

INFORME DE CASO

Síndrome de Evans-Fisher. Presentación de un caso

Evans-Fisher syndrome. Report of a case

Dra. Alina Rosa Pardo Durand¹, Dr. Douglas Méndez Romero², Dra. Zaymar Haber Ané³

¹ Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Hematología. Máster en Atención Integral al Niño. Instructor. Hospital Pediátrico Docente "Pedro Agustín Pérez". Guantánamo. Cuba

² Residente de Segundo Año en Hematología. Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto". Guantánamo. Cuba

³ Especialista de II Grado en Medicina General Integral. Asistente. Facultad de Ciencias Médicas. Guantánamo. Cuba

RESUMEN

Se presenta un caso de sexo femenino, 4 años de edad, área urbana, en el Hospital Pediátrico Docente "Pedro Agustín Pérez" con antecedentes de haber presentado hacía 8 meses una púrpura trombocitopénica inmunológica que después de infección respiratoria alta comenzó con manifestaciones purpúricas en forma de petequias y equimosis diseminadas por todo el cuerpo, palidez cutáneo mucosa severa, siendo ambas manifestaciones clínicas expresión de trombocitopenia y anemia intensas, hepatomegalia de 2 cm y esplenomegalia de 4 cm adenopatías periféricas generalizadas de pequeño a mediano tamaño, íctero en piel y esclera, además de coluria. Se realizaron estudios hematológicos, humorales e inmunológicos. Es atendida en la unidad de Cuidados Intermedios de dicho hospital, evolucionando favorablemente con respuesta satisfactoria al tratamiento con esteroides. Se realizó la discusión diagnóstica del caso confirmándose diagnóstico de síndrome de Evans-Fisher, revisándose la bibliografía actualizada de esta entidad.

Palabras clave: púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI), anemia hemolítica autoinmune (AHAI), trombocitopenia severa, disminución de las plaquetas

ABSTRACT

A case of female, 4 years old, urban area, with a history of presenting during eight months immune and purpura thrombocytopenic after upper respiratory infection began with purpuric manifestations in the form of petechiae and bruises scattered throughout the body, severe skin pale mucosa, with both clinical expression of thrombocytopenia and severe anemia, hepatomegaly of 2 and 4 cm splenomegaly generalized peripheral lymphadenopathy small to medium size, skin and sclera jaundice, dark urine, too. Haematological humoral and immunological studies were performed. It is served in the Intermediate Care Unit of the hospital, evolved favorably with satisfactory response to steroid treatment. Diagnostic case discussion confirmed diagnosis of Evans-Fisher syndrome, reviewing the updated bibliography of this entity.

Keywords: immune purpura thrombocytopenic (IPT), autoimmune hemolytic anemia (AIHA), severe thrombocytopenia, decreased platelets

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Evans–Fisher, fue descrito por Evans y colaboradores en el 1951, quienes describieron una nueva entidad caracterizada por la combinación de trombocitopenia inmune y anemia hemolítica.¹

El síndrome se define como una anemia hemolítica autoinmune con Prueba de Coombs directa positiva asociada a PTI (Púrpura Trombocitopénica Inmunológica) con o sin hemorragia de mucosas sin explicación aparente, en el 55 % de los pacientes se agrega además Neutropenia Inmune.^{1,2,3} La etiología aún no se define del todo. Existen evidencias de la existencia de auto anticuerpos dirigidos hacia antígenos específicos en eritrocitos, plaquetas o neutrófilos, produciendo una sobrevida acortada de estas células sanguíneas.^{3,4}

Norton y colaboradores^{4,5,6}, demostraron la presencia de regulación autoinmune, de las progenies disminuidas de células T4 (T-

cooperadores), así como de T8 (T-supresores) aumentadas. También se demostró disminución en la producción de interleucina-10 (IL-10) e interferón Gamma (I 8) lo cual se postulan como las causas de la activación células B productoras de auto anticuerpos relacionado con Inmunoglobulina G (IgG), A (IgA) y M (IgM) y en otros casos la lisis de la membrana de los eritrocitos podría estar dada por la activación del sistema del complemento.

