

Síndrome de Evans-Fisher: reporte de un caso

Evans-Fisher syndrome: a case report

 Viviana Alejandra Hugo Naranjo¹,  Juan Pablo Garcés Ortega²,  María Daniela Cañizares Iñiguez³,  Josué Ismael Siguencia Verdugo⁴,  Martín Bolívar Andrade Novillo⁵,  Evelyn Michelle Quezada Granda⁶,  Christian Esteban Pulla Guayas⁷,  María Isabel González Maurat⁸,  Zhirley Daniela Lema Pérez⁹,  Cristina Elizabeth Peaherrera Lozada¹⁰

¹Médico General. Universidad Católica de Cuenca. Azogues-Ecuador.

²Médico Cardiólogo-Ecografista. Hospital Homero Castanier Crespo. Universidad Católica de Cuenca. Azogues-Ecuador.

³Médico General. Universidad Católica de Cuenca. Azogues-Ecuador.

⁴Médico General. Universidad Católica de Cuenca. Azogues-Ecuador.

⁵Médico General. Universidad Católica de Cuenca. Azogues-Ecuador.

⁶Médico General. Universidad Católica de Cuenca. Azogues-Ecuador.

⁷Médico de Ortopedia. Universidad Católica de Cuenca. Azogues-Ecuador.

⁸Médico General. Universidad Católica de Cuenca. Azogues-Ecuador.

⁹Médico General. Universidad Católica de Cuenca. Azogues-Ecuador.

¹⁰Médico Hematólogo. Hospital Homero Castanier de Azogues. Docente de la Universidad Católica de Cuenca Extensión Azogues.

Médico del staff de Oncoambato

*Autor de correspondencia: Viviana Alejandra Hugo Naranjo. Universidad Católica de Cuenca. Facultad de Medicina. Cantón Azogues. Provincia del Cañar. República de Ecuador. Teléfono: 0983183871. Correo electrónico: vivih96@hotmail.com.

Received/Recibido: 07/21/2021 Accepted/Aceptado: 10/15/2021 Published/Publicado: 11/12/2021 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.6246469>

Resumen

Introducción: El síndrome de Evans-Fisher (SEF) es una alteración que se caracteriza por la disminución de dos líneas celulares hematopoyéticas como mínimo en ausencia de otro tipo de diagnóstico. La etiología es desconocida, por lo que se considera un trastorno idiopático, con posibles repercusiones mortales.

Caso clínico: Paciente femenina de 19 años, acude por primera vez a consulta externa del servicio de Hematología del Hospital Homero Castanier Crespo de la Ciudad de Azogues, refiriendo presentar metrorragias desde hace 4 días aproximadamente en abundante cantidad. Luego de 3 meses de presentar la sintomatología y descartar otras patologías, se diagnostica un Síndrome de Evans Fisher.

Evolución: La paciente además de la trombocitopenia y eosinofilia, presentó los signos y la sintomatología descrita en la literatura para el SEF, con el paso del tiempo se presentaron las complicaciones propias de esta patología como hiperbilirrubinemia, anemia, sangramientos, incluso un óbito fetal, y afectación esplénica lo que conllevó a realizar una esplenectomía, que era lo más factible que los futuros embarazos tuvieran menos complicaciones.

Conclusiones: Después de una amplia investigación del caso clínico se logra llegar a un diagnóstico poco común en nuestro medio en un trabajo conjunto de varias especialidades en la entidad hospitalaria y una adecuada colaboración de la paciente por varios años permitió estabilizar su patología, con un tratamiento quirúrgico (esplenectomía), con el respectivo seguimiento presentando incluso un embarazo a término en perfectas condiciones.

Palabras clave: autoinmune, anemia, trombocitopenia, esplenectomía, embarazo.

Abstract

Introduction: Evans-Fisher syndrome (EFS) is an alteration characterized by the decrease of at least two hematopoietic cell lines in the absence of any other diagnosis. The etiology is unknown, so it is considered an idiopathic disorder, with possible fatal repercussions.

Clinical Case: A 19-year-old female patient, who first came to the outpatient clinic of the Hematology Service of the Hospital Homero Castanier Crespo in Azogues city, reporting a heavy metrorrhagia for approximately 4 days. After 3 months of presenting symptoms and ruling out other pathologies, Evans Fisher Syndrome was diagnosed.

Evolution: The patient in addition to thrombocytopenia and eosinophilia, presented the signs and symptoms described in the literature for EFS, as time goes by the complications of this pathology such as hyperbilirubinemia, anemia bleeding, even fetal death, and splenic involvement which led to perform a splenectomy, which was the most likely that future pregnancies would have fewer complications.

Conclusions: After an extensive investigation of the clinical case, it is possible to reach an uncommon diagnosis in our environment in a joint work of several specialties in the hospital entity and an adequate collaboration of the patient for several years allowed stabilizing her pathology, with a surgical treatment (splenectomy), with the respective follow-up care, presenting even a perfect conditions pregnancy.

Keywords: autoimmune, anemia, thrombocytopenia, splenectomy, pregnancy.

El síndrome de Evans-Fisher (SEF) es una alteración que se caracteriza por la disminución de dos líneas celulares hematopoyéticas como mínimo en ausencia de otro tipo de diagnóstico. En un inicio se planteaba que era el desarrollo simultáneo o secuencial de trombocitopenia inmune primaria y anemia hemolítica autoinmune (AIHA)¹.

