

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**Paciente de 53 años con palidez y equimosis
generalizada**

Análisis de caso

Andrea Salomé Velasco Mayorga

Luis Pedroza, PhD, Director de Tesis

**Tesis de grado presentada como requisito
para la obtención del título de Médico.**

Quito, 2 de octubre de 2019

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO DE CIENCIAS DE LA SALUD

HOJA DE APROBACION DE TESIS

**Paciente de 53 años con palidez y equimosis
generalizada.**

Andrea Salomé Velasco Mayorga

Calificación:

Nombre del profesor, título académico.

Luis Pedroza, PhD

Firma del profesor

Quito, 2 de octubre de 2019

© DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído la Política de Propiedad Intelectual de la Universidad San Francisco de Quito y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo de investigación quedan sujetos a lo dispuesto en la Política.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo de investigación en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma: _____

Nombre: Andrea Salomé Velasco Mayorga

Código 00107057

C. I.: 1804231957

Fecha: 2 de octubre de 2019

RESUMEN

El presente caso describe la presentación clínica de paciente adulto femenino de 53 años que acude al servicio de emergencias del Hospital Carlos Andrade Marín, por presencia de palidez generalizada de dos semanas de evolución que se acompaña de fatiga, mialgias y cefalea intensa, sin causa aparente. Al examen físico, paciente somnolienta, hipotensa, taquicárdica, taquipnéica, con tendencia a la hipoxemia; acompañado de equimosis generalizada y petequias en orofaringe y miembros inferiores. Los exámenes de laboratorio iniciales indican anemia, trombocitopenia e hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina indirecta. Dada la condición de la paciente, se transfieren hemoderivados previa administración de bolos de metilprednisolona, con lo que mejora la bicitopenia y se continua con la terapia inmunosupresora. Posteriormente, los exámenes complementarios revelan Coombs positivo, incremento en porcentaje de reticulocitos, consumo de complemento C3 y C4, y anticuerpos lúpicos negativos. Consecuentemente, se realiza un frotis sanguíneo que reporta presencia de anisopoiquilocitosis, punteado basofílico, lipocromía, policromatofilia y ocasionales plaquetas agrandadas. Dada la presencia de anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia autoinmune, se concluye en diagnóstico de Síndrome de Evans.

Palabras claves: Anemia hemolítica, trombocitopenia, autoinmune, síndrome de Evans.

ABSTRACT

The present case describes the clinical presentation of a 53-year-old female adult patient who attends the emergency service of the Carlos Andrade Marín Hospital, due to the presence of general pallor of two weeks of evolution that is accompanied by fatigue, myalgias and severe headache, without apparent cause . On physical examination, a sleepy, hypotensive, tachycardic, tachypneic patient, with a tendency to hypoxemia; accompanied by generalized ecchymosis and petechiae in oropharynx and lower limbs. Initial laboratory tests indicate anemia, thrombocytopenia and hyperbilirubinemia at the expense of indirect bilirubin. Given the patient's condition, blood products are transferred after administration of methylprednisolone boluses, which improves bicytopenia and continues with immunosuppressive therapy. Subsequently, the complementary tests reveal positive Coombs, increase in percentage of reticulocytes, complement consumption C3 and C4, and negative lupus antibodies. Consequently, a blood smear is performed that reports the presence of anisopoikilocytosis, basophilic stippling, lipochromia, polychromatophilia and occasional enlarged platelets. Given the presence of autoimmune hemolytic anemia and autoimmune thrombocytopenia, it is concluded in a diagnosis of Evans syndrome.

Keywords: hemolytic anemia, thrombocytopenia, autoimmune, Evans syndrome.

TABLA DE CONTENIDO

Introducción	9
Objetivos	10
Anamnesis y examen físico.....	11
Lista de problemas.....	13
Exámenes al ingreso al HCAM.....	13
Diagnósticos diferenciales	14
Evolución y manejo intrahospitalario.....	27
Diagnóstico definitivo.....	28
Conclusiones.....	35
Recomendaciones.....	36
Referencias bibliográficas.....	37

INDICE DE TABLAS

Tabla No.1. Lista de problemas.....	13
Tabla No.2. Resultados exámenes al ingreso a emergencias HCAM.....	13
Tabla No.3. Clasificación de anemia.....	15
Tabla No.4. Clasificación de trombocitopenia.....	20
Tabla No.5. Resultado exámenes complementarios intrahospitalarios.....	27
Tabla No. 6: Resultado frotis sanguíneo.....	27

INDICE DE FIGURAS

Figura No.1. Algoritmo para evaluación de trombocitopenia.....	22
Figura No.2. Algoritmo diagnóstico de síndrome de Evans.....	32
Figura No.3. Frotis sanguíneo de AHAI.....	33

.

