



Residência **RP** Pediátrica

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

CASO INTERACTIVO

Un niño con cuadro súbito de anemia y trombocitopenia - ¿Cuál es su diagnóstico?

A child with acute anemia and thrombocytopenia - What is the diagnostic?

Autores: João Gabriel Policeno Campos¹, Bárbara Cunto Sobrinho², Graziela Toledo Costa Mayrink³, Ana Lúcia de Lima Guedes⁴, Sabine Teixeira Ferraz Grunewald⁵
Organizadoras: Sandra Mara Amaral⁶, Patrícia Fernandes Barreto Costa⁷

Paciente de sexo masculino con 7 años y 2 meses, de etnia afro, quien presentó cuadro súbito de fiebre con temperatura axilar de 38 a 39°C, con picos diarios y de carácter intermitente, durante 12 días, con difícil control del mismo bajo el uso de antitérmicos. Al inicio del cuadro, también presentó cefalea frontal y edema periorbital bilateral. Negaba historial de emesis y alteraciones neurológicas. Al octavo día de la enfermedad, evolucionó con fuerte dolor abdominal en región epigástrica, hiporexia, palidez y adelgazamiento de tono cuantificado. Fue atendido en la unidad de emergencia, siendo internado para investigación y tratamiento. En la admisión, el hemograma reveló hemoglobina de 3,8 g/dl, plaquetas de 75.900/mm³ y prueba de Coombs directa positiva. Ante el cuadro de anemia grave, fue sometido a la transfusión de concentrado de hematíes, sin embargo durante el procedimiento presentó dificultad respiratoria, escalofríos y fiebre persistente, que motivaron suspensión de la transfusión.

Después de dos días fue sometido a nueva hemotransfusión, sin nuevas recurrencias. Los exámenes realizados durante la internación están listados en la Tabla 1.

1) Ante las señales y síntomas descritos, ¿cuáles la principal hipótesis diagnóstica para el caso?

- A) Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida.
- B) Lupus Eritematoso Sistémico.
- C) Enfermedad de Hodgkin.
- D) Síndrome de Evans.
- E) Trombocitopenia inmune.

- El Síndrome de Evans es una enfermedad autoinmune poco frecuente, de etiología desconocida. Se caracteriza por la presencia simultánea o secuencial

¹ Académico de Medicina de la Universidad Federal de Juiz de Fora - Académico de Medicina de la Universidad Federal de Juiz de Fora.

² Residente en Pediatría en el Hospital Universitario de la Universidad Federal de Juiz de Fora - Residente en Pediatría en el Hospital Universitario de la Universidad Federal de Juiz de Fora, MG, Brasil.

³ Hematóloga y Hemoterapeuta por el Hospital Universitario de la Universidad Federal de Juiz de Fora - Médica del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de la Universidad Federal de Juiz de Fora, MG, Brasil.

⁴ Infectóloga Pediatra por la Universidad Federal de Río de Janeiro - Profesora Asistente del Departamento Materno-Infantil de la Facultad de Medicina de la Universidad Federal de Juiz de Fora, MG, Brasil.

⁵ Hematóloga y Hemoterapeuta Pediatra - Profesora Auxiliar del Depto. Materno-Infantil de la Facultad de Medicina de la Universidad Federal de Juiz de Fora, MG, Brasil.

⁶ Médica pediatra. Funcionaria jubilada del Hospital Federal de los Funcionarios del Estado. Río de Janeiro, RJ, Brasil

⁷ Profesora de Neumología Pediátrica. Universidad Federal del Estado de Río de Janeiro - UNIRIO.

Médica del Sector de Neumología del IFF/Fiocruz.

Dirección:

Sabrine Teixeira Ferraz Grunewald.

Hospital Universitario de la UFJF - Enfermería de Pediatría. Rua Catulo Bregliieri, s/nº, Barrio Santa Catarina. Juiz de Fora, MG, Brasil. CEP: 36036-110

Table 1. Principales exámenes complementarios realizados durante la internación.

