

Síndrome de Fisher-Evans o de Evans

Cimá-Castañeda MA¹, Ayala-López PM¹, Lara-Palacios MI¹, Ablitt-Luengas SM³, Jiménez-Báez MV²

Resumen

El síndrome de Fisher-Evans es la manifestación de una anemia hemolítica inmunitaria que puede ser simultánea o subsecuente a trombocitopenia inmunitaria; en ocasiones puede acompañarse de neutropenia inmunitaria. Se estima que de 0.8 a 4% de los pacientes con trombocitopenia inmunitaria o anemia hemolítica inmunitaria padecen este síndrome. Las enfermedades autoinmunitarias tienen asociación entre el síndrome y las infecciones virales. Comunicamos el caso de un paciente de 58 años de edad con sospecha diagnóstica de aplasia medular, de tres semanas de evolución con un cuadro viral. El perfil del virus Epstein-Barr concluyó mononucleosis aguda. La hemólisis por volumen globular medio positivo con bilirrubina indirecta de 2.1 g/dL, reacciones febriles con panaglutinación secundario a púrpura trombocitopénica inmunitaria, prueba de Coombs directa positiva y HDL elevado. Se estableció el diagnóstico de síndrome de Fisher-Evans. Al aspirado medular se observaron megacariocitos presentes y discretamente disminuidos, inmadurez morfológica, polisegmentación de neutrófilos y gigantismo celular. En la actualidad no existen reportes de la prevalencia de este síndrome en México.

PALABRAS CLAVE: anemia hemolítica inmunitaria, trombocitopenia inmunitaria, síndrome de Fisher-Evans, virus Epstein-Barr.

Rev Hematol Mex. 2016 Apr;17(2):144-149.

Fisher-Evans or Evans syndrome.

Cimá-Castañeda MA¹, Ayala-López PM¹, Lara-Palacios MI¹, Ablitt-Luengas SM³, Jiménez-Báez MV²

Abstract

Fisher-Evans syndrome is the manifestation of an immune hemolytic anemia that may be simultaneous or subsequent to an immune thrombocytopenia sometimes attached with immune neutropenia. It has been estimated that between 0.8 to 4% of patients with immune thrombocytopenia or immune hemolytic anemia presents this syndrome. Autoimmune diseases have been associated with virus infections. We report the case of a 58-year-old male with a suspected aplastic anemia diagnosed with an evolution of three weeks with a viral clinical manifestations. Epstein-Barr virus profile concluded with an acute mononucleosis. VGM hemolysis positive with indirect bilirubin of 2.1

¹ Ciclos Clínicos.

² Coordinación de Investigación en Salud. Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Quintana Roo, División de Ciencias de la Salud, Universidad de Quintana Roo, México.

³ Hematóloga, Hospital Galenia, Cancún, Quintana Roo, México.

Recibido: noviembre 2015

Aceptado: febrero 2016

Correspondencia

Dra. María de los Ángeles Cimá Castañeda
angiecima14@icloud.com

Este artículo debe citarse como

Cimá-Castañeda MA, Ayala-López PM, Lara-Palacios MI, Ablitt-Luengas SM, Jiménez-Báez MV. Síndrome de Fisher-Evans o de Evans. Rev Hematol Mex. 2016 abril;17(2):144-149.

g/dL, febrile reactions with secondary pan-agglutination to immune thrombocytopenic purple, direct Coombs positive, high HDL. Evans syndrome diagnosis was established. Bone marrow aspiration; discreetly decrease megakaryocytes present, morphologically show immature, polysegmentation of neutrophils and cell gigantism. Currently there are no reports of the prevalence of this syndrome in Mexico.