INTRODUCCION

La anemia es un síntoma de una enfermedad subyacente que provoca disminución de la masa eritrocitaria, de tal manera que, la capacidad de unión del oxígeno de la sangre se reduce (Goldman & Schafer, 2013). La definición de anemia varía según el sexo, edad y altitud demográfica, sin embargo, un consenso generalizado la define como valores de hemoglobina (Hb) y hematocrito (HCT) por debajo de dos desviaciones estándar de la media, es decir, Hb <13.5 g/dL o HCT < 41% en hombres; y Hb <12 g/dL o HCT < 36% en mujeres (Longo, 2012). Las causas de anemia son varias, no obstante, el índice de producción de reticulocitos puede revelar si el trastorno se relaciona con respuesta adecuada o no por parte de la médula ósea. Cuando dicha producción es adecuada, sobresalen los trastornos hemolíticos.

Adicionalmente, la presencia de equimosis sugiere extravasación sanguínea acumulada a nivel subcutáneo; la cual se presenta como una coloración azulácea en la piel. Dicho hallazgo puede responder a coagulopatías o trombocitopenias, que se define como niveles de plaquetas menor a 250.000 K/ μ L (Ruiz, 2019).

El presente caso permite analizar la presentación concomitante de anemia hemolítica autoinmune con trombocitopenia inmune, lo cual se denomina Síndrome de Evans, una condición rara que se diagnostica en tan solo el 0.8-3.7% de las personas que lo padecen. Por lo tanto, su baja tasa de diagnóstico conlleva a un manejo inadecuado y complicaciones posteriores. Es por esto, que es de suma importancia recordar a este síndrome dentro de los probables diagnósticos diferenciales ante un paciente que debuta con los mencionados hallazgos.

OBJETIVOS

1. Objetivo General

1.1. Analizar el caso de paciente de 53 años que presenta palidez y equimosis generalizada.

2. Objetivo (s) Específico (s)

2.1. Realizar una extenuante anamnesis y examen físico.

2.2. Investigar los exámenes complementarios solicitados y analizarlos.

2.3. Analizar los posibles diagnósticos diferenciales en base a la sintomatología de la paciente.

2.4. Determinar la presentación clínica y fisiopatología de anemias hemolíticas y trombocitopenias autoinmunes.

2.5. Exponer la presentación clínica, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del Síndrome de Evans.

2.6. Realizar un caso interactivo sobre lo analizado ante la comunidad de la Universidad San Francisco de Quito.

ANAMNESIS Y EXAMEN FÍSICO

1. Historia Clínica.

1.1. Datos de filiación: Paciente femenino de 53 años, mestiza, divorciada, nacida en Bolívar, católica, instrucción secundaria incompleta, se dedica a quehaceres domésticos. No refiere transfusiones sanguíneas ni alergias.

1.2. Motivo de consulta.

1.2.1. Palidez generalizada

1.3. Enfermedad actual.

1.3.1. Paciente que acude el 21 de mayo de 2019 a emergencias del Hospital Carlos Andrade Marín por presentar palidez generalizada que se acompaña de fatiga y mialgias de 2 semanas de evolución, sin causa aparente. Además, refiere cefalea en región frontal, intensidad 10/10, de carácter pulsátil, con irradiación a región occipital, por lo que acude.

