

Síndrome de Evans: desafío diagnóstico y terapéutico en una paciente crítica

Evans syndrome:
diagnostic and therapeutic challenge in a critical patient

Aizpurua MF¹, Casali C¹, Cicco J¹, Mahuad C¹,
Vicente A¹, Zerga M¹, Garate GM¹

1-Hospital Alemán de Buenos Aires

maizpurua@hospitalaleman.com

Fecha de recepción: 27/10/2014
Fecha de aprobación: 12/11/2014



ATENEO
ANATOMOCLÍNICO

HEMATOLOGÍA: 60-65
Volumen 19 n° 1
Enero-Abril 2015

Resumen

El síndrome de Evans es una entidad infrecuente en la práctica diaria, que puede ser tanto idiopático como secundario a otra patología subyacente.

Se describe el caso de una paciente de sexo femenino de 72 años de edad que consultó por disnea clase funcional IV requiriendo rápidamente atención en el área de cuidados críticos del hospital.

Presentaba anemia hemolítica autoinmune al momento del ingreso hospitalario, agregando posteriormente plaquetopenia.

Se arribó finalmente al diagnóstico de linfoma T periférico a través de la punción de médula ósea y citometría de flujo.

Se discute el algoritmo diagnóstico realizado y el tratamiento instaurado, teniendo en cuenta las dificultades que representó el estado crítico de la paciente.

Palabras clave: anemia hemolítica autoinmune
púrpura trombocitopenica inmune
síndrome de Evans
linfoma no Hodgkin

Abstract

Evans syndrome is an uncommon condition in daily practice, which can be both idiopathic and secondary to another underlying pathology.

The case of a female patient of 72 years who complained of dyspnea functional class IV requiring attention quickly in the critical care area of the hospital is described.

She had autoimmune hemolytic anemia at the time of hospital admission, later adding immune thrombocytopenia.

We finally arrived at the diagnosis of peripheral T-cell lymphoma through bone marrow aspiration and flow cytometry.

Diagnosis algorithm performed and established treatment is discussed, taking into account the constraints represented the critical state of the patient.

Keywords: autoimmune hemolytic anemia
immune thrombocytopenia
Evans syndrome
non Hodgkin lymphoma

Introducción

El síndrome de Evans, caracterizado por la aparición simultánea o secuencial de anemia hemolítica autoinmune (AHAI) y púrpura trombocitopenica inmune (PTI) y/o neutropenia inmune, es una entidad infrecuente en la práctica diaria que puede presentarse tanto en niños como en adultos. Requiere el estudio del paciente para determinar si se trata de un evento idiopático o secundario, ya que esto modificaría las estrategias terapéuticas y el pronóstico de los pacientes.

Sin embargo, las características y pronóstico de los pacientes adultos con síndrome de Evans no son bien conocidas debido a la escasa bibliografía disponible, y, aún más, el tratamiento de esta entidad se basa fundamentalmente en la extrapolación de los tratamientos de elección en la AHAI y la PTI.

Presentamos el caso de una anciana que consultó por síntomas atribuibles a la anemia, y que por tratarse de una paciente crítica representó un desafío para el equipo tratante para arribar al diagnóstico etiológico y ofrecerle la que consideramos la mejor estrategia terapéutica.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 72 años de edad, independiente previamente para las actividades de la vida diaria, que fue traída al servicio de Emergencias por presentar disnea progresiva de una semana de evolución que alcanzó clase funcional IV. Al examen físico paciente obesa, presentó palidez cutáneo mucosa, sin signos de insuficiencia cardíaca, no se palpaban adenopatías periféricas ni visceromegalias. Tacto rectal sin sangrado.

Como antecedente patológico de relevancia se destacaba que nueve meses previos a esta internación había consultado por adenopatías supraclaviculares izquierdas a su médico de cabecera. Se había realizado en aquel momento laboratorio presentando hemograma, hepatograma, proteinograma y LDH normales. Tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis con múltiples estructuras ganglionares en hueso supraclavicular izquierdo, la mayor de 1,3 cm; además estructuras ganglionares pequeñas en ambas regiones submaxilares, hueso supraclavicular derecho, retropectorales y axilares bilaterales, e inguinales bilaterales. En riñón izquierdo imagen focal hipodensa con realce con contraste endovenoso de 0,9 cm. Se perdió seguimiento.

Requirió en Emergencias intubación orotraqueal y asistencia respiratoria mecánica por insuficiencia respiratoria e infusión de drogas vasoactivas.

