

Síndrome de Evans y meningitis tuberculosa. A propósito de un caso

*MD. Pablo Xavier Alejandro Torres, **Med. Ximena Jackeline Granda Villa, *** Med. Jimmy Gabriel Herrera Samaniego. **** Md. René Gustavo Herrera Samaniego *****Md. Cristian Alfonso Galarza Sánchez, ***** Joel Asdrúbal Rodríguez Gutiérrez. ***** Med. Mario Patricio Luzuriaga Rodríguez.

* Médico General. Médico Residente en Medihospital.

** Médico General. Médico de la Maternidad Municipal Julia Esther González Delgado.

*** Médico General. Médico Residente en Clínica de Especialidades Mogrovejo.

**** Médico General. Médico Residente de Solca Loja.

***** Médico Internista. Docente Investigador del Área de Medicina Humana de la Universidad Nacional de Loja. Diplomado en Diabetes. Médico Tratante de Hospital Clínica Medilab.

***** Médico Cirujano Partero. Maestría en gestión Directiva en Salud. Especialista en Medicina Familiar.

***** Médico General.

Universidad Nacional de Loja, Facultad de la Salud Humana, Carrera de Medicina

RESUMEN

El síndrome de Evans es un trastorno hematológico crónico y poco frecuente, que puede ser tanto idiopático como secundario a otra patología subsecuente. Debido a la presencia de anticuerpos contra antígenos de membrana, de hematíes y plaquetas, deriva la anemia hemolítica inmunitaria siendo la característica primordial de la enfermedad, cursando simultáneamente con trombocitopenia inmunitaria crónica y, ocasionalmente neutropenia autoinmune. Las Manifestaciones predominantes son hemorrágicas en piel y mucosas, generalmente con tendencia a la cronicidad. Suele asociarse frecuentemente con otras enfermedades autoinmunes y la inmunodeficiencia hace proclive al afectado a enfermedades oportunistas como tuberculosis.

Se presenta el caso de una paciente joven, por una descompensación de enfermedad de base, Anemia Hemolítica Autoinmune; cuyo diagnóstico se confirma con Coombs directo positivo. Concomitantemente padece meningitis tuberculosa, debido a la predisposición inmunológica y la zona endémica de residencia, motivo por el cual es ingresada con deterioro del estado de la conciencia.

Palabras Clave:

Síndrome de Evans, meningitis tuberculosa, enfermedad renal crónica, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia autoinmune.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Fisher-Evans o de Evans es la expresión de una anemia hemolítica autoinmune (AHA) simultánea o subsecuente a trombocitopenia autoinmune y en ocasiones puede presentarse también neutropenia inmunitaria (Cimá-Castañeda, 2016, p.145).

En este síndrome los autoanticuerpos sin reacción cruzada se dirigen contra diferentes determinantes antigénicos en los glóbulos rojos, plaquetas y, en ocasiones, neutrófilos; sin embargo, el mecanismo fisiopatológico exacto es desconocido (Michel, 2014). En los informes científicos actuales se ha encontrado que es común que este síndrome reporte disminución en el porcentaje de células T4 (Jaime-Pérez et al., 2015).

La gravedad de los síntomas y la demora entre episodios de anemia hemolítica autoinmune y/o púrpura trombocitopénica idiopática son variables. Puede manifestarse en la infancia o en la edad adulta. En casos no simultáneos en personas adultas, el intervalo entre episodios es, de media, 4 años. La anemia hemolítica autoinmune se manifiesta como debilidad inusual, palidez, fatiga con taquicardia y disnea de esfuerzo y, en algunos casos, con ictericia y/o orina oscura. Tiene como característica un curso con exacerbaciones y remisiones frecuentes y de evolución crónica (Michel, 2014).

El diagnóstico se realiza mediante la exclusión de otras patologías, incluidos los procesos infecciosos y las enfermedades malignas y autoinmunes. Se presenta con bicitopenia (recuento sérico bajo de glóbulos rojos y plaquetas), que puede coincidir u ocurrir por separado o secuencialmente (Jaime-Pérez et al., 2015).

La meningitis tuberculosa (MTB) por su parte es causada por el Mycobacterium tuberculosis, es una forma grave de tuberculosis que afecta las membranas que cubren el cerebro y la médula espinal. Se asocia con altas tasas de muerte y discapacidad (Jullien, Ryan, Modi, Bhatia, 2016).

Surge por la diseminación de los bacilos al espacio subaracnoideo a partir de un tuberculoma cerebral o parameningeo de origen hematógeno. La diseminación hematógena está controlada por la inmunidad celular. De ahí la eficacia con BCG y la sensibilidad aumentada en los pacientes inmunodeprimidos. La meningitis puede coincidir o no con una reactivación de la infección fuera del sistema nervioso central (SNC), con frecuencia una tuberculosis pulmonar miliar. Rara vez tiene un comienzo agudo, suele ser insidioso e inespecífico con un síndrome de malestar general, inapetencia, pérdida de peso, febrícula, en ocasiones asociado al dolor abdominal, mialgia o sudoración nocturna (Zarranz, 2018).