1.4. Antecedentes patológicos personales: no refiere.

1.5. Antecedentes gineco obstétricos.

1.5.1. Fecha de última menstruación: 2009, ciclos regulares, sangrado abundante.

1.5.2. Gestas:6; abortos:1; cesáreas:0; partos:5; hijos vivos:5.

1.5.3. Inicio vida sexual 16 años, parejas sexuales: 2.

1.5.4. Infección de transmisión sexual: no refiere.

1.6. Antecedentes patológicos quirúrgicos: histerectomía por miomatosis uterina en 2010.

1.7. Hábitos

1.7.1. Alimentación: 3/día.

1.7.2. Sueño: 4 horas/día.

1.7.3. Actividad física: no refiere.

1.7.4. Defecatorios: 1/día.

1.7.5. Miccionales: 4/día.

1.7.6. Alcohol, tabaco o drogas: no refiere.

1.7.7. Medicamentos:

1.7.7.1. Calcio 500 mg vía oral cada día.

1.7.7.2. Complejo B 1 tableta vía oral cada día.

1.7.7.3. Vitamina D 1 tableta vía oral cada día.

1.8. Antecedentes familiares: padre fallece por enfermedad cerebro vascular.

2. Examen físico

2.1. Signos vitales: FR: 22 rpm; FC: 122 lpm; Pa: 90/60 mmHg; Sat O₂: 88%; T: 36,9 °C.

2.2. Estado general: paciente somnolienta, hidratada, afebril, Glasgow 15/15, álgica, con fotosensibilidad.

2.3. Piel: palidez y equimosis generalizada.

2.4. Cabeza: normocefálica, cabello de implantación adecuada. No lesiones.

2.5. Ojos: escleras anictéricas, movimientos oculares conservados, reflejo fotomotor presente. Pupilas isocóricas, normoreactivas.

2.6. Oídos: pabellones de implantación normal, no lesiones, no masas, agudeza auditiva conservada.

2.7. Orofaringe: mucosa bucal húmeda, no eritematosa, no exudado. Presencia de petequias en paladar blando, lengua y carrillos.

2.8. Cuello: no ingurgitación yugular. No se palpan adenopatía, no masas.

- 2.9. Tórax: simétrico, expansibilidad conservada, no masas. Murmullo vesicular conservado, entrada de aire adecuada, no ruidos sobreañadidos.
- 2.10. Mamas: suaves, no masas.
- 2.11. Corazón: ruidos cardiacos rítmicos, no soplos.
- 2.12. Abdomen: ruidos hidroaéreos presentes, suave, depresible, no doloroso a la palpación. Presencia de equimosis, no megalias.
- 2.13. Extremidades: simétricas, no edema, pulsos distales presentes, llenado capilar menor de 3 segundos. Presencia de petequias en miembros inferiores.

LISTA DE PROBLEMAS

Tabla No.1. Lista de problemas

Problema	Jerarquización
Palidez	5
Equimosis	3
Fatiga	8
Mialgia	7
Cefalea	4
Hipotensión	1
Taquipnea	6
Taquicardia	2

EXAMENES AL INGRESO AL HCAM

Tabla No.2: Resultados exámenes complementarios al ingreso a emergencias HCAM.

Parámetros	Resultado	Valores de referencia HCAM
TP	12.1	10.8 - 14.5 seg.

INR	1.10	1.10
TTP	27.3	20.0 - 33.3 seg
Leucocitos	7.84	4.50 - 10.00 K/ μ L
Hemoglobina	5.6	12.0 - 16.0 g/dL
Hematocrito	16.9	37.0 - 47.0 %
MCV	112.74	81.0 - 99.0 fL
MCH	37.3	
MCHC	33.1	32.0 - 36.0 g/dL
MPV	13.6	7.4 - 10.4 fL
Monocitos	0.23	0.30 - 0.80 K/ μ L
Eosinófilos	0.1	0.00 - 0.00 K/ μ L
Linfocitos	1.72	1.10 - 3.20 K/ μ L
Neutrófilos	5.78	2.20 - 4.80 K/ μ L
Basófilos	0.01	0.00 - 0.00 K/ μ L
Plaquetas	8.400	130.00 - 400.00 K/ μ L
LDH	1310	240 - 480 U/l
Bilirrubina directa	0.43	mg/dl
Bilirrubina indirecta	2.92	0.21 - 0.80 mg/dl
Bilirrubina total	3.35	0.00 - 1.10 mg/dl
COOMBS	POSITIVO +++	
Contaje de reticulocito	11.1	0.5 - 2.0 %
Urea	27	10 - 50 mg/dl
Creatinina	0.6	0.5 - 1.4 mg/dl
AST	55	0 - 80 U/l
ALT	19	0 - 80 U/l

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL (ANALISIS INICIAL)

Anemia

Con base en el cuadro clínico, la presencia de anemia se confirma por niveles de hemoglobina de 5.6 g/dl y hematocrito de 16.9%. Dado que los pacientes anémicos tienen una baja capacidad de transporte de oxígeno, exhiben cambios compensatorios con un aumento de flujo sanguíneo hacia órganos vitales a expensas de tejidos como la piel; lo que explica la palidez generalizada de la paciente (Goldman & Schafer, 2013). Por otro lado, dichos cambios circulatorios conducen a un estado hiperdinámico que se caracteriza por taquicardia; y en casos

graves, se extiende más allá del sistema cardiovascular, presentándose con cefalea. Así mismo, la hipoxia y taquipnea, se explica por la menor afinidad de los eritrocitos por el oxígeno ya que estos, presentan niveles elevados de 2,3 DPG (Ruiz, 2009). De tal manera que, la mayoría de la sintomatología de la paciente se da por la anemia subyacente.