El SEF tiene carácter primario o secundario respecto a otras patologías, sobre todo infecciones. La enfermedad sistémica autoinmune o inmunodeficiencias primarias (siendo la más común al constatarse en más de la mitad de los pacientes) se ha reportado en adultos con menor frecuencia, en un caso se asoció a vacunación contra la influenza y otros se han reportado como secundarios a infección por citomegalovirus².

El SEF se presenta en edades pediátricas, principalmente entre los 4 y 12 años. Pero al no ser tan común, las cifras de prevalencia a nivel mundial pueden variar según la región y los países. De manera general, se calcula que del 0.8 a 4% de los pacientes con trombocitopenia inmunitaria o anemia hemolítica inmunitaria lo padecen³.

En el presente trabajo se realiza una revisión y análisis de un caso clínico de Síndrome de Evans-Fisher, por ser una temática de gran importancia para el sistema de salud debido a que los pacientes que lo padecen se descompensan rápidamente y requieren un número alto de ingresos hospitalarios. Este estudio tiene como objetivo describir los principales síntomas, así como los métodos de diagnóstico y el tratamiento más empleado para esta patología.

La estadística sobre SEF es escasa, pero del 13 al 73% de los casos que padecen AIHA tienen otras líneas celulares comprometidas². En la investigación de mayor relevancia que se realizó sobre SEF en edad pediátrica asociado con AIHA que incluyó 265 niños, se definió el SE como la afectación en los hematíes y plaquetas, reflejando una incidencia del 37% y la mortalidad alcanzó el 10%. La etiología solo pudo ser determinada en el 10% de los casos⁴. Para esto se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son las principales características del Síndrome de Evans Fisher, como se diagnostica y que tratamiento se emplea para su cura?

Síndrome evans fisher: historia, etiología y fisiopatología.

El SEF fue descrito por primera vez en 1951 cuando Robert Evans al estudiar 24 pacientes encontró una importante asociación entre la Anemia hemolítica adquirida y púrpura trombocitopénica primaria (PTP), así como similitud en la respuesta a la esplenectomía, por lo que planteó que estos trastornos tenían una etiología exacta obtenida. La

anemia hemolítica ya había quedado constatada que era producida por autoanticuerpos y Evans sugirió que con la trombocitopenia ocurría lo mismo, por efecto de estos autoanticuerpos contra las plaquetas⁵. Como ya se ha mencionado, no es un síndrome común, y se encuentra en cifras inferiores al 5% de pacientes con Trombocitopenia inmune (ITP) o AIHA, siendo más frecuente en las mujeres. A pesar de que se cree que es una enfermedad pediátrica, los adultos jóvenes también pueden padecerla. En la actualidad no se ha asociado a algún gen o grupo de genes en particular, tampoco se puede hablar de un SEF hereditario como tal, aunque puede presentarse en personas con defectos cardíacos o trastornos hereditarios, como es el caso de la paraplejía espástica hereditaria⁶.

La etiología es desconocida, por lo que se considera un trastorno idiopático. Es una patología autoinmune, donde las células B producen anticuerpos que atacan a las líneas celulares hematopoyéticas como tenemos glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. En los últimos tiempos se habla sobre relacionar la aparición del SEF con una excesiva afectación en la regulación inmunológica⁷.

Su fisiopatología no se conoce a cabalidad, ya que algunos autores reflejan que el SEF puede ser una citopenia autoinmune secundaria al Síndrome Linfoproliferativo Autoinmune (ALPS). Pero el consenso es que se relaciona con anomalías en la inmunidad celular y humoral⁸.

Se ha detectado en niños una disminución marcada de la relación linfocitos T CD4/ CD8 en relación con los resultados de los controles normales y los pacientes con ITP crónica; siendo persistentes en el seguimiento de un año. Igualmente se reportó una disminución de CD4 y CD8; aún después de la esplenectomía. Estos estudios también reportan la evidente activación de las Células B productoras de anticuerpos debido a un incremento en la producción constitutiva de interleucina-10 e interferón c. Los autoanticuerpos que se producen son específicos para sus células diana y no reaccionan de forma cruzada. Pero esto no es patognomónico de este síndrome pues en otros trastornos puede verse igual⁹.

Manifestaciones clínicas

Se puede presentar AIHA o ITP ya sea por separado o simultáneamente. La neutropenia se presenta hasta en un 55% de los casos. Para que se desarrolle la segunda citopenia pueden pasar meses e incluso años luego de manifestarse la primera citopenia inmune, lo que provoca un retraso en el diagnóstico. Las manifestaciones clínicas son aquellas que se presentan en la anemia hemolítica y van desde la palidez, hasta la IC en casos extremos. Una correcta exploración física podría indicar linfadenopatía, hepatomegalia y/o esplenomegalia, estas dos últimas patologías pueden ser intermitentes o llegar a convertirse en crónicas¹⁰. Se ha reportado la aparición de trombocitopenia tras las inmunizaciones infantiles contra sarampión, parotiditis y rubéola (MMR). En el caso de la AIHA mortal se ha encontrado en una lactante menor

a las 6 semanas, 5 días después de su primera vacuna para difteria, tos ferina y tétanos. AIHA igualmente puede presentarse luego de la vacunación MMR. Hubo casos de AIHA demostrada después de la revacunación oral contra la polio en un caso y después de una combinación de seis vacunas, difteria, tos ferina, tétanos, Haemophilus Influenzae tipo B (Hib), polio y hepatitis B en otro caso), manifestándose como una respuesta inmune secundaria. Por todo esto algunas inmunizaciones pueden generar enfermedades en individuos susceptibles, aumentando el riesgo en algunos de ellos¹¹.