REPORTE DE CASO

Familiar de paciente de sexo femenino de 30 años de edad, diagnosticada hace dos años y medio con anemia hemolítica autoinmune, refiere que desde hace 8 días aproximadamente presenta deterioro del estado de conciencia, Glasgow (11/15), acompañado de pérdida de la fuerza muscular en sus cuatro extremidades con dificultad para el movimiento de los miembros inferiores, deterioro de la respuesta verbal, astenia, adinamia e ictericia leve generalizada, por lo que es llevada al servicio de emergencias del Hospital de Piñas. Al realizar exámenes complementarios se evidencia hemoglobina de 4.8 g/dL y hematocrito de 17.5%, además de plaquetopenia (81000 U/mm³), por lo que se decide interconsulta al servicio de hematología del Hospital Isidro Ayora de Loja, para estabilización de enfermedad de base.

Paciente no refiere antecedentes quirúrgicos ni alergias, entre los antecedentes patológicos personales, presenta:

- Anemia hemolítica autoinmune diagnosticada hace 2 años y medio sin tratamiento desde hace 2 años.
- Insuficiencia renal diagnosticada hace 3 meses aproximadamente sin tratamiento actual

Antecedentes personales traumáticos: Caída de altura hace aproximadamente 6 meses, sin posterior pérdida del estado de conciencia, con compromiso clavicular.

Antecedentes personales ginecoobstétricos:

- Gestas: 0
- Abortos: 0
- Menarquia: 13 años, ciclos regulares cada 30 días con duración de 3 a 4 días en abundante cantidad.

Entre los antecedentes patológicos familiares no refiere ninguno de importancia.

Examen Físico: Signos Vitales

- Presión arterial (PA): 180/115 mmHg

- Frecuencia cardiaca (FC): 105 latidos por minuto (lpm)
- Frecuencia respiratoria (FR): 18 respiraciones por minuto (rpm)
- Sat. O2: 96% con FIO2 21%
- Temperatura: 36°
- Peso: 55kg
- Talla: 1,56 m
- Índice de masa corporal (IMC): 22,63 kg/m²

Examen somático general

Estado de conciencia: Paciente desorientada en tiempo, espacio y persona; No obedece a órdenes sencillas, ausencia de movimientos espontáneos de las 4 extremidades, pero responde y localiza estímulos dolorosos.

- **Glasgow:** 11/15
- **Motora:** 5/6
- **Verbal:** 2/5
- **Ocular:** 4/4

Biotipo: mesomorfo

Actitud: decúbito dorsal.

Edad aparente: concuerda con la edad real.

Marcha: No valorable.

Llenado capilar: 2 segundos.

Piel y faneras: Elasticidad y turgencia presente, Diaforesis nocturna. Coiloniquia.

Examen Físico Regional:

Cabeza: Cráneo: normocefálico, de tamaño y volumen normal. No se palpan prominencias, depresiones o puntos dolorosos. **Cara: Ojos:** Pupilas isocóricas fotorreactivas, escleras anictéricas. Conjuntivas pálidas. **Oídos:** Pabellón auricular de morfología normal y conducto auditivo externo permeable. **Nariz:** Fosas nasales permeables. **Boca:** Mucosas orales húmedas, ausencia de ulceraciones. **Orofaringe:** No congestiva.

Cuello: Simétrico, móvil, no ingurgitación yugular, no se palpan adenopatías, Tiroides A0 (Maniobra de Crile).

Tórax: Inspección: Simétrico, movimientos respiratorios de amplitud y frecuencia normal (18 rpm), sin presencia de cicatrices. **Palpación:** Expansión y elasticidad torácica normal, frémito vocal normal, no se palpan puntos dolorosos. **Auscultación: Corazón:** R1-R2 rítmicos, soplo en foco mitral grado III-VI presente. **Pulmones:** Murmullo alveolar conservado, no ruidos sobreañadidos. Campos pulmonares ventilados.

Abdomen: Inspección: Simétrico, sin presencia de cicatrices. **Palpación:** Suave, depresible, sin masas, no doloroso a la palpación, MacBurney negativo, Psoas negativo, Murphy negativo, Rovsing negativo. **Auscultación:** Ruidos hidroaéreos presentes, onda ascítica negativa. **Extremidades:** Tono y fuerza disminuidas en extremidades superiores e inferiores, grado 2, según escala de Daniel's. Sin presencia de edemas.