Esta entidad es infrecuente en Pediatría⁶⁻⁹, aunque suele aparecer en la población pediátrica con una media de edad de presentación entre los 7 y 9 años, se reportan casos en adultos jóvenes espontáneamente o en asociación al uso de ciertos medicamentos, así como de otras enfermedades como la colitis ulcerosa y signos de neuropatía. Su frecuencia es desconocida, no muestra predilección por género y se ha descrito en todos los grupos étnicos. Evoluciona con períodos de exacerbaciones, remisiones y en sentido general es una enfermedad crónica, recurrente y potencialmente fatal.

Las modalidades actuales de tratamiento son más paliativas que curativas y de forma general se relaciona con el uso de esteroides como la prednisona, inmunoglobulina por vía endovenosa y esplenectomía si no existe mejoría evidente.^{9,10-13}

Teniendo en cuenta la presentación infrecuente en edad pediátrica de esta enfermedad según reporta la bibliografía consultada, se realiza la presentación de este caso que por los resultados clínicos, hematológicos, humorales e inmunológicos expuestos en este trabajo investigativo; se llega a la conclusión diagnóstica de un síndrome de Evans-Fisher o síndrome de Evans.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente L.V.F. de 4 años de edad, sexo femenino, raza blanca, que ingresa por primera vez a los 3 años de edad por presentar manifestaciones purpúricas; diagnosticándosele una Púrpura Trombocitopénica Inmunológica (PTI), reingresando a los 8 meses de evolución después de haber presentado una IRA alta, con lesiones purpúricas; pero además palidez cutáneo mucosa intensa, hepatoesplenomegalia, íctero, coluria y adenopatías generalizadas.

Al examen físico se comprueba la existencia de púrpuras en forma de petequias y equimosis diseminadas por todo el cuerpo, palidez cutánea mucosa severa, íctero en piel y esclera, hepatomegalia de 2 cm y

esplenomegalia de 4 cm, orinas colúricas y adenopatías periféricas generalizadas de pequeño a mediano tamaño.

Los complementarios realizados fueron los siguientes:

Hemoglobina en 30 g/L (disminución severa)

Leucocitosis marcada de $52 \times 10^9/L$ a predominio de segmentados (89 %)

Conteo de reticulocitos en 200×10^{-3}

Coagulograma con tiempo sangramiento prolongado en 8 segundos, coágulo irretráctil a la hora y trombocitopenia severa de $10 \times 10^9/L$. En el medulograma se observó una médula hiper celular con integridad de los sistemas megacariopoyético y granulopoyético e hiperplasia marcada del sistema eritroide.

Célula LE (I y II) fueron positivas.

Bilirrubina total aumentada: 32.2 $\mu\text{mol/L}$ a predominio de la indirecta (28.8 $\mu\text{mol/L}$) TGP: 29 U/L y TGO: 28 U/L (Normales)

Se decide rápidamente la transfusión de concentrado de eritrocitos a una dosis de 10 ml/kg (160 ml) y la utilización de esteroides del tipo de la Prednisona a 2mg/kg/día (32 mg/ diarios).

Después de una semana de tratamiento con esteroide hubo recuperación: mejoría evidente de la palidez cutáneo-mucosa, disminución gradual del íctero en piel y esclera, de las lesiones purpúricas y la hepatoesplenomegalia, así como de los valores hematológicos:

Hemoglobina a 120 g/L

Plaquetas a $200 \times 10^9/L$

Disminución del conteo de reticulocitos a 34×10^{-3}

Los leucocitos también disminuyeron a $18 \times 10^9/L$ con predominio de linfocitos (60 %)

Estudios inmunológicos: prueba de Coombs directa e indirecta fue negativa al igual que el anticuerpo antinuclear (Se mantuvieron negativas desde el inicio de la enfermedad)

Posteriormente se remite el caso al Instituto de Hematología del Hospital William Soler de Ciudad Habana, para concluir los exámenes inmunológicos y humorales, y de esta manera descartar la posibilidad de

alguna enfermedad subyacente, específicamente, el lupus eritematoso sistémico.