Diagnóstico

Para diagnosticar el SEF se requiere un estudio adicional, luego de detectada la anemia. Este estudio incluye niveles de lactato deshidrogenasa, haptoglobina, bilirrubina y el recuento de reticulocitos para evaluar la hemólisis. Es posible también un test de antiglobulina directa positiva (DAT) y los esferocitos en el frotis periférico igualmente se confirma AIHA. El SEF se considera un diagnóstico por exclusión. Por lo tanto, descartando otras patologías sanguíneas como PTP, las de causas infecciosas (VIH, hepatitis C), otras enfermedades autoinmunes y el cáncer se puede llegar a este diagnóstico¹¹.

El hemograma completo detectará la presencia de citopenias y el frotis sanguíneo el AIHA (policromasia, esferocitos), de paso se excluiría neoplasias malignas, anemia hemolítica microangiopática, condiciones hemolíticas y trombocitopenias congénitas. Debe hallarse elementos de hemólisis (recuento aumentado de reticulocitos, hiperbilirrubinemia no conjugada y disminución de las haptoglobinas). La prueba directa de antiglobulina (DAT) es casi positiva, aún en ausencia de anemia hemolítica. El test directo por anti globulina indirecta ha sido positiva en el 52–83% de los pacientes¹².

Tratamiento

La afección y su gravedad es quién en este caso determina el tratamiento, la sintomatología, las comorbilidades que presenta el paciente¹³.

El manejo sintomático y las transfusiones, se realizan en pacientes con recuento sanguíneo bajo o sangrado en las que reflejan trombocitopenia. Para el tratamiento final, se suele emplear corticosteroides o inmunoglobulina intravenosa (IgIV). Los esteroides pueden ser administrados entre 1 a 2 mg/kg diario, en un principio, para luego ir disminuyendo la dosis. En presencia de la PTI, la IgIV se emplea con mayor asiduidad a diferencia de los pacientes con AIHA aislada. Éstos generalmente responden a los corticosteroides en un principio, aunque la respuesta varía y la recaída es frecuente por lo que se requiere de otras terapias adicionales¹⁴.

La Inmunoglobulina intravenosa (IVIg) es el tratamiento recomendable para los casos donde los esteroides no son efectivos o la dosis que requieren es muy alta y genera toxicidad. Se plantean varias dosis, generalmente 0,4

g / kg / d, durante 4 días. Sin embargo, otras fuentes bibliográficas indican que se debe llegar a los 5 g/ kg con el fin de optimizar la respuesta en AIHA. Nunca se indica IgIV como tratamiento único de primera línea para el SEF; sino vinculado a esteroides o después de la ineficacia de estos. La IVIG (0,4 g / kg / d, por un período de 4 días, con repetición del tratamiento unos 15 días después. Igualmente conlleva el uso de prednisolona (1 mg / kg / d) lo que resultó como hallazgo la remisión de la AIHA y un DAT negativo. Un estudio refirió que hasta 3 pacientes con SEF y trombocitopenia refractaria a la esplenectomía y prednisolona, que fueron tratados con inmunoglobulina se consiguió respuesta absoluta por parte del paciente posterior a la eliminación de los esteroides¹⁵. Según la literatura, no hay un consenso sobre la importancia de los esteroides y su administración al mismo tiempo. Incluso cuando suele ser utilizado masivamente. De manera general con una dosis de 2 g / kg divididos podría ser suficiente. Los esquemas repetidos, sean solos o con la utilización de esteroides podrían igualmente ser positivos. También se recomienda el empleo de IVIG en primera instancia en lugar de esteroides en procesos agudos y en niños de 0 a 2 años, por el riesgo de una posible infección y/o afectación del crecimiento, Lastimosamente, muchos pacientes recaen al reducir la terapia y se necesita un segundo tratamiento¹⁶.

Otros estudios han empleado la ciclosporina con prednisolona. Un paciente con régimen de casi 24 meses no presentó episodios graves de hemólisis o trombocitopenia. Mientras que la miopatía relacionada con esteroides desapareció. Se ha reportado una tasa mayor de respuesta en pacientes con SEF tratados con ciclosporina y combinados con prednisolona y danazol que con prednisolona aislada o combinada con danazol; y reducción de la recaída en los tratados con ciclosporina¹⁷.

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos científicos que incluyó el estudio del Síndrome de Evans-Fisher y reportes de casos, estudios que muestren información actualizada sobre la temática. Se emplearon palabras claves como: Síndrome de Evans Fisher, anemia hemolítica, trombocitopenia, enfermedad autoinmune, y las combinaciones de éstas. Las fuentes bibliográficas utilizadas para la revisión bibliográfica fueron de bases de datos y plataformas digitales como MEDLINE, SCIELO, PUBMED, COCHRANE, ELSEVIER, entre otras. Criterios de inclusión: revisiones sistemáticas y artículos científicos sobre SEF en idioma español o inglés. Criterios de exclusión: artículos y revisiones que no hayan sido publicados en los últimos 5 años. Organización de la información: luego de seleccionados los estudios que cumplan los criterios de inclusión y exclusión se seleccionarán los más relevantes y de mayor impacto y se organizarán en una base de datos, para posteriormente realizar un análisis.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 19 años, procedente de Azogues, residente en la parroquia Luis Cordero, soltera, estudiante, católica, acude por primera vez el día (08/07/2014) a consulta externa al servicio de Hematología del Hospital Homero Castanier Crespo de la Ciudad de Azogues, referida del primer nivel de atención por su limitada capacidad resolutoria tras presentar metrorragias desde hace 4 días aproximadamente en abundante cantidad, epistaxis por varias ocasiones, al cuadro se suma sin causa aparente equimosis a nivel abdominal inicialmente y posterior en miembros superiores e inferiores, más deposiciones de color negro en moderada cantidad. Niega presentar antecedentes patológicos personales, quirúrgicos, familiares, y alergias; indica sus antecedentes ginecobstétricos: menarquía 14 años de edad, inicio de vida sexual activa a los 18 años, ciclos menstruales regulares cada 28 días, con 3-4 días de duración en moderada cantidad, nulípara Hábitos tóxicos: indica consumir alcohol ocasionalmente en mínimas cantidades sin llegar a la embriaguez, no consume cigarrillo ni otras drogas. Hábitos fisiológicos: micciones de 3 – 4 veces al día, sin alteración. Deposiciones: 1 vez al día sin dificultad. Alimentación: normoproteica, normocalórica, consume frutas diarias. Signos vitales: tensión arterial: 100/60mm/Hg frecuencia respiratoria y cardíaca dentro de los valores normales, temperatura: 36.6 grados centígrados, peso 53 kilogramos.