Evolución:

Exámenes complementarios:

Exámenes de laboratorio

- **Biometría Hemática**

Glóbulos blancos: 13.9/mm³ (4.8 - 10.8)

Linfocitos: 10.7% (30.5 – 45.5)

Monocitos: 4,2% (5,5 - 11,7)

Neutrófilos: 84.3% (40.0 – 65.0)

Eosinófilos: 0,00% (0,50 - 2,90)

Basófilos: 0,1% (0.2 – 1.0)

Glóbulos rojos: 3,7 M/uL (4.2 – 5.1)

Hemoglobina: 8.2 g/dL (12.0-16.0)

Hematocrito: 27.9 % (37.0 – 47.0)

MCV: 74.6 fL (81.0 - 99.0)

MCH: 21.9 Pg (27.0 - 32.0)

MCHC: 29 g/dL (32.0 - 36.0)

RDW-CV Ancho de distribución de eritrocitos CV: 21.7 % (11.5 – 15.5)

RDW-SD Ancho de distribución de eritrocitos DS: 54.3 fL (37.0 - 54.0)

Plaquetas: 28.0 k/uL (130 – 400)

- **Química sanguínea**

Urea: 151.3 mg/dl (10.0 - 50.0)

Creatinina: 2.8 mg/dl (0.5- 1.1)

C-G corregido SC (mL/min/1,73 m²): 32.85 ml/min

Calcio total: 8.1 mg/dl (8.6 – 10.0)

Fósforo en suero: 7.1 mg/dl (2.7 – 4.5)

PCR cuantitativo 19.8 mg/L (0 - 5)

Proteínas totales:

Glucosa en líquido: 60,7 mg/dl

Ldh líquidos cito/bac: 33.0 U/dl (0.0 – 400.0)

Proteínas en líquido cefalorraquídeo (LCR): 67 mg/dl (15.0 – 45.0)

- **Inmunología**

COOMBS DIRECTO: Positivo

VDRL: No reactivo

- **Microbiología**

Examen KOH: No es aparente la observación de estructuras fúngicas

Tinta china: Negativa

Cultivo de líquidos CITO/BAC: Sin crecimiento bacteriano en 48 h de incubación

Examen GRAM: No es aparente la observación de bacterias

- **Hormonal**

T3 libre: 1.630 Pmol/L (3.100 – 6.800)

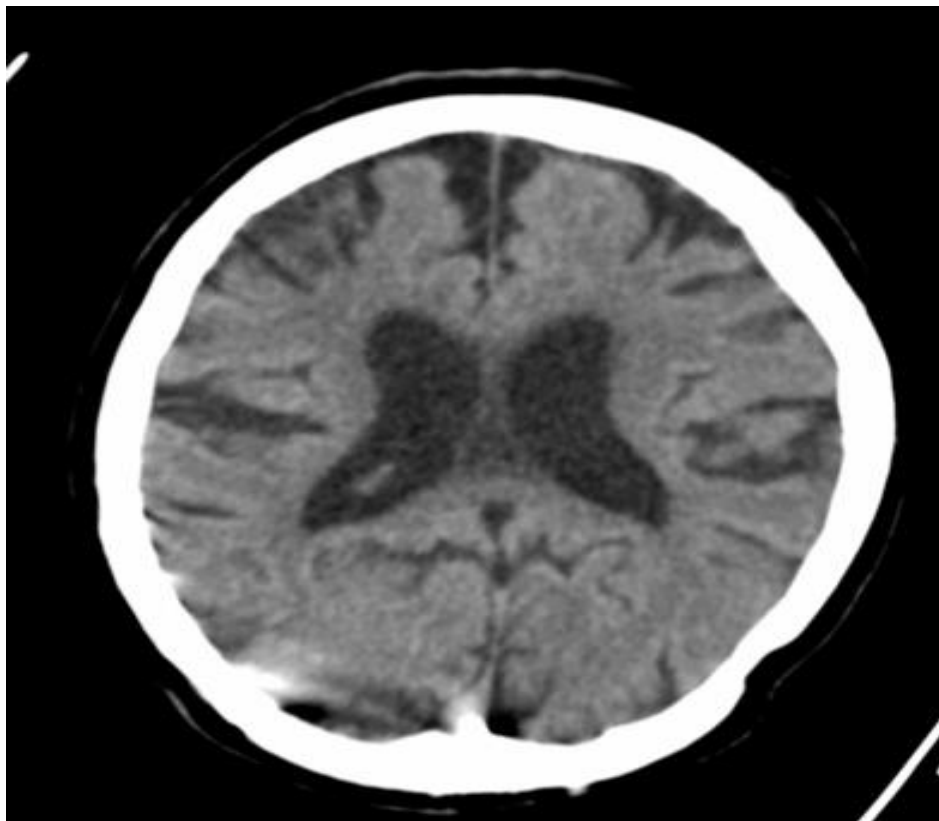
Paratohormona: 364.500 Pg/ml (11.000 – 67.000)

