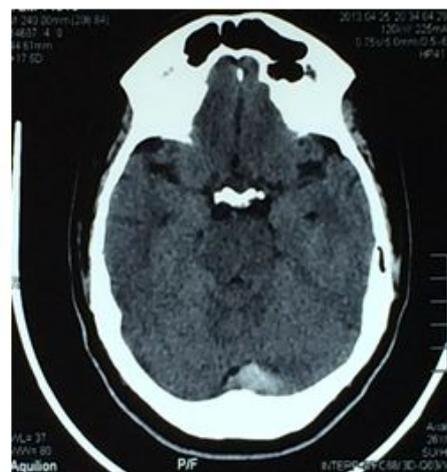
ciprofloxacino. Es admitido en el servicio de urgencias con un cuadro clínico de 4 días de evolución consistente en cefalea opresiva bitemporal asociado a náuseas, vómitos y fiebre.

Al examen físico, presenta una PA 100/60mmHg, FC 110 x min, FR 24 x min, piel pálida e ictericia en escleras, sin evidencia de otras lesiones ni edemas, con presencia de esplenomegalia. A la evaluación neurológica se encontraba lúcido con ausencia de signos meníngeos.

Los exámenes de laboratorio reportaron: hemoglobina: 4,66 gr/dl, Leucocitos 4600 mm³ (Abas 4 % Seg 72 % Eos 2 % Mon 4 % Linf 18 %), extendido de sangre periférica con macrocitos 3+, hipocromía 3+, Coombs directo 4+, plaquetas 85000 mm³; glucosa 84 mg/dl; creatinina 0,9 mg/dl, urea 25mg/dl, TP 11,7seg, TTP 37,6 seg. Analítica hepática: bilirrubina Total 5,57mg/dl, predominio indirecto: 4,66 mg/dl, albúmina 4,36g/dl, TGO 21U/L, TGP 12 U/L, DHL 598U/L. HIV, AgHBs, VDRL fueron negativos. Examen de orina: urobilinógeno1+. Proteinuria 24 horas 0,81 gr/24h, Anti DNA 68,3 Undes/ml (VN<20), Sm 3,1 Undes/ml (VN<20); C3: 48 mg/dl (VN >90), C4: 4 mg/dl (VN >10), anticoagulante lúpico (-), anticardiolipina IgG 21,5 Undes/GPL (VN<12); IgM 15,1 Undes/MPL (VN<12); ANA (1/100 patrón moteado).

La tomografía axial computarizada (TAC) cerebral demostró hemorragia intracerebral cisternal. (Figura 1)

Figura 1. Tomografía axial computarizada que muestra en el lado izquierdo una hemorragia intracerebral cisternal.



Se indicó pulsos de metilprednisolona 1gr/día x 5 días seguidos de prednisona 1 mg/kg/día y atorvastatina 40 mg/día.

Durante su hospitalización presenta disminución de Glasgow (G: 12), Babinsky bilateral.

En el día 20 de hospitalización presenta aumento de volumen de miembro superior izquierdo, con cambios de coloración y aparición de flictenas. (Figura 2). La ecografía Doppler de la extremidad superior mostró trombosis en vena cefálica izquierda.

Figura 2. Paciente con dorso de la mano izquierda edematizado, con cambio en la coloración de piel y aparición de flictenas.



Se indica cloroquina 250 mg/día, enoxaparina 60 mg c/12h, cobertura antibiótica con oxacilina 1 gr c/6h y ceftazidima 2 gr EV C/8h, realizándose posteriormente limpieza quirúrgica y escarectomía.

La evolución fue lenta pero favorable, con mejoría neurológica, dérmica, disminución de valores de bilirrubinas (total: 1,31 mg/dl), realizándose un injerto de piel en dorso de mano izquierda. (Figura 3)

Figura 3. Paciente con dorso de la mano izquierda posterior a la colocación de un injerto de piel.



DISCUSIÓN

EL LES es una enfermedad autoinmune sistémica que compromete múltiples órganos; las alteraciones hematológicas resultan frecuentes, siendo la anemia y trombocitopenia más comunes,¹ ocasionalmente se presenta como síndrome de Evans. La prevalencia de anemia hemolítica autoinmune se observa aproximadamente en 5-10 % de los pacientes con LES y la trombocitopenia en 20-40 %, tal como lo evidencia el estudio de Lavras Costallat y cols,¹ en una cohorte de 953 pacientes con LES, en donde también se encontró que el 2,73 % presentaron síndrome de Evans. A su vez, reportaron que la mayoría de pacientes que presentaron este síndrome al inicio del LES tuvieron un alto porcentaje de nefritis (73 %), serositis (54 %), manifestaciones neuropsiquiátricas primarias (19 %) y afectación pulmonar (15 %). Además 34,6 % de ellos cursaron con síndrome antifosfolípido. Nuestro paciente presentó diagnóstico de LES con Síndrome de Evans y SAF secundario, habiendo presentado previamente trombosis venosa profunda en dos oportunidades.

