

Síndrome de Evans. Presentación de un caso con pancitopenia

C. REIG DEL MORAL, E. GARCÍA JIMÉNEZ, N. BURGUILLO JIMÉNEZ,
J. GARCÍA VELÁZQUEZ y M. HERRERA MARTÍN

RESUMEN: Se presenta un caso de pancitopenia de origen autoinmune, sin enfermedad desencadenante conocida, en un varón de 3 años. El curso de la enfermedad fue prolongado, presentando remisiones globales de las citopenias con tratamiento esteroideo y recaídas. Se discute la posibilidad de que los procesos infecciosos orales ocasionen las recaídas. PALABRAS CLAVE: PANCITOPENIA AUTOINMUNE, EVANS, ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE, PÚRPURA TROMBOPÉNIC A IDIOPÁTICA, NEUTROPENIA AUTOINMUNE.

EVANS SYNDROME. A CASE REPORT WITH PANCYTOPENIA. (SUMMARY): The authors report a case of a three years old boy with pancytopenia autoimmune, without identifiable underlying disease. The course of the disease was prolonged, with remissions of the cytopenias obtained with steroid treatment, and relapses. A correlation was found between relapses and oral infections. KEY WORDS: AUTOIMMUNE PANCYTOPENIA, EVANS SYNDROME, AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA, IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA, AUTOIMMUNE NEUTROPENIA.

INTRODUCCIÓN

La asociación de trombopenia y anemia hemolítica autoinmunes de origen idiopático (Síndrome de Evans) (1), es un proceso infrecuente en la infancia de curso habitualmente crónico, presentando remisiones y recaídas, con respuesta variable y generalmente transitoria al tratamiento esteroideoinmunosupresor (2, 3, 4, 5). A lo largo de la evolución, pueden aparecer enfermedades autoinmunes, siendo preciso un seguimiento prolongado. Describimos los rasgos clínicos y el seguimiento a lo largo de dos años y medio de un niño con pancitopenia inmunológica, de etiología desconocida.

CASO CLÍNICO

Varón de 3 años y 8 meses que consulta en el Servicio de Pediatría en septiembre de 1988 por presentar equimosis con golpes mínimos y epistaxis recurrentes en los últimos tres meses.

Sin antecedentes personales de interés, salvo haber padecido durante los meses de invierno y primavera previos, varios episodios infecciosos de vías respiratorias superiores, en los que recibió tratamiento antibiótico (cefalexina, amoxicilina, clotrimoxazol). En dos de éstos procesos presentó edema parpebral, indicándose un antihistamínico oral.

Exploración. Presentaba un buen estado general, coloración y nutrición normales. Hematomas residuales en espalda y glúteos y petequias en tronco. Adenopatías axilares bilaterales no dolorosas de 1,5 cm. de diámetro. Hepatoesplenomegalia moderada (hígado palpable a 3 cm. bajo reborde costal dcho. y bazo palpable a 3 cm. bajo reborde costal izqdo.). Auscultación cardiopulmonar normal. Faringe normal. Caries en varias piezas y flemón en un molar.

Exámenes complementarios. Los hallazgos analíticos más significativos se exponen en la tabla 1.

El test de Coombs directo fue positivo a 37°C y negativo a 4°C. Presentaba un autoanticuerpo IgG, que no fijaba complemento y que se comportaba como una panaglutinina, sin especificidad de grupo y sin producir hemólisis intravascular importante.

La médula ósea mostraba hiperplasia global; megacariocitos abundantes con predominio de formas basófilas aunque bien segmentadas y trombopoyesis prácticamente ausente. Serie granulocítica con buen gradiente madurativo y ausencia casi total de formas segmentadas. Relación mielo-eritroide normal; serie roja con leves rasgos megaloides. Serie reticular normal. Fenómenos aislados de hemofagocitosis. No se demostró la presencia de parásitos, metástasis ni células tesaurismóticas. La biopsia por punción de adenopatía, mostraba linfadenitis reactiva con marcada hiperplasia folicular.

Los exámenes bacteriológicos, serológicos (Salmonella, Brucella, Toxoplasma, Mononucleosis, Citomegalovirus, Leishmania, VHB) y prueba de Mantoux fueron negativos y la bioquímica sanguínea normal.

La radiología (ósea, tórax, abdomen y ecografía abdominal) fue así mismo, normal.