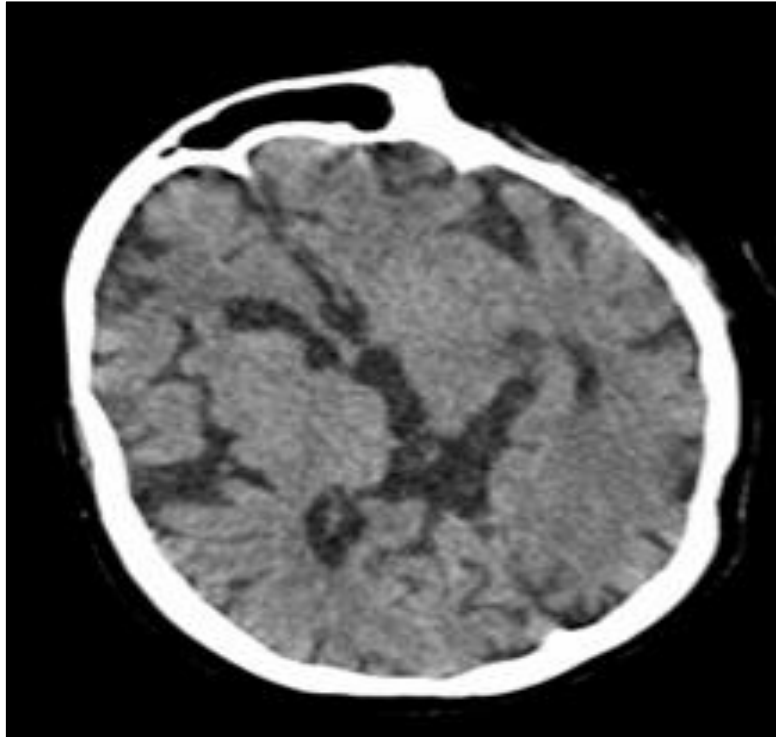
Exámenes de Imagen:

TAC CEREBRAL (31/05/2019)

Figura 1. TAC cerebral:

A y B: Cortes axiales secuenciales con técnica helicoidal desde la base del cráneo hasta el vértex en fase simple, donde se puede observar aumento en la amplitud y profundidad de los surcos cerebrales. Signos de atrofia cerebral asociados a hidrocefalia exvacuum.





DESCRIPCIÓN

Se realizan cortes axiales secuenciales con técnica helicoidal desde la base del cráneo hasta el vértex en fase simple.

Estudio con artefacto de movimiento, parcialmente valorable.

Aumento en la amplitud y profundidad de los surcos cerebrales de manera difusa, asociado a aumento del índice de Evans 0,34.

Las cisternas de la base, el espacio subaracnoideo de la convexidad y el sistema ventricular supra e infratentorial muestran característica morfológicas normales.

La densidad de la sustancia blanca y gris es normal, no observándose signos de lesión ocupando espacio ni otras alteraciones.

No se evidencian calcificaciones posteriores.

Fosa posterior y cuarto ventrículo sin alteraciones.

Las estructuras de la línea media conservan su posición habitual.

Las estructuras óseas no muestran alteraciones.

Conclusión: signos de atrofia cerebral difusa asociado a hidrocefalia exvacuum

ECOGRAFÍA DE ABDOMEN SUPERIOR (04/06/2019)

Figura 2: Ecografía de abdomen superior-Hígado: Hígado de forma y tamaño normal, bordes regulares, ecogenicidad conservada, no se observan lesiones focales ocupantes de espacio.