Examen	Resultado	Examen	Resultado
Hemoglobina	3,8g/dl	Sodio	135 mEq/l
Hematocrito	9,4%	Potasio	3,6 mEq/l
VCM	77,6fl	Calcio Total	10 mg/dl
HCM	31pg	Magnesio	1,4 mg/dl
CHCM	32,5g/dl	Creatinina	0,38 mg/dl
RDW	11,4%	Albumina	4,2 g/dl
Leucocitos Totales	7700/mm ³	Amilasa	81U/l
Segmentados	75%	TGO/AST	119 Uk
Eosinófilos	1%	TGP/ALT	31 Uk
Linfocitos	20%	Bilirrubina Directa	0,83 mg/dl
Monocitos	4%	Bilirrubina Indirecta	2,18 mg/dl
Plaquetas	75900/mm ³	PCR	15,3 mg/dl
VHS 1ª h	12,8 mm	LDH	1581 U/l
Coombs directo	Positivo		

de anemia hemolítica autoinmune (AHA) y trombocitopenia inmune (PTI)^{1,2}. Este síndrome puede ser clasificado como primario o idiopático cuando no hay ninguna enfermedad asociada, y secundaria cuando está asociada a otras enfermedades autoinmunes¹.

- El curso clínico de la enfermedad es crónico, caracterizado por exacerbaciones y remisiones frecuentes a lo largo de la vida².

2) ¿Cuáles exámenes pueden ser solicitados para confirmar el diagnóstico?

- A) Hemograma y prueba de Coombs directo.
- B) Anticuerpos antinucleares (ANAs).
- C) Transaminasas y serologías.
- D) Biopsia de medula y USG de abdomen.
- E) Todas las opciones de antes

- Ningún examen de laboratorio es gold standard para el diagnóstico, y la sospecha debe basarse en la evaluación clínica y de laboratorio. Señales y síntomas característicos de anemia hemolítica (palidez, letargo, ictericia, insuficiencia cardíaca, en los casos más graves) y de trombocitopenia (petequias, equimosis, hemorragia mucocutánea) pueden estar presentes. El examen físico puede revelar linfadenomegalia, hepatomegalia y/o esplenomegalia^{3,4}.
- En los exámenes de laboratorio, las pruebas de hemólisis pueden estar alteradas, tales como aumento de deshidrogenasa láctica (LDH) y bilirrubinas, además de reticulocitosis. El

hemograma revela anemia usualmente normocítica y plaquetopenia⁴. Como el síndrome de Evans puede ser secundario a procesos infecciosos diversos, la solicitud de serologías diversas puede ser útil para complementación diagnóstica. Los exámenes de laboratorio del paciente son presentados en la Tabla 1.

- Sin embargo, el diagnóstico definitivo solo puede ser confirmado tras la investigación y exclusión de otras patologías posibles. Una variedad de pruebas puede ser solicitada para eliminar otras condiciones. Esas pruebas pueden incluir biopsia de medula ósea, ensayos de anticuerpos adicionales, en los casos más complejos tomografía computadorizada de tórax, abdomen y pelvis⁵. El diagnóstico específico de Síndrome de Evans puede ser definido cuando hay AHA, confirmado a través de la prueba de coombs directa positivo, y PTI simultáneamente^{1,5}.

3) Al respecto del cuadro presentado por el paciente durante la transfusión de concentrado de hematíes, se puede afirmar que:

- A) Se trata de probable reacción transfusional aguda del tipo hemolítica y la suspensión de la transfusión fue adecuada.
- B) Se trata de probable reacción transfusional por contaminación de la bolsa del concentrado de hematíes por bacterias, y el paciente debería haber recibido antibioticoterapia.
- C) Se trata de reacción transfusional aguda, sin embargo el paciente podría haber sido medicado con sintomáticos y la transfusión podría ser retomada después de mejoría.
- D) Como el paciente presentó incómodo respiratorio, la principal hipótesis que la reacción transfusional sea una injuria pulmonar aguda relacionada a la transfusión (TRALI).
- E) La reacción transfusional presentada no habría ocurrido si el paciente hubiera recibido concentrado de hematíes leucorreducidos o filtrados.