En el laboratorio presentó hematocrito 9.5 %, Hb 2.8 g/dl, VCM 100 fL, GB 6890/mm³ (84% neutrófilos, 7% linfocitos, 8% monocitos), plaquetas 148.000/mm³, recuento de reticulocitos 33.000/mm³ (4.2%), índice reticulocitario corregido por hematocrito 0.4, LDH 608 UI/L (VN 117 – 250 UI/L), urea 252 mg/dl, creatinina 2.89 mg/dl, bilirrubina total 5.46 mg/dl, bilirrubina directa 3.77 mg/dl, GOT 62 UI/L, GPT 33 UI/L, FAL 85 UI/L, pH 7.18, pCO₂ 22 mmHg, bicarbonato 8.7 mmol/L, potasio 8., haptoglobina <34 mg/dl.

En el frotis de sangre periférica se halló anisocitosis, anisocromía, policromatofilia, hipocromía, algunas target cells y dacriocitos, sin esquistocitos.

Se realizó estudio inmunohematológico que informó prueba de Coombs directa ++++ por anticuerpos calientes. Prueba de Coombs indirecta +.

Inició transfusión de glóbulos rojos pese a no contarse con unidades compatibles y esteroides en dosis equivalentes a 2 mg/kg de meprednisona por día.

Se internó en Unidad de Terapia Intensiva donde requirió hemodiálisis por acidosis metabólica e hiperkalemia refractarias al tratamiento. Dada la situación de riesgo vital recibió inmunoglobulina humana 1000 mg/kg/d durante dos días.

A las 48 horas del ingreso hospitalario evolucionó con plaquetopenia alcanzando valores de 26.000/mm³.

Se realizó punción aspiración de médula ósea esternal donde se evidenció celularidad conservada, relación mielo eritroide aumentada. Serie granulocitopoyética en todos sus estadios madurativos. Serie eritroide con leves cambios displásicos: células multinucleadas y asincronismo núcleo citoplasmático. Megacariocitos presentes. Linfocitos que representaban el 15% de la celularidad total.

La citometría de flujo de médula ósea informó la presencia de células pequeñas CD45++, mCD3 (-), cyCD3+, TCRaB (-), TCRgd (-), CD5++, CD2++, CD7++, CD8 (-), CD10 (-), CD30 (-), CD28++, HLA-DR++, CD38++, CD11b (-), CD11c (-), CD56 (-), CD16 (-), CD94(-), ganzyma (-), perforina (-). Fenotipo asociable a linfoma T periférico no citotóxico.

La paciente evolucionó sin requerimiento de diálisis ni vasoactivos y se extubó satisfactoriamente requi-

riendo ventilación no invasiva de manera intermitente.

Se realizó tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis donde se informó estructuras ganglionares mediastinales en el límite máximo normal; adenomegalias axilares bilaterales de 3.8 y 4.6 cm; adenomegalia de 1,2 cm intercavaoortica y de 1,1cm paraaortica izquierda. Múltiples estructuras ganglionares inguinales bilaterales, algunos sin evidencia de hilio graso. Esplenomegalia de 18cm. En el riñón

izquierdo imagen focal hipodensa de 0,9 cm.

Inició quimioterapia con esquema CHOP 14 y se mantuvo tratamiento con meprednisona 1 mg/kg y ácido fólico.

Al momento de la presentación de este caso la paciente se encuentra a 8 meses de haber finalizado el tratamiento quimioterapico, asintomática, con hemograma normal sin tratamiento con esteroides y en remisión completa.

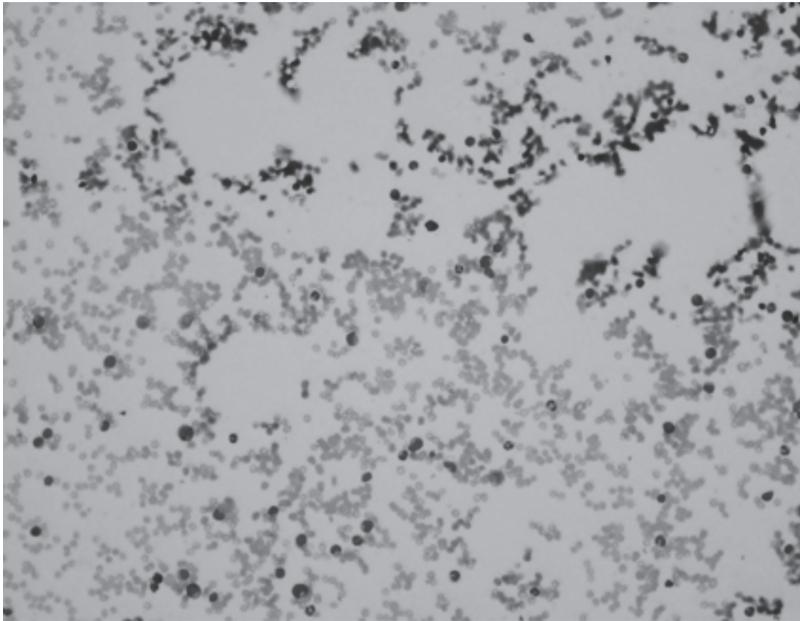


Figura 1:

Medulograma 10x.