Una vez concluido el diagnóstico de anemia, es necesario definir el tipo de anemia que presenta la paciente.

Tabla No. 3: Clasificación de anemia.

Anemia	Índice de reproducción de eritrocitos IPR < 2	Macrocítica, hipocrómica	Déficit de Fe Talasemia Déficit de cobre Intoxicación plomo
		Normocítica normocrómica	Enfermedad inflamatoria crónica Hemorragia aguda Insuficiencia renal crónica Aplasia medula ósea
		Macrocítica	Déficit vitamina B9 y/o B12 Hipotiroidismo Enfermedad hepática crónica Insuficiencia medular
	Índice de reproducción de eritrocitos IPR > 2	Hemorragia aguda	
		Hemólisis	Hemoglobinopatía Enzimopatía Membranopatía Factores extrínsecos Inmunitaria

(Domarius & Farreras, 2012)

Con base en la tabla No.2 y No.3., se puede realizar una aproximación diagnóstica más concreta hacia una anemia adquirida de carácter hemolítico autoinmune. Se puede estipular que la anemia es de carácter adquirido por la edad de presentación

y por la ausencia de historia familiar que indica un origen hereditario. Por un lado, el LDH es una enzima intraeritrocitaria que se eleva cuando dicha célula se hemoliza. Así mismo, la hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina indirecta confirma la hemólisis de origen intravascular. Por otro lado, el Coombs directo positivo revela autoinmunidad por la unión de anticuerpos ante diversos antígenos en los eritrocitos (Brugnara, 2019). Con los datos recabados, es factible realizar un diagnóstico diferencial de las anemias hemolíticas autoinmunes (AHA)

Anemia hemolítica autoinmune (AHA) por anticuerpos calientes

Es el tipo más frecuente de AHA, corresponde al 75% y se estima que existen 10 casos por millón de habitantes; aparece en cualquier edad y es predominante en el sexo femenino. Los anticuerpos calientes, que actúan a 37 °C, son de tipo IgG y poseen una reducida capacidad para fijarse al complemento, por lo que se adhieren a la superficie del glóbulo rojo y promueven su fagocitosis por macrófagos del bazo, médula ósea e hígado. No obstante, el 30-40% de los autoanticuerpos fijados al eritrocito son de tipo IgG, el 40-50% de tipo IgG-complemento, y el 10% son de tipo complemento C3b (Sans-Sabrafen, et al, 2007).

Su forma clínica puede ser idiopática o secundaria a otros trastornos. La forma secundaria puede deberse a neoplasias como carcinoma de ovario o timoma; a síndromes linfoproliferativos como mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin o linfoma T a enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico (LES), poliarteritis nodosa (PAN), citopenia inmune o síndrome de Evans; y otras causas como síndrome de Guillain-Barré, cirrosis biliar primaria, mioma uterino, entre otros. (Sans-Sabrafen, et al, 2007) (Schur & Berliner, 2019)

Las manifestaciones clínicas tienen a ser agudas o crónicas, la presentación aguda se describe como la presencia de disnea, palidez intensa y fatiga generalizada; mientras que la presentación crónica, se describe como hepatoesplenomegalia e ictericia leve dado por hiperbilirrubinemia indirecta (Shick, 2019).

El diagnóstico de AHAI por anticuerpos calientes se basa en el hallazgo de Coombs directo positiva para IgG (con o sin C3) y presencia en el frotis sanguíneo de policromasia, esferocitosis y esquistocitosis (Domarius & Farreras, 2012).