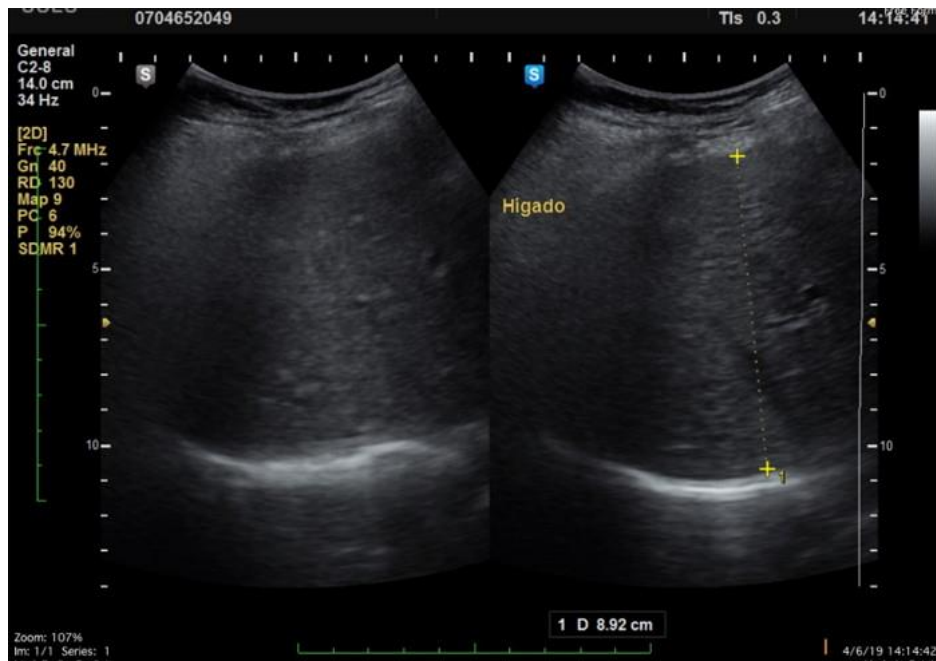


Figura 3: Ecografía abdominal superior-Bazo: Bazo de morfología normal.

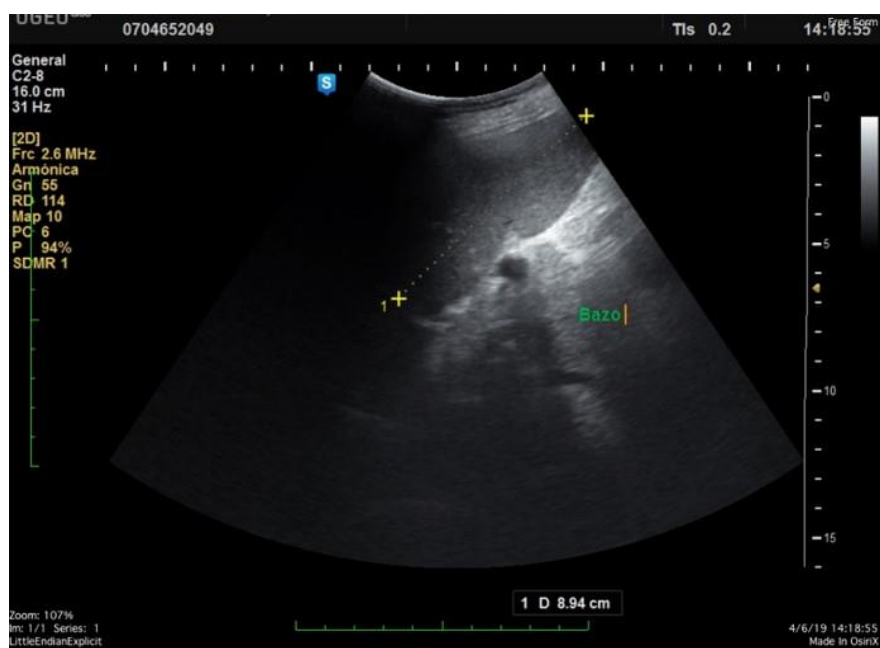


Figura 4. Ecografía de abdomen superior-Riñones izquierdo y derecho:

Riñones de tamaño normal, ecogenicidad aumentada de su parénquima con abolición de la relación corteza-médula.