Examen Físico: Apariencia General buena, Actividad psicomotriz conservada, fascias pálida, piel: petequias generalizadas, ojos isocóricos normoreactivos a la luz conjuntivas pálidas, boca: mucosas orales húmedas, cuello

sin adenopatías palpables, tórax: sin alteración, Abdomen: presencia de equimosis en flancos y fosas iliacas derechas e izquierdas, extremidades: equimosis en miembros superiores e inferiores de aproximadamente 5 centímetros.

Hallazgos de laboratorio: Biometría glóbulos blancos: 5.380/mm³, glóbulos rojos 3.55/mm⁶, hemoglobina: 11.5 g/dl, hematocrito 32.1 %, VCM: 90.4fL, hemoglobina corpuscular media 32.4pg, concentración de hemoglobina corpuscular media 35.8g/Dl, plaquetas 11 / mm³, neutrófilos: 38.2%, linfocitos: 28.3%, monocitos 6.3%, eosinófilos: 27.0 %, basófilos 0.2 %, Química Sanguínea: normales glucosa 80 miligramos/ decilitro, Urea 39mg/dl, Ácido úrico 3.5 mg/dl, TGO:38, TGP: 27, creatinina 0.7. Colesterol 152, triglicéridos 121, HDL 35, LDL 93, VLDL: 24, proteínas 6.8, albumina 4.2, globulina 2.7. Elemental y microscópico de orina: sangre ++, células epiteliales +, filamento mucoso+. Coproparasitario: No parásitos, Hemograma de Shilling: Serie Roja: Normocromía, Serie Blanca Leucocitos en número normal, eosinofilia, serie plaquetaria: trombocitopenia severa. TP: 12.8 segundos, TTP: 33 segundos. Aspirado de Médula: Trombopenia periférica con megacariocito integro con eosinofilia. Ecografía Abdominal: Estudio Normal. Llegando a un diagnóstico de Trombocitopenia no Especificada motivo por el cual es ingresada al departamento de Medicina Interna para su tratamiento. Indicaciones 11/07/2014 Dieta blanda, hidratación cloruro de sodio 0.9% 1000 mililitros vía venosa en 24 horas, metilprednisona 1000 miligramos diluido en 500 mililitros de solución salina pasar en 3 horas, omeprazol 40 miligramos vía oral día, ácido tranexámico 3 ampollas en 24 horas. Luego de 5 días en mejores condiciones es dada de alta con valor de plaquetas de 130/mm³ y con tratamiento prednisona 40 miligramos cada 12 horas hasta próximo control en 15 días.

28/07/2014 acude a control e indica que presenta dolor abdominal, tenesmo vesical, disuria, exámenes: glóbulos blancos 16.66/mm³, glóbulos rojos 4.39/mm⁶, hemoglobina 13g/dl, hematocrito 37.8%, plaquetas 20/mm³, neutrófilos 73.4%, linfocitos 13.7%, monocitos 5.9%, eosinófilos 6.8 % basófilos 0.2%, se solicita un uroanálisis y urocultivo sin alteración, se continua con medicación, prednisona 20 miligramos cada 12 horas, hasta próximo control que se realiza 11/08/2014 reporta glóbulos blancos 12.78, glóbulos rojos 4.05/mm⁶, hemoglobina 11.7g/dl, hematocrito 34.9%, plaquetas 180/mm³, neutrófilos 47.3%, linfocitos 37.7%, monocitos 8.6%, eosinófilos 6.1%, se prescribe ciprofloxacino 500 miligramos vía oral cada 12 horas por 7 días por la infección de tracto urinario.

23/09/2014 paciente que mantiene trombocitopenia y eosinofilia refiere amenorrea se realiza prueba BHCG en sangre siendo positiva y ultrasonido obstétrico donde se confirma embarazo de 6 semanas con presencia de producto único vivo, con un hematoma retrocorial que mide 1.8mm por 4 milímetros.