May Grunwald – Giemsa.

Hematopoyesis normoblástica

trilineal con celularidad

conservada. Recuento mononu-

clear 15%.

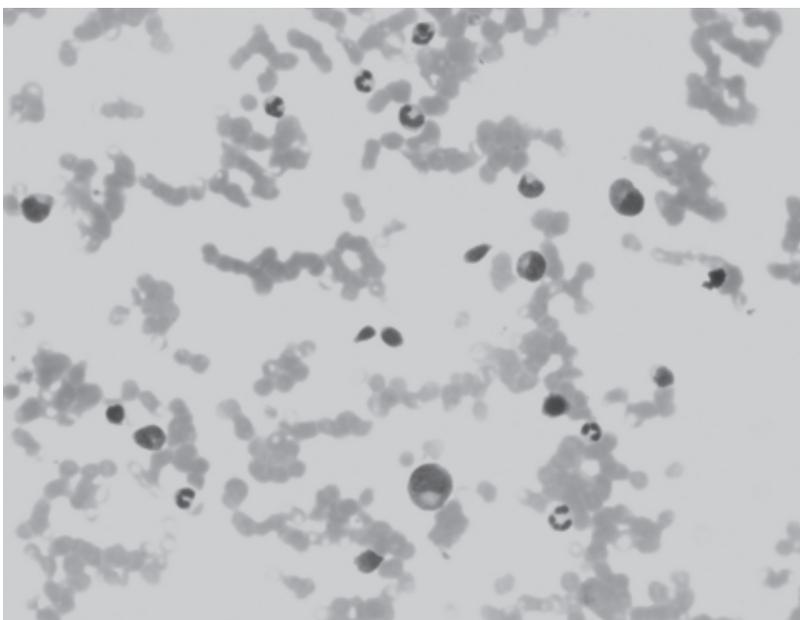


Figura 2:

Medulograma 40x.

May Grunwald – Giemsa.

Detalle de morfología celular

normoblástica. Ausencia de

hiperplasia eritrocitaria.