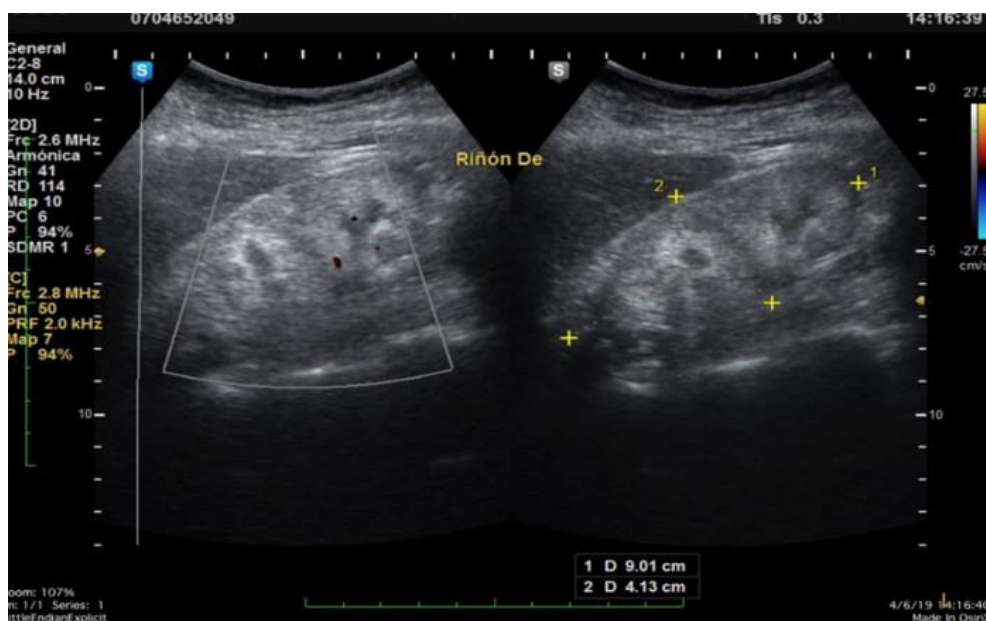
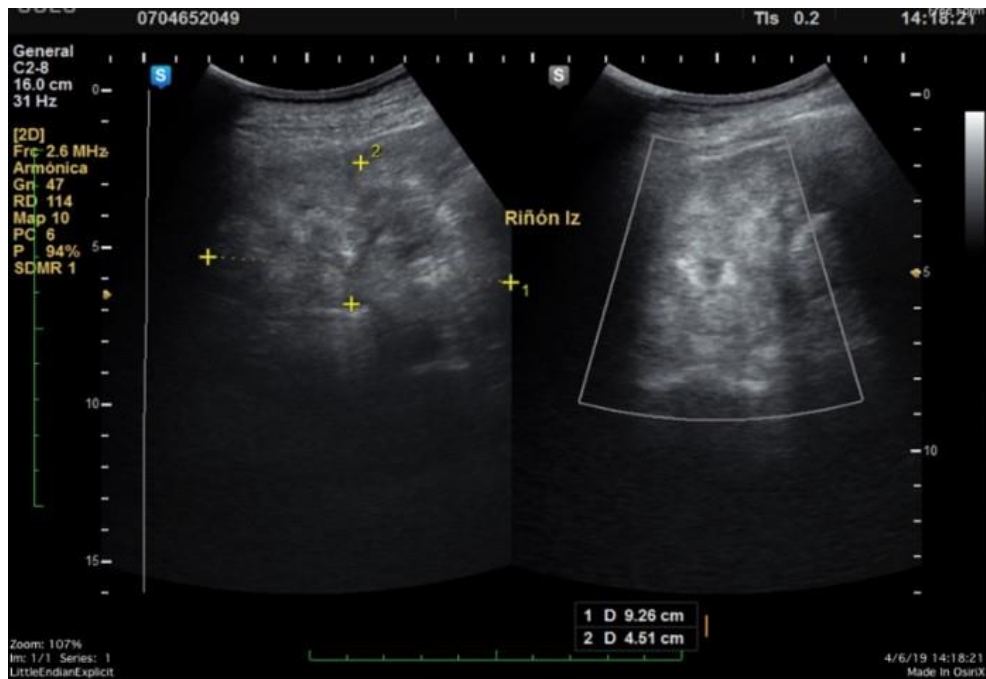
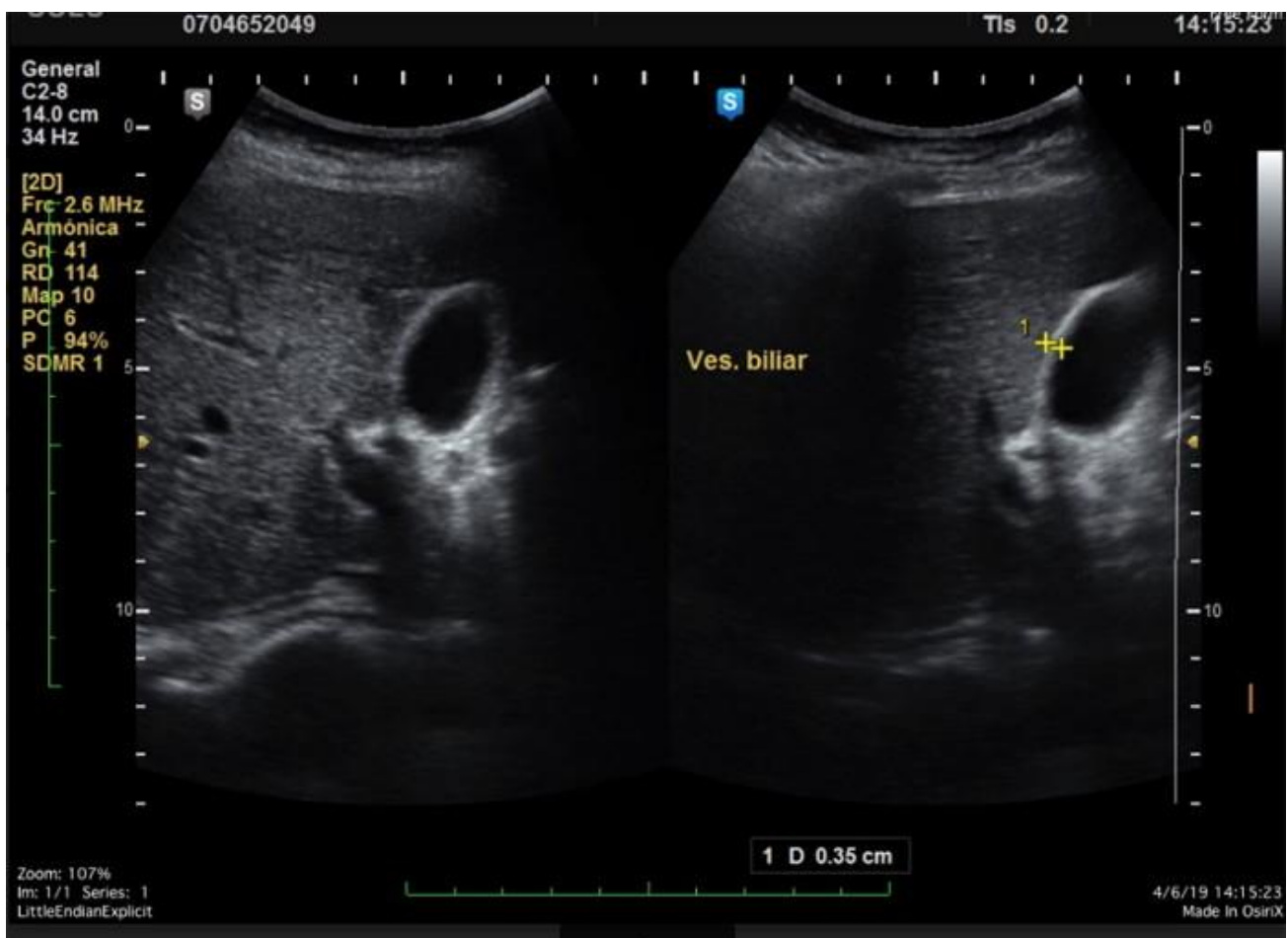