KEYWORDS: immune hemolytic anemia; immune thrombocytopenia; Fisher-Evans syndrome; Epstein-Barr virus

ANTECEDENTES

El síndrome de Fisher-Evans o de Evans es la manifestación de una anemia hemolítica inmunitaria que puede ser simultánea o subsecuente a trombocitopenia inmunitaria y en ocasiones puede acompañarse de neutropenia inmunitaria.¹ Este síndrome se describió por primera vez en 1951 por Robert Evans y colaboradores; tiene como característica un curso con exacerbaciones y remisiones frecuentes y de evolución crónica.² Los primeros casos descritos del síndrome fueron en niños; de un total de 164 casos de trombocitopenia inmunitaria y 15 casos de anemia hemolítica inmunitaria, se reportaron siete casos de síndrome de Fisher-Evans.³ Debido a que su diagnóstico no es común, en la actualidad no hay cifras exactas acerca de su prevalencia en todo el mundo; se estima que de 0.8 a 4% de los pacientes con trombocitopenia inmunitaria o anemia hemolítica inmunitaria padecen este síndrome.⁴ 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.^{2,4}

Se sabe que es un trastorno de mecanismo inmunológico, de fisiopatología desconocida.⁴ En los informes científicos actuales se ha encontrado que es común que este síndrome reporte disminución en el porcentaje de células T4 (t-colaboradoras), aumento del porcentaje de células T8 (t-supresoras) y aumento en la producción de IL-10 e INF-gamma, lo que podría sugerir reacción de autorreactividad con la siguiente producción de anticuerpos por las células B.² Todavía no hay certeza de estos mecanismos en otras afecciones autoinmunitarias, pero se ha encontrado que existe asociación entre el síndrome y las infecciones virales.³

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 58 años de edad, originario de Belice, con antecedentes de madre finada por probable demencia, secundaria a déficit de vitamina B₁₂, ex tabáquico, ex alcohólico desde hace siete años, con diagnóstico de diabetes mellitus hace tres años, tratado con hipoglucemiantes orales y ocasionalmente con insulina. Fue enviado al servicio de Hematología el 18 de febrero de 2016 con sospecha diagnóstica de aplasia medular por pancitopenia. Tuvo evolución de tres semanas, con cuadro febril, mal estado general, cefalea, mialgias y artralgias; sin diarrea, vómitos o dolor abdominal.

La biometría hemática reportó: hemoglobina (Hgb) de 10 g/dL, leucocitos de 2,000 a 3,000/mm³, plaquetopenia menor a 30,000/mm³; se le trató con esteroides. A la exploración física se encontró asintomático, consciente, tranquilo, con actitud libre escogida, sin facies características, las mucosas y la piel con palidez ligera, signos vitales estables, frecuencia cardiaca de 86 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 14 respiraciones por minuto, temperatura de 36.4°C; la orofaringe sin alteraciones, el cuello sin adenopatías, sistema cardiopulmonar sin alteraciones, abdomen blando, globoso a expensas de panículo adiposo, sin visceromegalias y las extremidades con equimosis discretas.

El reporte de los resultados de laboratorio del día 18 de febrero del mismo año fueron: citometría hemática, hemoglobina de 12.7 g/dL, volumen globular medio de 100.3 fl, leucocitos de 6,300/mm³ con neutrofilia de 87% (a expensas del tratamiento con esteroides). Tiempos de coagulación normales, anticuerpos vs dengue negativo, anti-chikungunya negativo y electrolitos normales. Se consideró que el paciente tuvo leucopenia en algún momento por la existencia de un cuadro viral; en estos estudios se demostró la recuperación de la leucopenia, excepto plaquetas; el diagnóstico presuntivo fue trombocitopenia inmunitaria secundaria al proceso infeccioso y se descartó aplasia medular.