Los resultados fueron los siguientes:

- TGP: 13 U/L y TGO: 16 U/L (normales)
- Timol: 2.4 U (normal)
- Creatinina: 86 mmol/L (normal)
- FAS: 1.0 U.B (normal)
- Células LE I, II, III: negativas
- Factor reumatoideo: negativo
- Estudios inmunológicos:
 - ✓ Prueba de Coombs - Directa: negativo
 - ✓ Prueba de Coombs - Indirecta : negativo
 - ✓ Anticuerpo Antinuclear: negativo
 - ✓ Anticuerpo Antimitocondrial: negativo
 - ✓ Anticuerpo lúpico: negativo
 - ✓ Anticuerpo antimúsculo liso: positivo

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)
 - Electroforesis de proteínas: disminución marcada de las gammaglobulinas (6.2)
 - Proteínas totales: 70 g/L normal

Biopsia de médula ósea: Muestra pequeña con marcados artefactos pero en la misma se pueden observar las tres líneas hematopoyéticas con ligeros cambios megaloblásticos.

Medulograma evolutivo. Sin alteraciones importantes, (gran mejoría). Celularidad normal, con integridad de los sistemas megacariopoyético y granulopoyético y ligera hiperplasia del sistema eritropoyético.

DISCUSIÓN DEL CASO

Antes de iniciar la discusión diagnóstica, recordar que en 1951, Evans¹, describe en una serie de casos estudiados la asociación de AHAI y trombocitopenia inmune, definiendo el síndrome de Evans-Fisher.

Posteriormente Osby^{8,9} en 1956, planteó que del 50 al 55 % de los casos estudiados también podrían presentar neutropenia, concluyendo que no solamente los anticuerpos circulantes podrían estar dirigidos contra las plaquetas y los glóbulos rojos, sino también contra los leucocitos.

El diagnóstico de esta enfermedad se realiza por exclusión de otras enfermedades, puede desarrollarse de forma aislada o asociada a otros trastornos.¹⁰⁻¹⁴

Por todos los datos obtenidos por el interrogatorio, cuadro clínico, exámenes físicos y complementarios se planteó inicialmente como diagnóstico un síndrome de Evans-Fisher. Descartándose las siguientes entidades.¹⁰⁻¹⁵

- 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 el paciente estudiado.
- 2- Púrpura trombocitopénica inmunológica: Puede asociarse y se caracteriza por una trombocitopenia severa en sangre periférica, siendo la principal diferencia el Test de Coombs directo positivo en el Síndrome de Evans. Sin embargo, en algunos casos el test de Coombs directo puede ser negativo (hemólisis autoinmune).
- 3-.Coagulación Intravascular diseminada (CID): Trastorno adquirido, caracterizado por micro trombos vasculares responsables de la disfunción orgánica ,cuyas patologías subyacentes son las sepsis y causas obstétricas, pero esta afección se acompaña de hipofibrinogenemia y aumento de los productos de degradación del fibrinógeno (PDF).
- 4- Trombopenias autoinmunes, como se puede ver en:
 - a) Lupus eritematoso sistémico: para descartar el mismo se impone la realización de marcadores serológicos y de anticuerpos antinucleares de doble cadena de ADN.
 - b) Anemias hemolíticas en pacientes con metástasis: en estos dos últimos casos se impone la realización del examen de la médula ósea para descartar estos trastornos infiltrativos.

El diagnóstico de esta enfermedad fue corroborado con los estudios realizados con predominio marcado de inmunoglobulina G. Hasta el

momento no se ha podido llegar a una conclusión diagnóstica con relación al lupus eritematoso sistémico por la negatividad del anticuerpo antinuclear, a pesar de que el anticuerpo antimúsculo liso fue positivo pero esto no implica la exclusión diagnóstica de forma absoluta de esta enfermedad, ya que en la literatura revisada plantean que esta enfermedad puede presentarse al inicio pero además puede observarse en el transcurso o la evolución posterior del síndrome de Evans-Fisher.¹²⁻¹⁷

En el tratamiento se utiliza inicialmente el esteroide (prednisona) y las transfusiones de concentrado de eritrocitos con respuesta satisfactoria como reporta la literatura.^{18,19,20} Posteriormente se continuó disminuyendo la dosis hasta llegar a una dosis mínima de 2.5 mg diarios, suspendiendo el tratamiento a los 8 meses de evolución, teniendo resultados satisfactorios en los niveles de hemoglobina con normalización de este parámetro hematológico a 120 g/L y de las plaquetas a $200 \times 10^9/L$, leucocitos a $18 \times 10^9/L$ y disminución del conteo de reticulocitos a 34×10^{-3} e integridad de los sistemas megacariopoyético y granulopoyético e hiperplasia del eritropoyético al inicio de la enfermedad y en la evolución de la misma.