Anemia hemolítica autoinmune (AHAI) por crioaglutininas

Corresponde al 5-10% de las AHAI; las crioaglutininas son autoanticuerpos IgM contra el antígeno I de los glóbulos rojos, las cuales reaccionan a temperaturas bajas (< 37 °C). El suero de una persona sana contiene bajos títulos de este tipo de inmunoglobulinas, sin embargo, las personas que padecen esta enfermedad presentan títulos superiores a 10^3 . La singularidad de estos anticuerpos fríos es que, al ser IgM, son capaces de fijarse al complemento, a diferencia de las IgG. Cuando las crioaglutininas circulan por zonas corporales expuestas al frío como dedos o nariz, producen aglutinación de los hematíes y posteriormente, cuando el eritrocito retorna a la circulación general, la crioaglutinina que se encuentra unida al complemento C3b y C4b, se desprende del mismo, pero este se activa y conduce a la destrucción de la célula por los macrófagos hepáticos (Domarius & Farreras, 2012).

La AHAI por crioaglutininas puede presentarse en dos formas clínicas: aguda y crónica. En primer lugar, la forma aguda afecta adultos jóvenes y suele aparecer tras la infección de *Epstein Barr* o *Mycoplasma pneumoniae*. En segundo lugar, la forma crónica es la más frecuente y afecta a los adultos mayores; se asocia con carcinomas metastásicos y neoplasias del sistema linfóide B, sobre todo inmunocitomas, leucemia linfática crónica y macroglobulinemia de Waldenström. Ambas formas clínicas se pueden presentar con hemoglobinuria, esplenomegalia, ictericia y acrocianosis, la cual puede conllevar a necrosis cutánea limitada (Papadakis & McPhee, 2016) (Ruiz, 2009).

El diagnóstico de AHAI por crioglobulinas se sospecha cuando existe aglutinación espontánea de los eritrocitos en forma de “pila de moneda”, la cual desaparece cuando la sangre es incubada a 37 °C. Y adicionalmente, la prueba de Coombs directo es positivo solo para C3 (Ruiz, 2009).

Anemia hemolítica autoinmune (AHAI) por hemolisina bifásica

Conocida también como hemoglobinuria paroxística *a frigore*, se describe como la presencia de autoanticuerpos de tipo IgG que se unen a los hematíes a bajas temperaturas, pero que una vez que se exponen a mayores temperaturas, producen hemólisis intravascular. Por lo tanto, a este tipo de autoanticuerpos se les define como crio-hemolisina bifásica de Donath-Landsteiner (D-L) (Goldman & Schafer, 2013).

Existen dos formas clínicas: la forma clásica, que se asocia a sífilis secundaria y terciaria; y la forma aguda, que afecta a la población pediátrica tras una infección

viral. La presentación clínica se manifiesta como fiebre, escalofríos, lumbalgia, ictericia, cefalea y hemoglobinuria después de la exposición al frío. Estos síntomas desaparecen por completo tras el cese de exposición a temperaturas bajas (Brugnara, 2019)

Las pruebas diagnósticas demuestran hallazgos típicos de hemolisis intravascular, Coombs directo positivo para C3 y hemolisinas bifásicas en suero. El frotis sanguíneo, se manifiesta con esferocitos, eritroblastos anisocitosis, poiquilocitosis, policromasia y eritrofagocitosis neutrofílica (Brugnara, 2019).

Anemia hemolítica inmunomedicamentosa

Es un tipo poco frecuente de AHAI, sin embargo, se han reportado varios casos tras la administración de medicamentos como penicilina, cefalosporinas, alfa metil dopa, diclofenaco, entre otros. Para el diagnóstico, es vital el antecedente de aparición de los síntomas, de forma aguda o insidiosa, tras el inicio de la administración de los medicamentos. Existen diversos mecanismos por los que dichos medicamentos pueden causar hemolisis como son el mecanismo del hapteno, del neoantígeno y de autoanticuerpos (Brugnara, 2019)

El hapteno actúa como un puente entre el hematíe y el anticuerpo, de tal manera que, el anticuerpo no se fija directamente a la membrana. La penicilina causa hemolisis mediante este proceso, el cual aparece cuando se administran dosis muy elevadas o por tiempo prolongado. Presentan Coombs directo positivo anti-IgG y, pero negativo para anti C3 (Sans-Sabrafen, et al, 2007).

En el mecanismo del neoantígeno se produce un antígeno nuevo que genera autoanticuerpos contra la membrana eritrocitaria únicamente en presencia del medicamento; los anticuerpos son de tipo IgG o IgM. Ejemplos de este tipo de interacción son causados por paracetamol, aspirina, quinidina, entre otros. Con el base en el mecanismo, se quieren dosis mínimas para generar intensas crisis hemolíticas que pueden desencadenar insuficiencia renal y Coombs directo positivo anti C3b (Sans-Sabrafen, et al, 2007).