El 19 de febrero de este año tuvo incremento de Hgb 12.9 g/dL, glucosa 131 mg/dL, volumen globular medio sin modificaciones, plaquetas 47,000/mm³, leucocitos 5,100/mm³ con diferencial adecuado y velocidad de sedimentación globular elevada; probable hemólisis por volumen globular medio positivo con bilirrubina indirecta de 2.1 g/dL, gamma glutamiltransferasa transaminasa glutámico oxalacética, trasaminasa glutámico pirúvica elevadas por probable proceso viral, reacciones febriles con panaglutinación secundaria a púrpura trombocitopénica inmunitaria, prueba de Coombs negativa (debido al tratamiento con

esteroides). Se diagnosticó probable síndrome de Fisher-Evans, por lo que se suspendió la administración de esteroides.

Los resultados del 20 de febrero reportaron: Hgb de 12.1 g/dL, volumen globular medio sin modificaciones, leucocitos de 6,000/mm³ con diferencial normal, plaquetas de 38,000/mm³, prueba de Coombs directa positiva, HDL elevado, bilirrubina indirecta de 2 g/dL, transaminasas elevadas, glucosa de 118 mg/dL. Se estableció el diagnóstico de síndrome de Fisher-Evans y se inició la administración de prednisona vía oral, a dosis de 1 mg/kg/día, durante 4 a 8 semanas, con esquema decreciente a partir de la cuarta semana a 5 mg cada tres días, hasta suspender el fármaco. Al segundo día del tratamiento se incrementaron las plaquetas a 48,000/mm³ pero descendieron de nuevo a 38,000/mm³, por lo que se agregaron agonistas de trombopoyetina (Nplate), a dosis de 250 mg, vía subcutánea, cada semana durante cuatro semanas.

El 23 de febrero de 2016 se reportaron anticuerpos bloqueadores de factor intrínseco en suero negativo, autoanticuerpo de células parietales en suero negativo (menor de 1:40), por lo que se descartó anemia perniciosa. Al paciente se le prescribió vitamina B₁₂ 1,445 pg/mL (previa administración de vitamina B₁₂), ácido fólico 11.7 ng/mL, anticuerpo citomegalovirus IgG e IgM en suero no reactivo. Perfil del virus Epstein-Barr con método inmunoenzimático: anticuerpo antígeno temprano no reactivo, anticuerpo IgG reactivo, anticuerpo IgM cápside reactivo, anticuerpo IgG antígeno nuclear reactivo, por lo que se concluyó el diagnóstico de mononucleosis infecciosa aguda.

El aspirado medular del 22 de febrero reportó: médula ósea normocelular, megacariocitos discretamente disminuidos + y morfológicamente con inmadurez; serie roja: glóbulos rojos in-

maduros (Figura 1). Serie blanca granulocitaria predominante, con maduración megaloblástica, bandas gigantes, polisegmentación de neutrófilos, gigantismo celular (Figura 2). Serie blanca linfocitaria: linfocitos cuantitativamente normales, algunos cualitativamente con vacuolas en el citoplasma, cromatina abierta, algunos núcleos desnudos con “desgarro” del citoplasma; el resto de la serie linfocitaria se encontró normal.