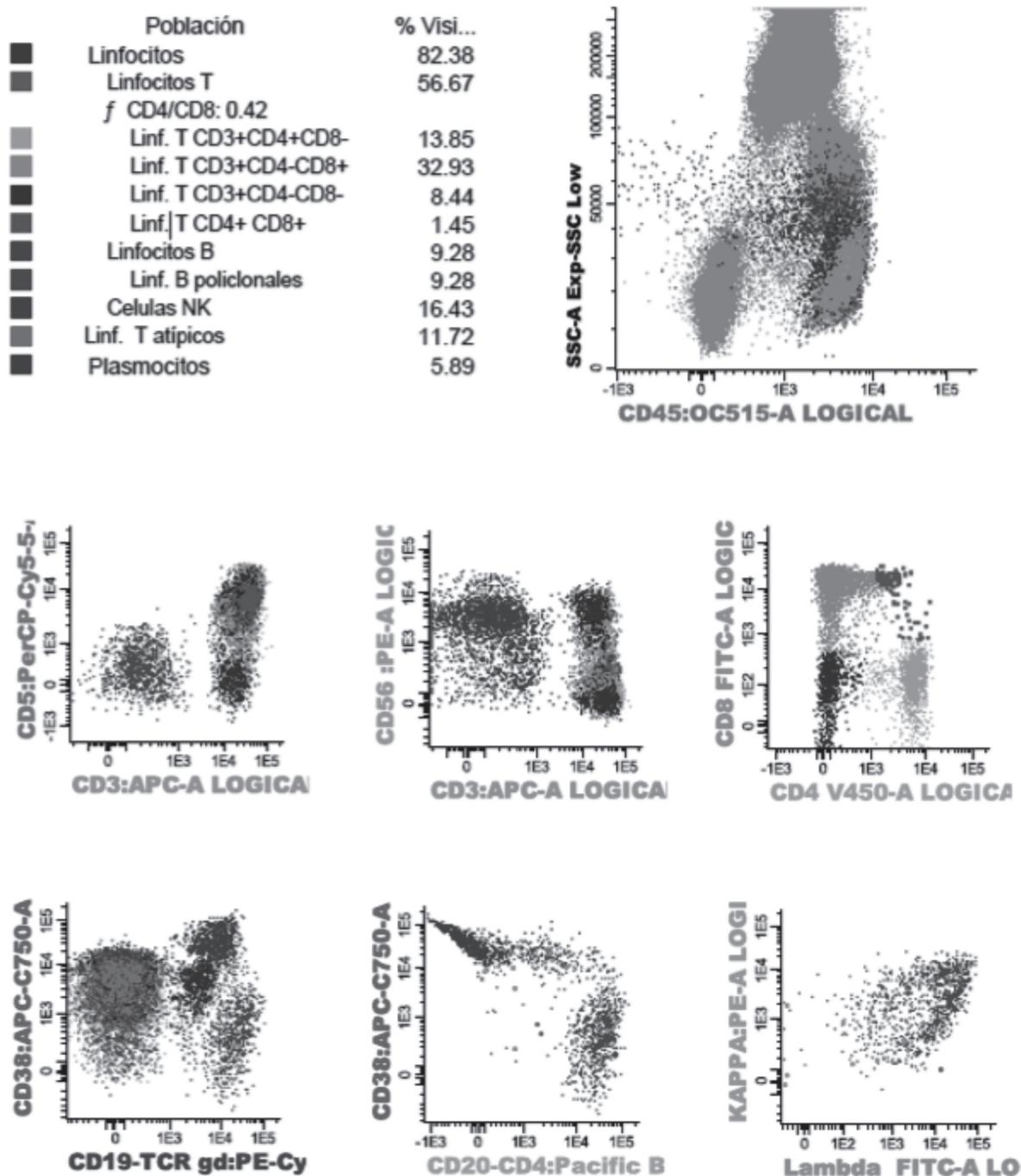


Figura 3: Citometría de flujo de médula ósea.

Discusión

Inicialmente se comenzó el estudio y tratamiento de esta paciente utilizando como eje principal la anemia hemolítica autoinmune, debido a la presencia de anemia macrocítica, con hiperbilirrubinemia, elevación de LDH y prueba de Coombs++++. Tiempo

más tarde recibiríamos el resultado de la haptoglobina con niveles inferiores a 34 mg/dl que confirmaría nuestro diagnóstico inicial¹. Sin embargo, se trataba de una anemia arregenerativa². Se inició el tratamiento de elección de primera línea

para la anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes con esteroides.³⁻⁴

Dada la situación de riesgo vital (insuficiencia respiratoria, shock, requerimiento de hemodiálisis) la paciente que presentamos recibió transfusión de glóbulos rojos pese a no contarse con unidades compatibles e infusión de inmunoglobulinas⁵. No tenía historia de transfusiones previas ni embarazos.

Encontramos en la literatura una serie de 53 pacientes que en el contexto de anemia hemolítica autoinmune recibieron unidades de glóbulos rojos no compatibles sin incrementar significativamente la hemólisis ni generar aloinmunización⁶. Nuestra paciente alcanzó niveles máximos de bilirrubina total de 10 mg/dl y LDH 1000 UI/L luego de recibir transfusiones, sin presentar reacciones transfusionales severas.

Con respecto a la infusión de inmunoglobulina humana la evidencia reportada es muy escasa, en una serie de 73 pacientes con anemia hemolítica autoinmune que la recibieron se describió una tasa de respuesta cercana al 30%, encontrándose como variables más fuertemente asociadas a esta respuesta la presencia de hepatomegalia y niveles de hemoglobina inferiores a 6 mg/dl como los que presentamos en este caso⁷. Sin embargo, nuestra paciente no demostró una mejoría significativa luego de la infusión.

Al agregar plaquetopenia a las 48 horas del ingreso hospitalario se llegó al diagnóstico de síndrome de Evans. Se sabe que se trata de una entidad infrecuente, debido a que se presenta entre el 0.8% y 3.7% de los pacientes con púrpura trombocitopenica inmune o anemia hemolítica autoinmune al inicio.⁸

Con el objetivo de determinar si se trataba de un síndrome de Evans idiopático o secundario se solicitaron serologías virales y autoanticuerpos para estudio de enfermedades del colágeno que fueron negativos. Sin embargo, el examen complementario que consideramos de mayor relevancia para el estudio de la causa del síndrome de Evans fue la punción de médula ósea, debido a que nuestra paciente se presentó con anemia hemolítica autoinmune arregenerativa (índice reticulocitario corregido por hematocrito 0.4). La biopsia medular no fue posible de realizar debido a dificultades técnicas, la situación clínica de la paciente y el tratamiento de soporte que requería en ese momento.