- O quadro descrito, dentro do contexto clínico apresentado pelo paciente, é sugestivo de reação transfusional aguda do tipo hemolítica, estando, nesse caso, indicada a suspensão da transfusão e notificação do caso para investigação de uma possível transfusão de eritrócitos incompatíveis. A contaminação da bolsa por bactéria e a TRALI são mais incomuns e com curso clínico mais grave. El filtrado o leucorredução de la bolsa no impiden la ocurrencia de la reacción hemolítica aguda.

4) ¿Cómo debe ser la terapia transfusional en pacientes con síndrome de Evans?

A) No hay necesidad de transfundir paciente con Síndrome de Evans.

B) La dificultad en encontrar una bolsa compatible es rara.

C) Reacciones hemolíticas ocurren por incompatibilidad entre los aloanticuerpos eritrocitarios.

D) La incompatibilidad causada por auto-anticuerpos tiene relación con la supervivencia de los hematíes transfundidos.

E) La decisión de transfundir el paciente se basa apenas en las pruebas de compatibilidad.

- Pacientes con AHAI frecuentemente tienen anemia de tal gravedad que transfusiones de concentrado de hemácias pueden ser necesarias. Esos pacientes son un reto, pues es difícil encontrar sangre compatible cuando los auto-anticuerpos en el suero del paciente reaccionan con todas las células rojas de la sangre⁶. De esa forma, la prueba cruzada entre la sangre del paciente y la sangre de la bolsa candidata puede ser positiva debido a la reacción de los auto-anticuerpos con los hematíes del propio paciente, y no del donante, dificultando la localización de una bolsa compatible.
- El error más común en la orientación terapéutica de pacientes con AHAI es la reluctancia en transfundirlos debido a la inseguridad del riesgo y beneficio de la transfusión de unidades "incompatibles" debido a la presencia de los autoanticuerpos. Se espera que reacciones hemolíticas graves ocurran cuando hay incompatibilidad de los aloanticuerpos eritrocitarios, es decir, entre los anticuerpos del receptor y los hematíes del donante. Pero, cuando la incompatibilidad se causa por autoanticuerpos, la supervivencia de los hematíes transfundidos es similar a del propio paciente y puede ofrecer un beneficio transitorio^{7,8}.
- Por tanto, la decisión de transfundir al paciente no es basada en los tests de compatibilidad, e las indicaciones para transfusión en pacientes con AHAI son similares a las usadas para pacientes anémicos sin AHAI^{6,7}. Además, la transfusión de hemácias en algunos casos puede ser vital para el paciente, una vez que la hemólisis es acentuada, e que la destrucción de las hemácias transfundidas no es observada como era se imaginaba⁷.

5) ¿Cuál debe ser el tratamiento inicialmente adoptado para el Síndrome de Evans?

A) Son medicaciones de primera línea Ciclofosfamida y alemtuzumab.

B) Esplenectomía después de preparado quirúrgico.

C) El trasplante de células madre aun no es una opción terapéutica.

D) La mayoría de los pacientes responden bien a la terapia con antiinflamatorios no esteroideos.

E) Corticosteroides con o sin inmunoglobulina intravenosa

- O tratamento da síndrome de Evans ainda é um desafio, pois a resposta terapêutica varia de acordo com a evolução e remissão da doença^{1,3}.
- O tratamento inicial mais frequentemente utilizado é com uso de corticosteroides com ou sem imunoglobulina intravenosa. Embora a maioria dos pacientes responda bem a terapia inicial, recaídas não são incomuns, e em alguns casos é necessário o uso de imunossuppressores como terapia de segunda linha. Las principales opciones de tercera línea son la ciclofosfamida, alemtuzumab o trasplante de células tronco¹.
- En algunos casos pacientes con recaídas graves, la esplenectomía puede ser considerada como un tratamiento de segunda o tercera línea, pero en la mayoría de los pacientes las terapias iniciales resultan en respuesta duradera⁹.
- O tratamento da Síndrome de Evans ainda é um dilema, com respostas variáveis às terapias propostas e de protocolos específicos. Por se tratar de uma patologia incomum, o tratamento destes pacientes deve ser individualizado e orientado de acordo com a resposta clínica à terapêutica.