29/09/2014 inmunofenotipo de leucemia citometro flujo celularidad total eosinófilos 10.94%, serie granulocito/ neutrófilo 64.18%, mieloblastos 0.22%, promielocitos y mielocitos 8.75%, metamielocitos 27.87%, bandas y neutrófilos 59.79%, serie monocito/ célula dendrítica 4.38%, linfocitos totales +NK 10.30%, linfocitos B 1.39% (maduros), linfocitos T 8.49%, CD3+CD4+:48.84%, CD3+CD8+:45.67%, CD4/CD8: 1.07 (normal), células NK:0.42%, Eritroblastos 9.09%, CD34+ +, precursores 0.26%, CD34+/CD117+: 0.33%,Basófilos: 0.09%, Células Plasmáticas 0.43%. Reporte: Médula ósea en la cual se detecta las siguientes poblaciones celulares: La curva de maduración de la serie Granulocito-neutrófilo se encuentra alterada con un incremento del estadio IV. La Población de eosinófilos se encuentra ligeramente incrementada. La serie linfoide B presenta curva de maduración alterada, solo se detectan formas maduras.

01/10/2014 Paciente cursando embarazo de 7 semanas de gestación acude a consulta por presentar sangrado transvaginal, epistaxis, equimosis en miembros inferiores, superiores, y en abdomen, ictericia conjuntival se solicita biometría con los siguientes valores: glóbulos blancos: 13.85/mm³, glóbulos rojos: 2.39/mm⁶, hemoglobina 8.0g/dl, hematocrito: 23.4%, volumen corpuscular medio: 97.90fl, hemoglobina corpuscular media 33.50pg, neutrófilos: 68.2%, linfocitos: 17.2, monocitos: 6.8%, eosinófilos: 7.7%,plaquetas 40/mm³, bilirrubina total: 3.21mg/dl, bilirrubina directa: 0.91mg/dl, bilirrubina indirecta: 2.30mg/dl, transaminasa oxal: 93 U/l, transaminasa pirúvica: 119, ecografía obstétrica: se observa hematoma retrocorial de 21mm se decide su ingreso por la trombocitopenia y la amenaza de aborto. Indicaciones: Acido Tranexámico 500 miligramos vía venosa cada 8 horas, progesterona 100 miligramos al día, ácido fólico 1 tableta vía oral al día, prednisona 20 miligramos, se solicita prueba de Coombs directo e indirecto con reporte positivo y se llega a la conclusión que es un Síndrome de Evans-Fisher por la trombocitopenia persistente conjuntamente con los resultados de cuantificación de inmunoglobulina A 216.00 mg/dl y el estudio citogenético en medula ósea se descarta patología maligna Philadelphia BCR/ABL, por lo que se decide iniciar Inmunoglobulina humana 1 gramo por kilo diluidos en 200 mililitros de cloruro de sodio 0.9% por 3 días, permanece 13 días en hospitalización es dada de alta con valores estables: Glóbulos blancos: 12.28/mm³, hemoglobina: 8.9g/dl, hematocrito: 23.0% VCM: 98.50fl, hemoglobina corpuscular media: 33.70pg, neutrófilos: 34.20%, linfocitos: 19.0, monocitos: 9.3%, plaquetas: 120/mm³, bilirrubina total: 1.00mg/dl, bilirrubina directa: 0.51mg/dl, bilirrubina indirecta: 0.49mg/dl, transaminasa pirúvica: 60. Tratamiento al alta: Complejo B 1 ampolla inyectarse una ampolla intramuscular trisemanal lunes, miércoles, viernes por 20 días, ácido fólico 1 miligramo 1 tableta al día por 30 días, prednisona 20 miligramos al día, progesterona 100 miligramos al día.

05/03/2015 paciente se encuentra cursando embarazo de 26 semanas de gestación, presenta cefalea, hipertensión

arterial 150/110, se valora latido cardiaco fetal no se evidencia se diagnostica óbito fetal por ecografía de 26 semanas 1 día. Exámenes de laboratorio: glóbulos blancos 9.92/mm³, glóbulos rojos 5.34/mm⁶, hemoglobina 15.7g/dl, hematocrito 46.3%, linfocitos 25.8%, eosinófilos 8.7%, plaquetas 94.00. Se produce parto con la obtención de feto.es dada de alta con las mismas indicaciones

17/04/2015 Paciente mantiene trombocitopenia y eosinofilia por lo que se decide iniciar inmunosupresión con azatioprina 100 miligramos diarios. (Glóbulos blancos: 13.34/mm³, Glóbulos rojos: 3.93/mm⁶, Hemoglobina: 11.5 g/dl, hematocrito: 35.5%, neutrófilos: 44.3%, Plaquetas: 70/mm³, linfocitos: 18.8%, eosinófilos: 30.1%, reticulocitos: 7.30%. Próximo control mostrando mejoría parcialmente en las líneas hematopoyéticas: glóbulos blancos: 10.78/mm³, glóbulos rojos: 4.09/mm⁶, hemoglobina: 11.1g/dl, hematocrito: 35.3%, neutrófilos: 48.8%, linfocitos: 25.3%, eosinófilos: 19.4%, plaquetas: 203/mm³, reticulocitos: 2.70%. Se realiza valoración de Ecocardiograma Transtorácico por la hipereosinofilia de varios meses de evolución sin etiología con reporte de Función sistólica del ventrículo izquierdo normal.

17/07/2015 Paciente con diagnóstico de Evans- Fisher más eosinofilia responde parcialmente al tratamiento además acompañándose de dolores articulares por lo que se realiza interconsulta con reumatología quien luego de valorar clínicamente y paraclínicos ANAS: negativo (0.1), Anticuerpos ANTI SM: negativo (2), ANTI-dsDNA IgG: negativo (10), ANTI-SS-A:negativo (2), ANTI-SS-B: negativo (2), ANTICARDIOLIPINA IGG y IGM negativos (2.2), (3.1), Factor Reumatoide: 19 y se descarta que la hemólisis y la trombocitopenia sea por causa reumatológica. Y los valores se mantienen: glóbulos rojos 4.24/mm⁶, hemoglobina 11.8g/dl, hematocrito 35.9%, neutrófilos: 71.5%, linfocitos: 21.8%, plaquetas: 165/mm³, reticulocitos: 3.90%, bilirrubina total: 2.34mg/dl, bilirrubina directa 0.58mg/dl, bilirrubina indirecta 1.76mg/dl.