Se describe en la literatura que aproximadamente

el 50% de los síndromes de Evans son idiopáticos. Dentro de los secundarios, el 41% corresponde a enfermedades autoinmunes (siendo el lupus eritematoso sistémico el más frecuente), el 17% a inmunodeficiencias (más frecuente la inmunodeficiencia común variable) y linfomas donde se describen tanto linfomas no Hodgkin de estirpe B, leucemias linfáticas crónicas y linfomas T. El linfoma no Hodgkin es la causa más frecuente de síndrome de Evans en pacientes mayores a 50 años. En la categoría misceláneas que completan la serie se incluyen leucemia mieloide crónica, gammapatía monoclonal de significado incierto, hepatitis C y desórdenes linfoproliferativos inclasificables⁸.

La citometría de flujo en este caso fue de máxima importancia, dado que nos permitió arribar al diagnóstico etiológico del síndrome de Evans, linfoma T periférico⁹.

Un estudio evidenció que la asociación entre linfoma no Hodgkin estirpe T y anemia hemolítica autoinmune no resultó significativa desde el punto de vista estadístico, con un OR 2.08 (95% IC 0.24-17.7). Sin embargo, esta asociación sí fue estadísticamente significativa para los linfomas no Hodgkin B, con un OR 2.62 (95% IC 1.25-5.52)¹⁰.

El pronóstico de estos pacientes no está claro, hallándose escasos reportes de casos con resultados muy disímiles¹¹⁻¹². Cuando se tomaron en cuenta todos los pacientes con síndrome de Evans se observó que el 21% de los mayores de 60 años presentó complicaciones cardiovasculares incluyendo infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Se alcanzó remisión en el 32% de los pacientes, y la mortalidad a casi 5 años fue del 24%. Ninguna de esas muertes fue causada por hemorragia⁷.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés

Bibliografía

1. Marchand A, Galen RS, Van Lente F. The predictive value of serum haptoglobin in hemolytic disease. *JAMA*. 1980;243(19):1909.
2. Liesveld JL, Rowe JM, Lichtman MA. Variability of the erythropoietic response in autoimmune hemolytic anemia: analysis of 109 cases. *Blood*. 1987;69(3):820.

3. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. Lechner K, Jäger U. *Blood*. 2010 Sep 16;116(11):1831-8. doi: 10.1182/blood - 2010-03-259325
4. Norton A, Roberts I. Management of Evans syndrome. *Br J Haematol*. 2006;132(2):125.
5. A physician's guide to transfusion in autoimmune haemolytic anaemia. Petz LD. *Br J Haematol*. 2004;124(6):712.
6. Salama A, Berghöfer H, Mueller-Eckhardt C. Red blood cell transfusion in warm-type autoimmune haemolytic anaemia. *Lancet*. 1992;340(8834-8835):1515.
7. Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients. *Am J Hematol*. 1993;44(4):237.
8. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L, Emilia G, Zaja F, Ruggeri M, Andrès E, Bierling P, Godeau B, Rodeghiero F. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood*, 2009 Oct 8;114(15):3167-72. doi: 10.1182/blood-2009-04-215368
9. Hauswirth AW, Skrabs C, Schützinger C, Raderer M, Chott A, Valent P, Lechner K, Jäger U. Autoimmune thrombocytopenia in non-Hodgkin's lymphomas. *Haematologica*. 2008 Mar;93(3):447-50. doi: 10.3324/haematol.11934.
10. Ekström Smedby K, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martínez-Maza O, Turner J, Hjalgrim H, Vineis P, Seniori Costantini A, Bracci PM, Holly EA, Willett E, Spinelli JJ, La Vecchia C, Zheng T, Becker N, De Sanjosé S, Chiu BC, Dal Maso L, Cocco P, Maynadié M, Foretova L, Staines A, Brennan P, Davis S, Severson R, Cerhan JR, Breen EC, Birman B, Grulich AE, Cozen W. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood* 2008 Apr 15;111(8):4029-38. doi: 10.1182/blood-2007-10-119974.
11. Motta G, Vianello F, Menin C, De Nicolo A, Agata S, Altavilla G, Pietrogrande F, Girolami A. Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma presenting with immune-mediated thrombocytopenia and hemolytic anemia (Evans' syndrome). *Am J Hematol*. 2002 Apr;69(4):272-6.
12. Sekiguchi Y, Shimada A, Imai H, Wakabayashi M, Sugimoto K, Nakamura N, Sawada T, Komatsu N, Noguchi M. CD56+ angioimmunoblastic T-cell lymphoma with Evans syndrome: a case report and review of the literature. *J Clin Exp Hematop*. 2013;53(1):37-47.