Evolución. Ante la sospecha diagnóstica de pancitopenia de origen autoinmune, se instauró tratamiento con prednisona a dosis de 2 mg/Kg/día fraccionada, obteniéndose remisión precoz, con normalización de las tres series hematológicas, e iniciando descanso gradual de la dosis a las dos semanas. Se mantuvo con «dosis fisiológica» (10 mg a días alternos) durante 9 meses, manteniendo la remisión, tras suspender el tratamiento, durante otros 9 meses.

La segunda recaída se produjo en febrero de 1990, con una evolución de un mes, con astenia, anorexia, lesiones aftosas recidivantes, flemones dentarios y hematomas con golpes mínimos, que se objetivaron en la exploración, junto con adenomegalias axilares. Los hallazgos analíticos se exponen en la tabla I. Se detectaron anticuerpos antiplaquetas, isotipo IgG en test directo, siendo el test de Coombs directo positivo.

Nuevamente, se obtuvo remisión precoz con dosis única de 1 mg/Kg/día de prednisona, iniciándose descenso gradual de la dosis a las cuatro semanas y suspendiendo el tratamiento a los dos meses.

Tras ocho meses de remisión sin tratamiento, ha presentado una tercera recaída, coincidente con un proceso febril de 15 días de duración, acompañado de astenia, anorexia y epístaxis recurrentes, hallándose en la exploración adenomegalias axilares e hígado y bazo palpables 1 cm. bajo el reborde costal.

Los hallazgos analíticos se exponen en la tabla 1. Otra vez se ha obtenido remisión precoz con prednisona en dosis única de 1 mg/Kg/día.

DISCUSIÓN

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI), es un raro desorden inmunológico.

TABLA I. HALLAZGOS ANALÍTICOS

	1.º EPISODIO	2.º EPOSOIO	3.º EPISODIO
Hb/Hto (g/dl)	10,2/31	12,3/41,5	11,8/37
Hierro (mcg/dl)	63	51	
VCM/CHCM	75/33	77/34	77/32
Reticulocitos	23/mil	12/mil	46/mil
Leucos/Neutrof.	2430/590	3290/198	3090/525
Plaquetas	39.000	44.000	79.000
A. Antiplaquetas	—	+ (IgG)	—
Coombs D	+ (IgG)	+	—
Coombs I	negativo	—	negativo
IgG/A/M (mg/dl)	1313/230/63	1300/168/66	—
IgE (UI/ml)	40	31	—
C ₃ /C ₄ (mg/dl)	192/39	134/25	—
VSG/PCR	-/12 mg/l	10/negativa	—
Haptoglobina (gr/l)	4,66	2,58	—
Hemopexina (mg/l)	1,36	1,59	—
ANA	negativos	negativos	—
Linfos T ₄ /T ₈	—	34/37,5 %	—

co, que se presenta en 1/80.000 personas de la población general, con frecuencia máxima de aparición después de los 40 años de edad, frecuentemente asociada a enfermedad subyacente (6). En la infancia, su evolución es, con frecuencia, aguda y autolimitada, presentándose, en la mayor parte de los casos, en el curso de infecciones, en ausencia de etiología conocida, o bien asociada a inmunodeficiencias, lupus eritematoso o enfermedades linfoproliferativas, siendo rara la etiología maligna (7, 8).

La asociación de AHAI y trombopenia autoinmune en el curso de un mismo proceso, bien simultáneamente o en sucesión, es frecuente (2, 7, 8).

En ausencia de enfermedad subyacente conocida, se conoce como «Síndrome de Evans», desde su descripción en 1951 (1), pudiendo hallarse granulocitopenia o linfopenia de igual origen (1, 2, 3, 5, 9).

El proceso es causado por la aparición de anticuerpos dirigidos contra antígenos

específicos celulares, más que contra un antígeno común, de la superficie de plaquetas, granulocitos y hematíes (3, 9), con posterior opsonización e ingestión de las células recubiertas de anticuerpos, por los macrófagos, en el sistema retículoendotelial, principalmente en el bazo (6, 9).

El caso que presentamos, reúne los criterios diagnósticos de «Síndrome de Evans», hallándose a lo largo de su evolución: trombopenia, anticuerpos antiplaquetarios y hemólisis con anticuerpos antieritrocitarios en el test de Coombs directo. No se investigaron anticuerpos leucocitarios, pero la granulocitopenia se supuso de origen inmunológico, por su coincidencia durante las recaídas y la respuesta favorable al tratamiento corticoideo.