Figura 5. Ecografía abdominal superior-Vesícula biliar:

Vesícula distendida, paredes engrosadas, sin cálculos al interior.

No se observa dilataciones de las vías intra, ni extra hepáticas, el calibre del conducto hepatocolédoco es adecuado, mide 2,8mm.



Se realiza rastreo de abdomen superior observando: Hígado de forma y tamaño normal, bordes regulares, ecogenicidad conservada, no se observan lesiones focales ocupantes de espacio. No se observa dilatación de vías biliares intra y extrahepáticas, calibre del conducto hepatocolédoco adecuado, mide 2,8 mm. Vesícula distendida, paredes engrosadas, sin cálculos al interior. Páncreas no valorable Bazo de morfología normal. Riñones de tamaño normal, ecogenicidad aumentada de su parénquima con abolición de la relación corteza - médula, sin ectasia ni litos valorables al estudio. No se observa líquido libre en cavidad.

Conclusión: Insuficiencia renal crónica

DIAGNÓSTICO:

1. Síndrome de Evans (CIE-10: D69.3)
2. Anemia ferropénica (CIE-10: D50)
3. Insuficiencia renal crónica (CIE-10: N18)
4. Estenosis mitral severa (CIE-10: I05.0)
5. Meningitis tuberculosa (CIE-10: A17.0)

TRATAMIENTO:

- Prednisona 60mg por VO cada día.
- Ácido fólico 5mg por VO cada día.
- Ranitidina 50mg IV cada 12 horas.
- Paquete globular.
- Hierro 300mg diluido en 300ml de solución salina 0.9% IV.
- Losartán 50mg por VO.
- Nifedipino 10mg por VO.
- Furosemida 20mg IV c/8 horas
- Carvedilol 12.5mg VO c/12 horas.
- Isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol comprimidos diarios.
- Complejo B 5ml IV diario.
- Levofloxacina 750mg c/48 horas
- Eritropoyetina 2000 U 1 ampolla subcutánea

DISCUSIÓN

El síndrome de Evans es un desorden poco frecuente causado por fallas en los mecanismos autoinmunes. Se caracteriza por la asociación de anemia hemolítica autoinmune con disminución de la supervivencia del glóbulo rojo, causada por anticuerpos contra antígenos de la superficie del mismo y anticuerpos contra antígenos de la membrana plaquetaria. Los anticuerpos que intervienen han sido caracterizados como inmunoglobulinas de tipo IgG o IgM, actúan directamente contra los antígenos de la membrana del hematíe o bien, mediante la formación de complejos inmunes dirigidos contra ella (Larquín, 2008).

De acuerdo a Ragini (2019), el Síndrome de Evans constituye un diagnóstico de exclusión. Por tanto, conviene descartar etiologías comunes como la deficiencia de IgA, Púrpura Trombocitopénica Trombótica, causas infecciosas (VIH/SIDA), otras enfermedades autoinmunes como Síndrome Linfoproliferativo Autoinmune (ALPS), deficiencia inmunitaria variable común y tumores malignos; ya que todos requieren diferentes tratamientos. Otras condiciones que cursan con anemia hemolítica y trombocitopenia, y pueden dificultar el diagnóstico incluyen hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome hemolítico urémico y síndrome de Kasabach-Merrit.