En relación al SAF, se describe como un trastorno de hipercoagulabilidad caracterizado por la aparición de trombosis venosas o arteriales y morbilidad ginecoobstétrica asociada a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, causando infartos en múltiples órganos debido a trombosis, incluyendo el cerebro.⁴⁻⁶ No obstante la hemorragia intracraneal también se ha reportado en estos pacientes,^{4,5} en la mayoría de casos asociada a terapia antiplaquetaria o anticoagulante,⁶ aunque también se ha relacionado a vasculitis y al SAF per se,⁵ esto último atribuible a revascularización a través de la formación de vasos colaterales en pacientes con infartos múltiples por trombosis crónicamente repetidas o a la desintegración de un émbolo ocluido, tal como lo señala Duyckaerts y Hauw.⁷ Smith y cols., estudiaron las características clínico-patológicas de dos pacientes con LES y vasculopatía cerebral encontrando en un paciente vasculitis con necrosis fibrinoide en vasos cerebelosos, y en el otro una hemorragia perivascular en vasos pequeños conteniendo trombos de fibrina, sin ninguna característica de vasculitis aguda.^{8,9}

El caso que presentamos cursó con hemorragia intracerebral cisternal, atribuible a posible SAF, como resultado de la formación de vasculatura colateral secundaria a la oclusión vascular o a un probable cuadro de vasculitis lúpica.⁹

El tratamiento de SAF se basa en anticoagulación y antiagregación. Dentro del tratamiento anticoagulante se indica heparina sódica o heparina de bajo peso molecular, seguida de anticoagulación oral con dicumarínicos, manteniendo un INR entre 2,5 y 3 (rango eficaz y seguro). Adicionalmente a la anticoagulación, se indica terapia

antiinflamatoria; como glucocorticoides, en casos severos se recomienda pulsos de metilprednisolona (1.000 mg/día EV, 3 a 5 días), seguido de altas dosis de prednisona (1 a 2 mg/kg/día). La hidroxicloroquina ha demostrado reducir el riesgo de trombosis. Las estatinas tienen efectos benéficos sobre el endotelio por su acción antitrombótica y antiinflamatoria disminuyendo la oxidación de LDL y daño endotelial mediante sus efectos pleiotrópicos.^{10,11}

El caso presentado cursó con Hemorragia intracerebral, trombosis de miembro superior izquierdo y trombocitopenia concomitantemente, por lo cual resultó de difícil manejo. Debido a que el esquema de tratamiento para SAF consiste en anticoagulación, fue necesario un tratamiento riguroso y monitoreo continuo por el riesgo elevado de resangrado. Una vez estabilizado el sangrado cerebral en nuestro paciente, a la semana del control tomográfico, se decidió iniciar anticoagulación plena.

Finalmente el paciente presentó una evolución lenta pero favorable de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

Los pacientes con LES cursan con diferentes manifestaciones clínicas y algunas poco usuales, tal como nuestro paciente, que cursó con síndrome de Evans, SAF y hemorragia cerebral asociadas, con alta mortalidad; por lo que fue difícil su abordaje terapéutico. Finalmente con un tratamiento riguroso y cauteloso evolucionó favorablemente a pesar de la complejidad del cuadro clínico presentado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Costallat GL, Appenzeller S, Costallat LT. Evans syndrome and Systemic Lupus Erythematosus: Clinical presentation and outcome. *Joint Bone Spine*. 2012;79(4):362-64
2. Domiciano DS, Shinjo SK. Autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus: association with thrombocytopenia. *Clin Rheumatol*. 2010;29:1427-31.

3. Dhingra KK, Jain D, Mandal S, Khurana N, Singh T, Gupta N. Evans syndrome: a study of six cases with review of literature. *Hematology*. 2008;13:356-60.

4. Muraoka I, Adachi N, Ogashiwa M, Segawa H. Cerebral hemorrhage in a case of antiphospholipid antibody syndrome. *To Shinkei*. 1993;45:263-66.

5. Boura P, Papadopoulos S, Tselios K, Skendros P, Dioritou O, Malamis G, et al. Intracerebral hemorrhage in a patient with SLE and catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): report of a case. *Clin Rheumatol*. 2005;24:420-4.

6. Jung F, Miesbach W, Scharrer I. Cardiac and cerebral manifestations of antiphospholipid syndrome. *Z Kardiol*. 2002;91:650-58

7. Duyckaerts C, Hauw JJ. Pathology and pathophysiology of brain ischaemia. *Neuroradiology*. 1985;27:460-67.

8. Smith RW, Ellison DW, Jenkins EA, Gallagher PJ, Cawley MI. Cerebellum and brainstem vasculopathy in systemic lupus erythematosus: two clinico-pathological cases. *Ann Rheum Dis*. 1994;53:327-30.

9. Arinuma Y, Kikuchi H, Aramaki K, Kyogoku M, Hirohata S. Histopathological analysis of cerebral hemorrhage in systemic lupus erythematosus complicated with antiphospholipid syndrome. *Mod Rheumatol*. 2011;21:509-13

10. Rodríguez García JL, Khamashta MA. Clinical advances of interest in the diagnosis and treatment of patients with antiphospholipid syndrome. *Rev Clin Esp*. 2013;213(2):108-13.

11. Ruiz-Irastorza G, Martínez-Berriotxo A, Egurbide MV. The antiphospholipid syndrome in the 21st century. *Med Clin(Barc)*. 2009;133(10):390-96.

Los autores refieren no tener conflicto de intereses.

Fuente de financiación: ninguna.

Recibido: 4 de abril de 2016

Aprobado: 8 de septiembre de 2016

Autor para la correspondencia: Dra. Lina María Saldarriaga Rivera. E-mail: vasculitisreumato@gmail.com
Av. México-Xochimilco No. 289, Col. Arenal de Guadalupe, Delegación Tlalpan. México DF. CP 14389