La hiperplasia de precursores en médula ósea, era indicativa de la destrucción periférica, pero la práctica ausencia de trombopoyesis y de formas segmentadas granulocitarias, pudieran indicar reacción cruzada de autoanticuerpos con precurso-

res intramedulares maduros, hecho que ya ha sido descrito en la literatura (6), e igualmente, podría estar incrementada la destrucción de reticulocitos. Los rasgos megaloides, estarían originados por una falta relativa de ácido fólico, causada por el aumento de actividad eritropoyética, concomitante con la hemólisis parcialmente compensada.

Se descartaron inmunodeficiencias y patología inmunológica desencadenante, a lo largo de su evolución, aunque el paciente presentaba hepatoesplenomegalia y adenopatías axilares con hiperplasia linfocítica, como manifestaciones generales de un desorden de regulación inmune, que desaparecieron con la terapéutica corticoidea junto con el resto de manifestaciones hematológicas, reapareciendo durante las recaídas. Estas manifestaciones clínicas y otras indicativas de disregulación inmunológica, han sido descritas en pacientes con «Síndrome de Evans» (3) junto con manifestaciones analíticas, como déficits de inmunoglobulinas y complemento (2, 3, 5), presencia de otros autoanticuerpos (3) y descenso de linfocitos T supresores, que a su vez, permitirían la aparición de autoanticuerpos que en condiciones

normales estarían inhibidos (5). En nuestro paciente no se constató ninguna de éstas alteraciones analíticas. La frecuente constatación de enfermedades autoinmunes y alteraciones inmunológicas en familiares de pacientes con «Síndrome de Evans», habla a favor de una predisposición genética (10). A favor de ésta predisposición genética, se hallaba el hecho de que un tío de nuestro paciente, padecía una glomerulonefritis crónica, sin otra evidencia de patología autoinmune en la familia.

La presencia, muy frecuente, de abscesos dentarios, durante los períodos de recaída, que persistían después de obtener la remisión de la pancitopenia con tratamiento corticoideo, podría interpretarse como un factor desencadenante infeccioso, actuando sobre una predisposición genética individual.

El curso de su enfermedad ha sido crónico, con remisiones globales de las citopenias con corticoides y exacerbaciones, descartándose a lo largo de su evolución la presencia de enfermedad subyacente y permaneciendo la naturaleza del defecto inmune, hasta el momento, desconocida.

BIBLIOGRAFIA

1. EVANS, R. S.; TAKAHASHI, K.; DUANE, R. T.; PAYNE, R.; LIE, C. K.: *Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia: Evidence for a common etiology*. Arch. Intern. Med., 1951; 87: 48.
2. PUI, C.-H.; WILIMAS, J.; WANG, W.: *Evans syndrome in childhood*. J. Pediatr., 1980; 97: 754.
3. MILLER, B. A.; SCHULTZ BEARDSLEY, D.: *Autoimmune pancytopenia of childhood associated with multisystem disease manifestations*. J. Pediatr., 1983; 103: 877.
4. ODA, H.; HONDA, A.; SUGITA, K.; NAKAMURA, A.; NAKAJIMA, H.: *High-dose intravenous intact IgG infusion in refractory autoimmune hemolytic anemia (Evans syndrome)*. J. Pediatr., 1985, 107: 744.
5. MUÑOZ VILLA, A.; MADERO LOPEZ, L.: *Síndrome de Evans y pancitopenia inmunológica en la infancia*. Sangre, 1988, 33: 383.
6. SCHREIBER, A. D.: *Anemia hemolítica autoinmunitaria*. Clin. Pediatr. Nort. Amer. (Ed. Esp.), 1980, vol. 2.
7. BUCHANAN, G. R.; BOXER, L. A.; NATHAN, D. G.: *The acute and transient nature of idiopathic immune hemolytic anemia in childhood*. J. Pediatr., 1976, 88: 780.
8. LEVERGER, C.; FISCHER, A.; REVILLON, Y.; GRISCELLI, C.: *Anémies hémolytiques auto-immunes de l'enfant. A propos de 14 obser-*

- vations*. Arch. Fr. Pediatr., 1984, 41: 665.
9. PEGELS, J. G.; HELMERHORST, F. M. V.; LEEUWEN, E. F. C. V.; DE PLAS-VAN DALEN; ENGELFRIET, C. P. V.; DEM BORNE, E. G. Kt.: *The Evans syndrome: characterization of the respon-*
- sible autoantibodies*. Brit. J. Haemat., 1982, 51: 445.
10. MUÑOZ VILLA, A.: *Síndrome de Evans pancitopenias inmunológicas*. An. Esp. Pediatr., 1985, 23: 151.

Petición de Separatas:

CELIA REIG DEL MORAL
C/ Ramón y Cajal, 1
40002 SEGOVIA