El mecanismo de autoanticuerpos se manifiesta por la unión de los mismos a la membrana eritrocitaria, de tipo IgG con especificidad anti-Rh, similar al mecanismo de los anticuerpos calientes. No obstante, se desconoce la interacción que se produce entre el fármaco y el sistema inmune. Los hallazgos en el laboratorio se caracterizan por la presencia de anemia, reticulocitosis y MCV alto; acompañado de Coombs directo positivo anti-IgG (Brugnara, 2019)

Trombocitopenia

Con base en el cuadro clínico, la presencia de trombocitopenia se confirma por niveles de plaquetas de $8.400 \text{ K}/\mu\text{L}$, que se manifiesta mediante la equimosis generalizada y las petequias. Similar al análisis de anemia, se puede emplear una tabla y algoritmo diagnóstico para definir la causa de la trombocitopenia.

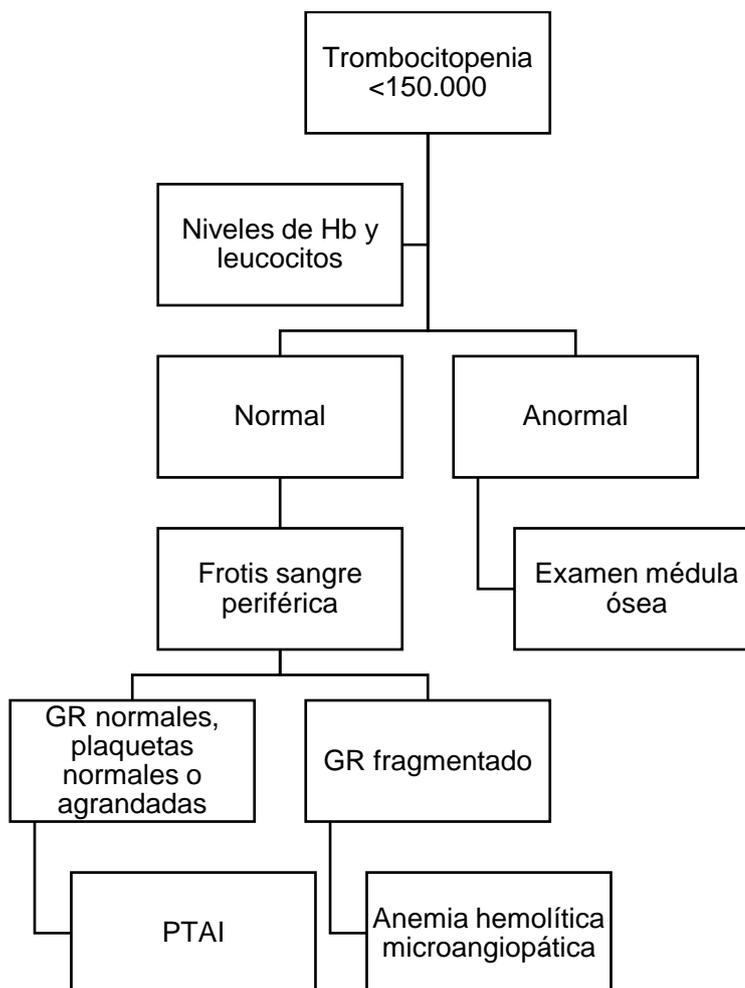
Tabla No. 4: Clasificación de trombocitopenia

Periféricas		
Inmunes	Autoinmunes	Pseudotrombocitopenia Trombocitopenia inmune inducida por fármacos PTAI (SAF, LES, HIV, etc.)

	Aloinmunes	Trombocitopenia postransfusional Trombocitopenia aloinmune pasiva
No inmunes	Hiperconsumo	Síndrome trombótico microangiopático (PTT, SHU, CID, etc.) Síndrome de HELLP
Centrales		
Amegacariocíticas	Depresión medular	Tóxicos Medicamentos Infecciones
	Invasión medular	Leucemia Metástasis
	Insuficiencia medular	Aplasia Hipoplasia Mielofibrosis Trombocitopenia hereditaria Síndrome de Fanconi
Megacariocíticas	Anemia perniciosa Síndrome de Wiskott- Aldrich Síndrome de Bernard - Soulier Déficit de trombopoyetina Por consumo de alcohol	

(Domarius & Farreras, 2012) (Goldman & Schafer, 2013).