02/02/2016 con valores de las series en rango normal se inicia Rituximab por lo que la paciente mantiene uso prolongado de esteroide y se encuentra dependiente de 20 miligramos de prednisona, muestra criterios de uso de anticuerpo monoclonal. En el control luego de un mes encontramos alteración en las bilirrubinas con valores: bilirrubina total: 1.86mg/dl, bilirrubina directa: 0.44mg/dl, bilirrubina indirecta: 1.42mg/dl. Se suspende este fármaco, paciente asintomática por la refractariedad al tratamiento se inicia ciclosporina 200 miligramos por 6 días, luego continuar con 100 miligramos luego de 15 días se reevalúa y presenta malestar nasal, prurito, se interconsulta con otorrinolaringología.

03/08/2016 Se analiza el caso por antecedente de la paciente de presentar Síndrome de Evans- Fisher que actualmente se encontraba con 2 inmunosupresores (azatioprina, ciclosporina) pero presenta infecciones a repetición por protocolo se debe esplenectomizar, se realiza ecografía de abdomen superior donde se evidencia

bazo de parénquima homogéneo, de tamaño conservado, mide: 8.3x 3.9 cm, sin hallazgos de interés patológico. Biometría: Glóbulos blancos 6.39/mm³, glóbulos rojos 4.07/mm⁶, hemoglobina 12.0 g/dl, hematocrito 36.5%, hemoglobina corpuscular media 24.50pg, linfocitos 24.1%, eosinófilos 7.0%, plaquetas 244.00/mm³, reticulocitos 2.00 %. Glucosa ayunas 90 mg/dl, urea 26.00 mg/dl, creatinina 0.66mg/dl, bilirrubina total 1.02mg/dl, bilirrubina directa 0.39mg/dl, bilirrubina indirecta 0.63mg/dl, tiempo de protrombina 11.8 segundos, INR 1.07, tiempo de tromboplastina 20 segundos. Se realiza Esplenectomía sin complicaciones. Luego de dos días tras valoración por cirugía y hematología con control de resultados: glóbulos blancos 8.39/mm³, glóbulos rojos 3.52/mm⁶, hemoglobina 10.3 g/dl, hematocrito 31.5, neutrófilos 49.9 %, monocitos 11.2, eosinófilos 8.2%, plaquetas 324.00/mm³, bilirrubina total 0.95mg/dl, bilirrubina directa 0.36mg/dl, bilirrubina indirecta 0.59 mg/dl. Se decide alta médica con Ácido fólico 5 miligramos día.

11/08/2016 paciente acude a control por cirugía asintomática, con resultados de exámenes presentando trombocitosis y continua eosinofilia, paciente realiza planificación familiar logrando un embarazo con todos los controles prenatales y ecografías cumple 40 semanas de gestación y se realiza cesárea 08/10/2018 por todos los antecedentes, donde se obtiene producto único vivo sexo femenino peso: 2450 gramos, talla 46 centímetros, perímetro cefálico 32 centímetros, APGAR: 8-9, CAPURRO: 40 semanas.

Discusión

La sintomatología descrita para la paciente corrobora lo descrito por Miano (2016)¹⁸ y Flores et al (2017)² plantean que, junto a la trombocitopenia, se presenta la anemia normocítica o macrocítica, comúnmente hipocrómica, con dependencia en el rango de hemólisis y de la respuesta compensadora de la médula ósea. Y vinculada fundamentalmente con neutropenia. Como se ha planteado el diagnóstico de SEF se hace por exclusión por lo que tarda algún tiempo en llegar al mismo¹⁹.

Luego de efectuar diferentes pruebas, y descartar otras patologías se llegó al diagnóstico en esta paciente joven. La prueba de Coombs Directo fue positiva como obtuvieron Tango (2018)²⁰ y Zarza et al. (2020)²¹, esto no siempre ocurre así pues en el estudio de Flores et al. (2017) esta prueba directa resultó negativa². Son escasos los datos estadísticos de la presentación del SEF. En menos del 10% es posible hallar etiología, lo que es vital con el fin de garantizar un adecuado tratamiento y mencionar su pronóstico².

La paciente además de la trombocitopenia y eosinofilia, presentaba los signos y la sintomatología descrita en la literatura para el SEF^{22,23,24,25}, con el paso del tiempo se presentaron las complicaciones propias de esta patología como hiperbilirrubinemia, anemia, hemorragias, y afectada por múltiples infecciones lo que conllevó a realizar una esplenectomía. En el transcurso del estudio podemos ver que presentó un embarazo con óbito fetal, que, en una paciente primigesta, joven con todos esos antecedentes de salud puede ocurrir, presentando un alto riesgo de hemólisis. La interrupción del embarazo en este caso fue por óbito fetal, pero en muchas ocasiones sobre todo en pacientes jóvenes, como el estudio de Silva et al (2016)²⁶, los cuadros de hemólisis a repetición ocasionan que la solución sea la interrupción de la gestación²⁷. Ante este tipo de pacientes se recomienda una esplenectomía previa a un próximo embarazo, pues en el bazo es donde ocurre la destrucción plaquetaria, además de un seguimiento del embarazo para evitar complicaciones en el mismo²⁸. La paciente tuvo tratamiento con esteroides a largo plazo, como indican Cimá et al (2016) en su estudio³, y anticuerpos monoclonales e inmunosupresores en la segunda línea, esto llevo a producir otros efectos adversos e infecciones a repetición, además de Síndrome Antifosfolipídico. Este síndrome ha sido asociado con una gran variedad de manifestaciones clínicas como trombocitopenia y anemia hemolítica entre otras. En la investigación de Lirola y Camacho (2020) en el 12% de los casos se vinculó a SEF²⁹. Todo esto conllevó a la indicada esplenectomía en estos casos³, lo que no ocurrió en el estudio de Ante (2018), en Ambato, donde la mejoría con este tratamiento fue evidente³⁰. Algunos estudios describen la eficacia de la combinación de corticosteroides y ciclosporina en pacientes con Síndrome de Evans refractario, sea en pacientes adultos y/o pediátricos para ITP o AIHA^{30,31}.