Por todo lo anteriormente expuesto, aunque la prueba de Coombs directa fue negativa, el cuadro clínico presente en este caso más las alteraciones encontradas desde el punto de vista hematológico, humoral e inmunológico, con la presencia de una médula ósea hiperplástica permitieron llegar a la conclusión diagnóstica del síndrome de Evans-Fisher.

CONSIDERACIONES FINALES

Se demostró el diagnóstico inicial planteado en este caso del síndrome de Evans-Fisher, teniendo en cuenta el cuadro clínico presente en el paciente dado por la palidez cutáneo-mucosa severa, la presencia de lesiones purpúricas (petequias y equimosis), hepatomegalia de 2 cm y esplenomegalia de 4 cm, íctero, orinas colúricas y adenopatías periféricas de pequeño a mediano tamaño.

Los resultados hematológicos, humorales e inmunológicos corroboraron el diagnóstico tales como anemia severa con cifras de Hb de 30 g/L, trombocitopenia severa de $10 \times 10^9/L$, reticulocitosis marcada de 200×10^{-3} , bilirrubina total aumentada (32.2 umol/l) a predominio de la indirecta (28.8 umol/l) con transaminasas normales y prueba de Coombs directa e indirecta negativas y alteraciones en el

coagulograma, específicamente del tiempo de sangramiento (prolongado), retractilidad del coágulo (irretráctil) y trombocitopenia severa asociado a una leucocitosis marcada de $52 \times 10^9/L$ a predominio de segmentados (89 %). El medulograma mostró una médula ósea hiperclular con hiperplasia marcada del sistema eritropoyético e integridad de los sistemas megacariopoyético y granulopoyético.

Desde el punto de vista inmunológico se demostró la presencia elevada de IgG e IgM con positividad del anticuerpo antimúsculo liso y negatividad del anticuerpo antinuclear por lo que no se pudo llegar a la conclusión diagnóstica de lupus eritematoso sistémico, no implicando esto la exclusión diagnóstica absoluta de esta enfermedad, ya que para algunos autores puede presentarse al inicio de la enfermedad pero en otras bibliografías consultadas puede aparecer en el transcurso y evolución.

La terapéutica empleada con esteroides fue satisfactoria con una respuesta clínica y hematológica que mostró una mejoría evidente tras una semana de evolución del tratamiento con recuperación de las cifras de Hb (120 g/L), las plaquetas a $200 \times 10^9/L$ y el conteo de reticulocitos que disminuyó a 34×10^{-3} al igual que el conteo de leucocitos que descendió a $18 \times 10^9/L$.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Evans R S, Takahashi K, Duane R T, Payne R, Liu C K. Primary thrombocytopenic púrpura and acquired hemolytic anemia: evidence for a common etiology. *AMA archives of internal medicine* [Internet].1951 [citado 02 abril 2015]; 87(1): 48-65. Disponible en: <http://scholar.google.com/cu/>
2. Pui C H, Williams J, Wang W. Evans syndrome in childhood. *The Journal of pediatrics* [Internet].1980 [citado 2 abr 2015]; 97(5): 754-758. Disponible en: <http://scholar.google.com/cu/>
3. Savaşan S, Warriier I, Ravindranath Y. The spectrum of Evans' syndrome. *Archives of disease in childhood* [Internet]. 1997 [citado 2 abr 2015]; 77(3): 245-248. Disponible en: <http://scholar.google.com/cu/>
4. Norton A, Roberts I. Management of Evans syndrome. *British journal of haematology* [Internet]. 2006 [citado 2 abr 2015]; 132(2): 125-137. Disponible en: <http://scholar.google.com/cu/>
5. Gernsheimer T. Epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura. *European Journal of Haematology*