Inicialmente se comenzó el estudio y tratamiento de esta paciente utilizando como eje principal, la descompensación de enfermedad de base, anemia hemolítica autoinmune; a lo que se agrega deterioro del estado de la conciencia, debilidad muscular y trombocitopenia.

Al analizar la existencia simultánea de anemia hemolítica autoinmunitaria y trombocitopenia, en ausencia de una causa conocida, se presume en el desarrollo de una alteración autoinmunitaria poco frecuente conocida como Síndrome de Evans, la cual cursa con bicitopenia y se confirma con la prueba de antiglobulina de Coombs directa positiva.

Las manifestaciones clínicas propias de esta patología, incluyen palidez, letargo, ictericia, insuficiencia cardíaca (en casos severos), petequias, hematomas y sangrados mucocutáneos, entre otros. También pueden reportarse linfadenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia. En el laboratorio puede encontrarse policromasia, esferocitos, reticulocitosis, hiperbilirrubinemia no conjugada, descenso de las haptoglobulinas y prueba de antiglobulina directa positiva, la misma es necesaria para poder definir el diagnóstico de Síndrome de Evans. En el aspirado de la médula ósea puede haber megacariocitos o eritroblastos aumentados.

El cuadro clínico en nuestra paciente, aparece de manera simultánea con una evolución subaguda, presentando deterioro del estado de la conciencia, palidez y malestar general, en concordancia con los datos de laboratorio y Coombs directo positivo.

El tratamiento de primera línea lo constituyen los corticoesteroides; 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 sucesivas de 10, 5, 2 y 1 mg/kg/día, una semana cada uno. Como segunda línea existe una lista variable de medicamentos: ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, rituximab, entre otros inmunosupresores, así como quimioterápicos, anticuerpos, fármacos de administración infrecuente, esplenectomía y plasmaféresis. En nuestro caso, la paciente se trató con prednisona 60 mg/día, vía oral, con lo que se obtuvo alivio sintomático y una mejoría en la línea celular mieloide.

Dada la situación de riesgo vital (insuficiencia respiratoria, shock, requerimiento de hemodiálisis) luego de la administración de prednisona, la paciente recibió transfusión de glóbulos rojos lavados. No tenía historia de transfusiones previas ni embarazos. Adicionalmente, se administra 300 mg de hierro diluido y eritropoyetina 2000 U. Logrando evolución satisfactoria, aunque no alcanzó valores de normalidad hematológica. Se confirmó importancia diagnóstica y respuesta favorable al tratamiento de base de la paciente.

A lo largo del estudio de la paciente se presentaron hallazgos incidentales que modificaron el tratamiento de la paciente, se confirman, diagnóstico de estenosis mitral categorizada como severa, meningitis tuberculosa e insuficiencia renal crónica en etapa III (Clearance de creatinina 32.85 ml/min). Se administra el tratamiento antifímico de primera línea (isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida) y se logra de tal manera la evolución favorable de los síntomas neurológicos.

CONCLUSIONES

- 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.

RECOMENDACIÓN

- Con el objetivo de determinar si se trata de un Síndrome de Evans idiopático o secundario se recomienda solicitar serologías virales y autoanticuerpos para estudio de enfermedades del colágeno.

- En lo que respecta al antecedente de trombocitopenia, aunque la mayoría de los casos son esporádicos, se debe sospechar de una susceptibilidad genética heredada de los progenitores, que pudo haber incrementado el riesgo de padecer este tipo de patologías hematológicas autoinmunes.

BIBLIOGRAFÍA

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

Michel, M. (2014). Síndrome de Evans. [online] Orphanet. Available at: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=1959 [Accessed 11 Aug. 2019].

Larquin Comet, José Ignacio, Risco Almenares, Gladys Melvys, Alarcón Martínez, Yanet, & Álvarez Hidalgo, Roberto. (2008). Síndrome de Evans: Reporte de un caso. Revista Archivo Médico de Camagüey, 12(1)

Recuperado en 10 de agosto de 2019, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552008000100014&lng=es&tlng=es.

Jaime-Pérez, J., Guerra-Leal, L., López-Razo, O., Méndez-Ramírez, N. and Gómez-Almaguer, D. (2015). Experience with Evans syndrome in an academic referral center. *Revista Brasileira de Hematología e Hemoterapia*, 37(4), pp.230-235.

Jullien S, Ryan H, Modi M, Bhatia R. Six months therapy for tuberculous meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 9. Art. No.: CD012091. DOI: 10.1002/14651858. CD012091.pub2

Ragini, M. (2019). Evans Syndrome Differential Diagnoses. [online] Medscape. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/955266-differential> [Accessed 11 Aug. 2019].

Zarranz Imirizaldu, J. (2018). *Neurología*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2018, p.267.