Kalamamma et al (2016), en su informe, refiere que la remisión se sostuvo por un período mayor a los 12 meses después de haber sido interrumpida la terapia con ciclosporina y prednisolona¹⁶. Igualmente se han encontrado altas tasas de respuesta en pacientes con SEF que han sido tratados con ciclosporina en combinación con prednisolona y dexametasona si la comparamos con el empleo de prednisolona únicamente; incluyendo una reducción de las recaídas en los pacientes que han recibido ciclosporina como tratamiento^{32,33}.

El rituximab o la esplenectomía se valoran en los casos resistentes al tratamiento común o si son dependientes de esteroides, como en el caso que analizamos. El rituximab se prefiere debido al aumento de la respuesta y en aquellos con mayor riesgo de infecciones debido a comorbilidades, para evitar la esplenectomía. Su empleo conjuntamente con esteroides muestra tasas de remisión notoriamente altas (76%)³⁴.

El empleo con efectividad de rituximab también ha quedado constatado en el Síndrome de Evans resistente al tratamiento de primera línea y otras terapias de segunda

línea. Ante (2018) indica una dosis de rituximab es de 375 mg / m² / dosis / semana durante un mes, asociado con esteroides en los adultos³⁰.

Deshayes et al. (2019) plantean que la esplenectomía es cada vez más rara, pero se reserva para aquellos resistentes al tratamiento médico. Esto se debe a elementos como la caída en tasas de respuesta, pero también por la mayor recaída y riesgo de aumento de sepsis, en este caso se empleó por no apreciarse una mejoría notable con el tratamiento, a pesar de haberse empleado el rituximab³⁴.

Luego de realizada la esplenectomía y siguiendo el tratamiento adecuado, con una adherencia alta y chequeos ante cualquier anormalidad, la paciente ya con 23 años de edad, pudo tener un segundo embarazo que transcurrió normalmente, con los debidos controles prenatales y el tratamiento para su patología de base, mostrando que con un seguimiento de su enfermedad y el tratamiento adecuado puede tener acercamiento a la normalidad y mejor calidad de vida, a partir de la atención en esta entidad hospitalaria por parte del personal de la salud de varias especialidades en un trabajo en equipo.

Según Cimá et al. (2016), los pacientes con SEF tienen un pronóstico favorable luego de la esplenectomía siguiendo el tratamiento indicado, aunque cabe destacar la vinculación con demás afecciones autoinmunitarias tipo linfoproliferativo, encontradas en cuadros de tipo grave³. Hansen et al (2019) manifiestan que, en los casos de personas mayores a los 65 años, se evidencia un riesgo mayor por complicaciones de tipo cardíacas y que están relacionadas con la anemia hemolítica inmunitaria y las infecciones posteriores a la esplenectomía³¹.

Conclusiones

Después de una amplia investigación del presente caso clínico de Síndrome de Evans-Fisher es una entidad poco común en nuestro medio, sobre todo en Ecuador que la literatura reporta pocos casos clínicos diagnosticados que requieren un manejo integral compartiendo los conocimientos de distintas especialidades han logrado inicialmente tratar la sintomatología y en el transcurso bajo estricto seguimiento llegar al diagnóstico para poder estabilizar a la paciente, brindarle un tratamiento adecuado y con ello una buena calidad de vida logrando llevar un embarazo en perfectas condiciones, siguiendo todas las normas y procedimientos como indica la literatura.