- [Internet]. 2008 [citado 02 abril 2015]; 80(s69): 3-8. Disponible en: <http://scholar.google.com.cu/>
6. Begoña E O, García Salazar J C de. Síndrome de Fisher-Evans. Rev de med Int Hematol [Internet]. 2012 [citado 2 abril 2015]. Disponible En: <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/3958/1/Sin-drome-de-Fisher-Evans-Revision.html>
 7. Urban C, Lackner H, Sovinz P, Benesch M, Schwinger W, Dornbusch H J, Moser A. Successful unrelated cord blood transplantation in a 7-year-old boy with Evans syndrome refractory to immunosuppression and double autologous stem cell transplantation. European journal of haematology [Internet]. 2006 [citado 2 abril 2015]; 76(6): 526-530. Disponible en: <http://scholar.google.com.cu/>
 8. Osby W S. Study of the autoimmune hemolytic anemias. 3ra ed. New York; 1993.
 9. Pérez Roja J J, Silva Abreu D De AJ. Reporte de caso. Síndrome de Evans Fisher. Acta científica estudiantil. Universidad central de Venezuela [Internet]. 2011 [citado 2 abril 2015]; 8(3):83-85. Disponible en: <http://scholar.google.com.cu/>
 10. Segel GB. Anemia hemolítica. En: Kliegman R M, Nelson. Tratado de pediatría. 18 va ed. Barcelona: Elsevier; 2009.p.2082-4.
 11. Scott JP, Montgomery RR. Púrpura trombocitopénica idiopática. En: Kliegman R M, Nelson. Tratado de pediatría. 18 va ed. Barcelona: Elsevier; 2009.p.2082-4.
 12. Bobadilla Montes Oca PV, Nájera Castillo MF. Reporte de caso. Fisher Evans y Lupus eritematoso sistémico. Archivos de investigación materna infantil. Bolivia [Internet]. 2011 [citado 2 abril 2015]; 3 (2): 93-97. Disponible en: <http://scholar.google.com.cu/>
 13. Correa González L C. Desenmascarando el síndrome de Fisher Evans. Programa educativo: Simposium anemias hemolíticas. Rev Hem [Internet]. 2010 Mar [citado 2 abr. 2015]; 11(Supl 1): 46-7. Disponible en: <http://scholar.google.com.cu/>
 14. Ahmedulkabir J. Evans síndrome. J medicine [Internet]. 2010 [citado 2 abril 2015]; 11: 78-82. Disponible en: <http://scholar.google.com.cu/>
 15. Romero-González A, Gil-Agramonte M, Ortiz-Labrada A, Tamayo-Rodríguez M, Álvarez Vladimir F, Suárez-Castillo J C, et al. Síndrome de Evans Fisher asociado con esclerodermia. Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2014 [citado 2 abril 2015]; 30(1): 81-88. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000100011&lng=es

16. Oh H J, Yun M J, Lee S T, Lee S J, Oh S Y, Sohn I. Evans syndrome following long-standing Hashimoto's thyroiditis and successful treatment with rituximab. The Korean journal of hematology [Internet]. 2011[citado 2 abr 2015]; 46 (4): 279-282. Disponible en: <http://scholar.google.com.cu/>
17. Hunzelmann N. Systemic scleroderma. Ann Rheum [Internet]. 2013 [citado 2015 Abr. 02]; 64(4):299-312. Disponible en: <http://scholar.google.com.cu/>
18. Kashif M, Qureshi A, Adil S N, Khurshid M. Successful use of rituximab in Evans syndrome and refractory immune thrombocytopenic purpura. Journal of the Pakistan Medical Association [Internet]. 2010 [citado 2 abr 2015]; 60(1): 64-5 Disponible en: <http://scholar.google.com.cu/>
19. Seung woo B, Myung won L, Hae won R, Kyu seop L, IK Chan S, Hyo Jin L, et al. Clinical features and outcomes of autoimmune haemolytic anaemia: a retrospective analysis of 32 cases. Korean J Hematol [Internet]. 2011[citado 2 abril 2015]; 46(2):111-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>
20. Larquin Comet J I, Risco Almenares G M, Alarcón Martínez Y, Álvarez Hidalgo R. Síndrome de Evans: Reporte de un caso. AMC [Internet]. 2008[citado 2 abril 2015]; 12(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552008000100014&lng=es

Recibido: 10 de marzo de 2015

Aprobado: 8 de abril de 2015

Dra. Alina Rosa Pardo Durand. Hospital Pediátrico Docente "Pedro Agustín Pérez". Guantánamo. Cuba. **Email:** alinar@infosol.gtm.sld.cu