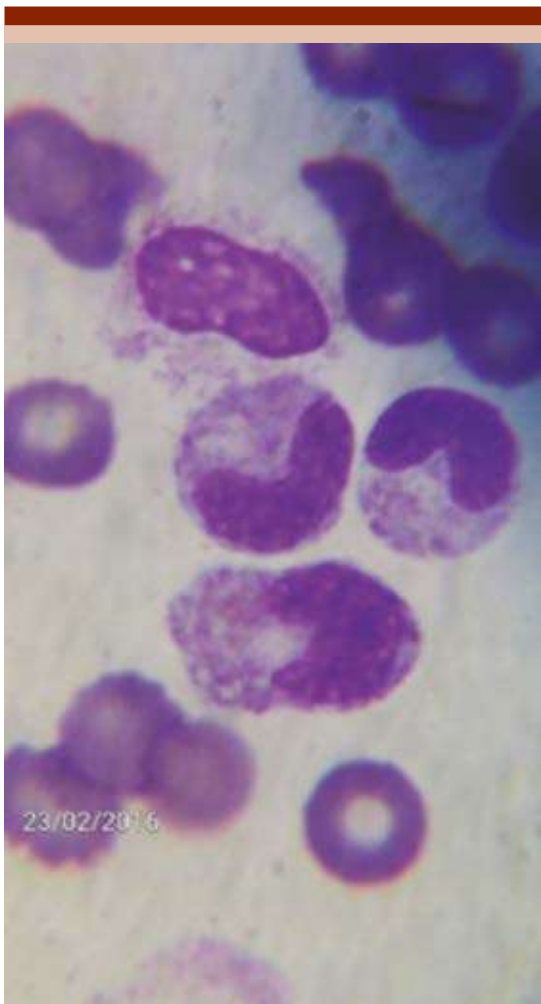


Figura 1. Glóbulos rojos policromatófilos.

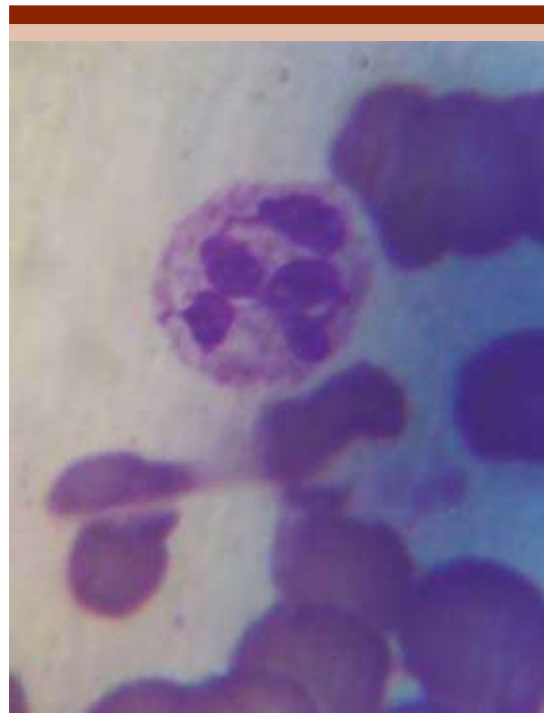


Figura 2. Aspirado medular que muestra polisegmentación de neutrófilos y gigantismo celular.

DISCUSIÓN

La existencia simultánea o subsecuente de anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia inmunitaria y prueba de antiglobulina directa positiva, en ausencia de una causa conocida, resulta en el desarrollo de una alteración autoinmunitaria poco frecuente conocida como síndrome de Evans.⁵ En la infancia tiene un curso benigno, en comparación con los adultos, en los que cursa con exacerbaciones, remisiones de carácter crónico y de difícil control.⁶ En la actualidad no existen cifras exactas acerca de su prevalencia, pero se han registrado reportes de casos en los que se describen las manifestaciones clínicas.² Aunque no está especificada la asociación del síndrome con infecciones virales, puede relacionarse con una infección viral previa.^{3,7}

La mononucleosis infecciosa está asociada con el virus de Epstein-Barr^{7,8} y consiste en fiebre, linfadenopatía cervical y faringitis acompañada de linfocitos atípicos en la sangre periférica; a pesar de que las complicaciones se manifiestan con poca frecuencia (1% de los pacientes),⁷ de 25 a 50% son hematológicas, como: anemia hemolítica, trombocitopenia, anemia aplásica, trombocitopenia trombótica y síndrome urémico hemolítico.⁸

Las manifestaciones clínicas incluyen datos de anemia hemolítica inmunitaria y trombocitopenia inmunitaria: palidez, letargo, ictericia, insuficiencia cardíaca (en casos severos), petequias, hematomas y sangrados mucocutáneos, entre otros.^{2,3} También pueden reportarse linfadenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia.² En el laboratorio puede encontrarse policromasia, esferocitos, reticulocitosis, hiperbilirrubinemia no conjugada y descenso de las haptoglobulinas y prueba de antiglobulina directa positiva.^{3,9} En el aspirado de la médula ósea puede haber megacariocitos o eritroblastos aumentados.⁹ En el caso de nuestro caso, las enfermedades aparecieron de manera simultánea con evolución subaguda y manifestaciones clínicas leves: palidez, equimosis discreta y malestar general, en concordancia con los datos de laboratorio.