Referencias

1. Miano M. How I manage Evans syndrome and AIHA cases in children. *Br J Haematol*. 2016; 172: p. 524-34.
2. Flores OA, Escobar MC, Lozano M, Valle JG. Síndrome de Evans en lactantes. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017; 74(2): p. 141-6.
3. Cimá MA, Ayala PM, Lara MI, Abblitt SM. Síndrome de Fisher-Evans o de Evans. *Rev Hematol Mex*. 2016 Abril; 17(2): p. 144-9.
4. Besnard C, Levy E, Ajadjidi N. Pediatric-onset Evans syndrome: Heterogeneous presentation and high frequency of monogenic disorders including LRBA and CTLA4 mutations. *Clin Immunol*. 2018; 188: p. 52-57.
5. Azizi G, Abolhassani H, Asgardoost MH. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017; 13(2).
6. Mantadakis E, Farmaki E. Natural history, pathogenesis, and treatment of Evans syndrome in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017; 39(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28654461>; p. 413-9.
7. Hadjadj J, Aladjidi N, Fernandes H, Leverger G, Magerus A, Mazerolles F, et al. Pediatric Evans syndrome is associated with a high frequency of potentially damaging variants in immune genes. *Blood*. 2019 July; 134(1): p. 9-21.
8. Fischer A, Rausell A. What do primary immunodeficiencies tell us about the essentiality/redundancy of immune responses. *Semin Immunol*. 2018; 36: p. 13-16.
9. Fischer A, Provot J, Jais J, Alcais A, Mahlaout N. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *Clin Immunol*. 2017; 140(5): p. 1388-93.
10. Ghushie M, Bijwe S. Evans Syndrome – A Case Report. *Journal of Dental and Medical Sciences*. 2018 April; 17(8). Disponible en: <http://www.iosrjournals.org/iosr-jdms/papers/Vol17-issue4/Version-8/N1704086667.pdf>; p. 66-67.
11. Kamruzzaman M, Hossain M, Shahin UI, Islam M, Mohammad K, Towhid M, et al. A case report of Evans Syndrome. *Faridpur Medical College Journal*. 2017; 12(Disponible en: <https://www.banglajol.info/index.php/FMCCJ/article/view/34237>): p. 88-91.
12. Weinreich MA, Vogel TP, Rao VK, Milner JD. Up, down, and all around: diagnosis and treatment of novel STAT3 variant. *Front Pediatr*. 2017; 5.
13. Provan D, Arnold DM, Bussell JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019; 3: p. 3780-3817.
14. Prasad M. Evans Syndrome Medication: Corticosteroids, Immune Globulins. *Drugs & Diseases*. 2018 September; 1(Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/955266-medication>).
15. Katz J, Parikh K. Intravenous Immunoglobulin: Overview, Uses of Intravenous Immunoglobulin, Pharmacology and Monitoring. *Journal of American Society of Clinical Oncology*. 2018 Jul; 1.
16. Kamalamma R, Badam S, Mahankali N. Evans syndrome with severe thrombocytopenia: a rare presentation. *International Journal of Contemporary Pediatrics*. 2016; 1: p. 1474-6.
17. Penel M, Bertrand Y, Fernandes H. Treatment with cyclosporin in autoimmune cytopenias in children: the experience from the French cohort OBS' CEREVANCE. *Am J Haematol*. 2018; 93(8).

18. Miano M. How I manage Evans syndrome and AIHA cases in children. *Br J Haematol.* 2016; 172: p. 524-34.
19. Porcelijn L, Huiskes E, Oldert G, Schipperus M, Zwaginga JJ, De Haas M. Detection of platelet autoantibodies to identify immune thrombocytopenia: State of the art. *Br J Haematol.* 2018; 182: p. 423-6.
20. Tango R. Coombs test. *Medline plus.* 2018 Jan; 1.
21. Zarza J, Von Horoch J, Aguayo N, Báez E. Evans syndrome associated with antiphospholipid antibodies in a patient with SARS-COV-2 infection. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020; 42(4): p. 309-12.
22. Hermosin A, Pereira E, Calviño I. Síndrome de Fisher Evans. *Revist Electrónica de Portales Médicos.* 2017 Septiembre; 12(17).
23. Laja D, Zavala E, Vilca M. Dermatomiositis y síndrome de Evans asociado a infección por HTLV-1. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2016; 33(1): p. 162-7.
24. Muñoz LA. Informe de caso clínico, paciente femenina 51 años con diagnóstico de Síndrome Evans y púrpura trombocitopénica trombótica en el Hospital Carlos Andrade Marín en enero 2019. Tesis de Grado. Quito: Universidad San Francisco de Quito; 2019.
25. López H, Peña C, Gajardo C, Valladares X, Cabrera ME. Anemia hemolítica autoinmune en Chile: un análisis retrospectivo de 43 pacientes. *Rev Med Chile.* 2019; 147: p. 836-41.
26. Silva M, Urribastera A, Fernández L, Socorro M, Portelles A. Síndrome de Evans Fisher. *CCM.* 2016; 20(3): p. 536-41.
27. Michel M, Ruggeri M, González TJ, Alkindi SS, Cheze S, Ghanima W, et al. Use of thrombopoietin receptor agonists for immune thrombocytopenia in pregnancy: Results from a multicenter study. *Blood.* 2020; 135.
28. Jaime JC, Aguilar PE, Salazar L, Gómez D. Evans syndrome: clinical perspectives, biological insights and treatment modalities. *Journal of Blood Medicine.* 2018; 9: p. 171-84.
29. Lirola MJ, Camacho M. Síndrome antifosfolípido. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2020; 2: p. 141-154.
30. Ante MA. Síndrome de Fisher-Evans en el Hospital General Latacunga, en el periodo 2017-2018, a propósito de un caso. Tesis de Grado. Ambato: UNIANDES, Facultad de Ciencias Médicas; 2018.
31. Hansen DL, Moller S, Andersen K, Gaist D, Frederiksen H. Evans syndrome in adults—Incidence, prevalence, and survival in a nationwide cohort. *Am J Hematol.* 2019; 94: p. 1081-90.
32. Mithoowani S, Gregory K, Goy J, Miller MC, Wang G, Noroozi N, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2016; 3: p. 489-96.
33. Wei Y, Ji XB, Wang YW, Wang JX, Yang EQ, Wang ZC. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: A prospective multicenter randomized trial. *Blood.* 2016; 127: p. 296-302.
34. Deshayes S, Khellaf M, Zarour A, Layese R, Fain O, Terriou L, et al. Long-term safety and efficacy of rituximab in 248 adults with immune thrombocytopenia: Results at 5 years from the French prospective registry ITP-ritux. *Am J Hematol.* 2019; 94: p. 1314-24.