Figura No.1. Algoritmo para evaluación de trombocitopenia



(Longo, 2012).

Con base en la tabla No.3 y figura No.1, el análisis de trombocitopenia se puede reducir a dos áreas. Por un lado, dado que la anemia que presenta la paciente es de carácter hemolítico, se podría considerar las causas de anemia hemolítica microangiopática acompañada de trombocitopenia. Por otro lado, dado que la mencionada anemia es hemolítica autoinmune, se puede considerar las causas de trombocitopenia periférica inmune.

Pseudotrombocitopenia inmune

Representa el 0.1-0.2% de los casos, no obstante, es necesario tomarla en cuenta en el diagnóstico diferencial de plaquetopenia. In vitro, existen anticuerpos plaquetarios denominados criptoanticuerpos que atacan antígenos plaquetarios conocidos como criptoantígenos. Por un lado, cuando se realiza el recuento de plaquetas, los anticuerpos dependientes de EDTA reaccionan con estos antígenos, los cuales se exponen por la presencia del anticoagulante EDTA. Por otro lado, existen anticuerpos independientes de la presencia de EDTA, llamados aglutininas frías, que como su nombre indica producen aglutinación de los trombocitos ante bajas temperaturas (Longo, 2012).

La sospecha de pseudotrombocitopenia inmune aparece cuando existe discrepancia entre la plaquetopenia y la ausencia de síntomas relacionados con esta. Se confirma el diagnóstico mediante el hallazgo en el frotis sanguíneo de agregados plaquetarios, los cuales desaparecen cuando se usan anticoagulantes diferentes al EDTA, como el citrato. Si se considera la presencia de crioaglutininas, se debe realizar el recuento de plaquetas a 37 °C (Domarius & Farreras, 2012).

Púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI)

Es un trastorno en el que se produce destrucción plaquetaria mediada por anticuerpos que ataca con mayor frecuencia a mujeres adultas jóvenes. Puede ser de origen idiopático o asociarse a una patología secundaria. En los adultos, se relaciona con enfermedades autoinmunes de base como LES, SAF o síndrome de Evans; o también, por infecciones como HIV o hepatitis C (George, 2018).

El mecanismo exacto por el cual se produce una destrucción de plaquetas mediada por anticuerpos se desconoce, no obstante, se hipotetiza que alteraciones inmunitarias, sobre todo en el compartimiento de células T conduce a la aparición de clones de linfocitos B autorreactivos capaces de generar autoanticuerpos. Otro mecanismo propuesto es la pérdida de tolerancia periférica que promueve la aparición de anticuerpos reactivos, como se da en las enfermedades autoinmunes que se mencionó (Donald, 2019) (Sans-Sabrafen, et al, 2007).

Las manifestaciones clínicas son variables, puede ser desde equimosis y petequias hasta hemorragias mucocutáneas graves como gingivorragia y metrorragia. Es importante denotar que, las petequias no son palpables, a diferencia de otras purpuras como la vasculítica; y se localizan principalmente en miembros inferiores. Además, si se halla un bazo palpable, es un predictor fuerte para descartar PTI como la causa de plaquetopenia (Donald, 2019) (George, 2018).

Los hallazgos de laboratorio pueden indicar una trombocitopenia muy marcada, con valores inferiores a $10 \times 10^9/L$ y plaquetas normales o agrandadas; las pruebas de coagulación plasmática son normales, así como la fórmula leucocitaria. Además, se debe descartar una patología de base al incluir pruebas para detección de HIV, hepatitis C, pruebas serológicas para LES o SAF, electroforesis de proteínas para hipogammaglobulinemia o Coombs directo para anemia hemolítica autoinmune. La detección de anticuerpos plaquetarios no se recomienda puesto que la prueba tiene baja sensibilidad y no se relaciona con el desarrollo de la enfermedad (Donald, 2019) (Schur & Berliner, 2019)

Trombocitopenia inducida por fármacos

Existen varios fármacos que pueden inducir trombocitopenia tras la administración de medicamentos que producen la reacción de anticuerpos contra antígenos específicos de la superficie de las plaquetas. Los medicamentos más comunes son la sulfonamidas y quinina. Existen otras terapias como la quimioterapia que genera plaquetopenia por reducción en la producción de esta línea celular dado por supresión de la medula ósea (Longo, 2012).