El tratamiento de primera línea es con corticosteroides; prednisona a dosis de 1-2 mg/kg/día o metilprednisolona, a dosis de 30 mg/kg/día, durante tres días, y luego 20 mg/kg/día, durante cuatro días, siguiendo con dosis de 10, 5, 2 y 1 mg/kg/día, una semana cada uno.^{2,3,9} Como segunda línea existe una lista variable de medicamentos: ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, rituximab, entre otros inmunosupresores, así como quimioterápicos, anticuerpos de terapia, fármacos de administración infrecuente, esplenectomía y plasmáferesis.^{2,3,9} En nuestro caso, el paciente se trató con prednisona 70 mg/día, vía oral, danazol (Ladogal) 200 mg cada 8 horas, romiplostim (Nplate)

250 mg subcutáneos, con lo que se obtuvo alivio sintomático.

El síndrome de Evans tiene un pronóstico favorable con el tratamiento adecuado; sin embargo, se asocia con otras afecciones autoinmunitarias de carácter linfoproliferativo implicadas en los cuadros graves.^{1-4,10} Está demostrado que los pacientes mayores de 60 años de edad tienen mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares relacionadas con anemia hemolítica inmunitaria e infecciones después de la esplenectomía.⁹

Nuestro paciente ingresó al servicio de Hematología con sospecha diagnóstica de aplasia medular; se le realizaron estudios para descartar anemia perniciosa, debido a sus antecedentes familiares, pero los resultados fueron negativos. Se diagnosticó mononucleosis infecciosa secundaria a virus de Epstein-Barr. Este virus pertenece a la familia de herpes virus; la célula blanco del virus es el linfocito B, que se une al receptor viral (CD21), donde el virus inmortaliza a los linfocitos B infectados para posteriormente reproducirse y secretar inmunoglobulinas contra los glóbulos rojos y las plaquetas, lo que resulta en el síndrome de Fisher-Evans secundario al virus de Epstein-Barr.¹¹

REFERENCIAS

1. Cines DB, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol* 2009;46:2-14.
2. Jaime-Pérez JC, Guerra-Leal LN, López-Razo ON, Méndez-Ramírez N, Gómez-Almaguer D. Experiencia con Evans syndrome in academic referral center. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2015;37:230-235.
3. Norton A, Roberts I. Management of Evans Syndrome. *Br J Haematol* 2005;132:125-137.
4. Aizpurua MF, Casali C, Cicco J, Mahuad C y col. Síndrome de Evans: desafío diagnóstico y terapéutico en una paciente crítica. *Hematología* 2015;19:60-65.
5. Otaibi ZD, Rao R, Sadashiv SK. A case of Evans Syndrome: a clinical condition with under-recognized thrombotic risk. *Br J Hematol* 2015;4:205-209.

6. Rosas M, Hernández M, Sardiñas J. Síndrome de Evans, Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario, lupus eritematoso sistémico: la duda diagnóstica. *Med Int Mex* 2001;17:279-281.
7. Balfour H, Dunmire S, Hogquist K. Infectious mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015;390:211-240.
8. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 2010;362:1993-2000.
9. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin A, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood* 2009;114:3167-3172.
10. Garrido C. Avances en el conocimiento y manejo del síndrome linfoproliferativo autoinmune. *An Pediat* 2014;80:122e⁴-122e⁷.
11. Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *N Engl Med* 2000;343:481-492.