CONCLUSÃO

El mielograma evidenció médula hiperplásica, sin señales de displasia o enfermedad proliferativa. Las serologías para *Mycoplasma* y Parvovirus fueron positivas. El paciente recibió tratamiento con prednisona 20mg/día, y azitromicina. Evolucionó con mejora importante de los síntomas, control del consumo de hematíes y plaquetas, y del cuadro febril. Recibió alta hospitalaria con acompañamiento en ambulatorio del servicio de hematología y mantenimiento del corticosteroide. La investigación de anticuerpos mostró la presencia de anti-I, caracterizando una AHAI por hemaglutininas en frío, asociadas a infecciones por *Mycoplasma*. Presentó dos cuadros de agudización de la anemia, asociados a tentativas de retirada del corticoide y a procesos infecciosos de vías aéreas superiores. Hasta el momento, el paciente no presentó reacción medicamentosa o señales de complicaciones.

Por tratarse de una enfermedad poco común y compleja, aun existe poca información disponible en la literatura. Enfermedades poco comunes como el síndrome de Evans pueden tener su diagnóstico e inicio de tratamiento adiados por el desconocimiento de sus características. A fin de minimizar esos retos, es de enorme importancia la realización de estudios multicéntricos, no solo para ampliar

el conocimiento sobre la enfermedad, y elaboración de protocolos, sino para el rápido diagnóstico y tratamiento adecuado. Además, es importante que los clínicos, pediatras y residentes, estén atentos a esta hipótesis diagnóstica ante pacientes con cuadros agudos de anemia y trombocitopenia similares a los presentados en este caso.

Notas adicionales

Los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Evans deben ser evaluados y seguidos cuidadosamente, pues las alteraciones hematológicas pueden ser la primera manifestación clínica de un cuadro de inmunodeficiencia primaria¹⁰. Con el progreso en el conocimiento y la posibilidad de nuevas pruebas inmunológicas, muchos pacientes que tuvieron diagnóstico de Síndrome de Evans presentaban en realidad el síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS)¹¹.

Las citopenias pueden ocurrir concomitante o secuencialmente, a veces con un intervalo de hasta 3 años. En general la combinación más frecuente es la de anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia, pero hay casos con neutropenia¹¹.

Son causas de síndrome de Evans secundario¹¹:

Infecciones

- Virus: hepatitis B y C, VIH, CMV, Epstein-Barr, parvovirus B19
- *Mycoplasma* y *Helicobacter pylorii*

Inmunodeficiencias y enfermedades linfoproliferativas

- Inmunodeficiencia común variable
- Inmunodeficiencia combinada grave
- Síndrome de Di George
- ALPS
- Enfermedad de Castleman
- Otras

Enfermedades autoinmunes y reumatológicas

- Lupus eritematosos sistémico
- Síndrome de los antifosfolípidos
- Artritis reumatoide
- Hepatitis de células gigantes

Neoplasias malignas

- Linfomas
- Leucemias
- Mielodisplasia

Drogas y vacunación

Trasplante de células tronco

El diagnóstico de hemólisis inmunomediada se basa en prueba directa de antiglobulina (prueba de Coombs directa) positiva, reticulocitosis, niveles elevados de bilirrubina indirecta y deshidrogenasa láctica y nivel reducido de haptoglobina¹¹.

La haptoglobina es una proteína sintetizada por el hígado y está significativamente disminuida en los procesos de hemólisis intra o extravascular. En las AHAI representa

el marcador más sensible de hemólisis y es el último a normalizar después de la recuperación¹².

En algunos casos la única señal de involucramiento de los hematíes es una prueba de Coombs directa positiva. No obstante, esa prueba puede ser negativa en alrededor del 10% de los pacientes, que presentan un nivel muy bajo de anticuerpos calientes del tipo IgG en la superficie de los eritrocitos y en los casos en que la hemólisis se debe a anticuerpos fríos o a anticuerpos calientes del tipo IgM o IgA. En esos casos con prueba negativa se recomienda la exclusión de causas no inmunes de hemólisis y si hay trombocitopenia concomitante, se necesita evaluar púrpura trombocitopénica trombótica y formas atípicas del síndrome hemolítico-urémico¹¹.

El diagnóstico diferencial es un reto, pues no todos los exámenes necesarios se encuentran disponibles para la mayoría de los pediatras en su rutina clínica y ni siquiera para muchos especialistas.

La biopsia de médula ósea está indicada en todos los casos de anemia hemolítica autoinmune que cursan con reticulocitopenia y en los pacientes con síndrome de Evans para excluir enfermedad proliferativa o mielodisplasia. En niños muy jóvenes con neutropenia la biopsia puede excluir neutropenia congénita, que generalmente muestra parada de maduración en la etapa de pro mielocito.

Las transfusiones de hematíes deben ser reservadas a pacientes muy sintomáticos y la decisión de transfundir debe tener como objetivo principal minorar los síntomas clínicos y no la corrección del nivel de hemoglobina. Las transfusiones de plaquetas deben ser prescritas apenas para los casos con hemorragias con riesgo de muerte.

El papel de la inmunoglobulina intravenosa está bien establecido para los casos de púrpura trombocitopénica inmune, pero en los casos de AHAI y de síndrome de Evans su uso es todavía controvertido, habiendo pocos datos disponibles en la literatura¹¹.

REFERENCIAS

1. Jaime-Pérez JC, Guerra-Leal LN, López-Razo ON, Méndez-Ramírez N, Gómez-Almaguer D. Experience with Evans syndrome in an academic referral center. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2015;37(4):230-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjhh.2015.03.002>
2. Norton A, Roberts I. Management of Evans syndrome. *Br J Haematol.* 2006;132(2):125-37. PMID: 16398647 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05809.x>
3. Prasad M, Robert J. Evans Syndrome. *Medscape* [online] [Acceso 20 Feb 2016]. Disponible em: <http://emedicine.medscape.com/article/955266-overview>
4. Lima S, Ferrão A, Morais A. Síndrome de Evans: Um Caso Refractário à Terapêutica. *Acta Pediatr Port.* 2002;33(6):453-5.
5. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood.* 2009;114(15):3167-72. PMID: 19638626 DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-04-215368>
6. Drouillard DD. Transfusion therapy for autoimmune hemolytic anemia patients: a laboratory perspective. *Clin Lab Sci.* 2008;21(1):7-11.

7. Bordin JO. Autoimmune hemolytic anemia and other autoimmune diseases related to chronic lymphocytic leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2005;27(4):257-62.
8. Petz LD. A physician's guide to transfusion in autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2004;124(6):712-6. PMID: 15009058 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.04841.x>
9. Brasil. Ministério da Saúde. Guia para o uso de hemocomponentes. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
10. Al Ghaithi I, Wright NA, Breakey VR, Cox K, Warias A, Wong T, et al. Combined Autoimmune Cytopenias Presenting in Childhood. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(2):292-8. PMID: 26397379 DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.25769>
11. Miano M. How I manage Evans Syndrome and AIHA cases in children. *Br J Haematol.* 2016;172(4):524-34. PMID: 26625877 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.13866>
12. Barcellini W, Fattizzo B. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Dis Markers.* 2015;2015:635670. PMID: 26819490 DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/635670>