Dentro de este grupo, se puede nombrar a la trombocitopenia inducida por heparina, sin embargo, su mecanismo difiere del de otros fármacos. La plaquetopenia generada no es grave y pese a que presenta riesgo de hemorragia, también tienen riesgo de trombosis. Su mecanismo se basa en la formación de anticuerpos contra el factor plaquetario 4 (Ruiz, 2009).

La plaquetopenia inducida por medicamentos aparece aproximadamente 2 semanas tras el consumo del fármaco, el tiempo necesario para que se formen los anticuerpos, y se resuelve en un lapso de 7 días si se discontinúa el mismo. Para su diagnóstico, basta evaluar la relación entre la aparición de los síntomas y el inicio de la administración del medicamento y descartar otros hallazgos que descarten esta patología (Papadakis & McPhee, 2016).

Síndrome trombótico microangiopático (STM)

Son síndromes que se caracterizan por anemia hemolítica microangiopatía, trombocitopenia periférica, trombosis microvascular, compromiso renal, y en ciertos casos, afección neurológica. Sus dos principales representantes son el síndrome

hemolítico urémico (SHU) y la purpura trombocitopénica trombótica (TTP) (Goldman & Schafer, 2013).

El TTP es una condición grave con una tasa de mortalidad del 95% sino se trata efectivamente, afecta principalmente a las mujeres, se asocia con el embarazo, enfermedades autoinmunes como LES, infecciones como HIV o fármacos como clopidogrel. Sus manifestaciones clínicas son la presencia de episodios trombóticos como ictus, isquemia intestinal o infarto de miocardio; y en menor frecuencia, acompañado de hemorragia mucocutánea. Su etiopatogenia se debe a alteraciones de la metaloproteasa ADAMTS-13, la cual degrada los multímeros del factor de Von Willebrand (vWF). Dada la reducción de dicha metaloproteasa, los multímeros de vWF se acumulan y generan agregación y activación espontánea plaquetaria que conlleva a plaquetopenia y trombosis microvascular (George, 2019)

El SHU ataca con mayor frecuencia a la población pediátrica, con antecedente de infección principalmente con *E. coli* O157:H7, tiene mayor afección renal y menor alteración neurológica. A diferencia de la TTP, no se debe a una alteración en ADAMTS-13, sino toxinas que lesionan el endotelio como las liberadas durante infecciones o por consumo de fármacos como ciclosporina (George, 2019).

La sospecha diagnóstica de STM subyace bajo la presencia de trombocitopenia periférica más anemia hemolítica con esquistocitos en el frotis sanguíneo, Coombs directo negativo, pruebas de coagulación normales y profunda elevación de LDH. Además, las pruebas de función renal se encuentran alteradas que se acompañan con hematuria microscópica y proteinuria (Sans-Sabrafen, et al, 2007).

EVOLUCIÓN Y MANEJO INTRAHOSPITALARIO

Tabla No.5: Resultado exámenes complementarios intrahospitalarios.

Parámetro	Valor	Valores de referencia HCAM
Complemento C3	44	79 - 152 mg/dl
Complemento C4	5	16 - 38 mg/dl
Beta 2 microglobulina	2431.3	1010.00 - 1730.00 ng/ml
CA 125	11	1 - 35 U/mL
CA 19-9	3.03	0.00 - 33.00 U/mL
CA 15-3	28.7	0.00 - 51.00 U/mL
Citomegalovirus IgM	0.3	< 0.4 negativo
Citomegalovirus IgG	98	< 250 negativo
Hepatitis C	0.5	< 1.8 negativo
HbAsAg	0.24	< 2 negativo
HIV 1+2	0.12	< 1.2 no reactivo
EBV IgG	Negativo	
EBV IgM	Negativo	
ANA	0.4	<1 negativo
Anticoagulante lúpico	Negativo	
Anti-DNA	Negativo	

Tabla No. 6: Resultado frotis sanguíneo.

Parámetro	Porcentaje%
Segmentados	88%
Linfocitos	2%
Eritroblastos	2 %
Comentario: presencia de anisopoiquilocitosis, hipocromía, policromatofilia, punteado basófilo, ocasionales plaquetas gigantes.	

Paciente femenino de 53 años que ingresa por palidez, cefalea y equimosis generalizada. A través del examen físico, paciente somnolienta, hipotensa, taquicárdica, taquipnéica, con tendencia a la hipoxemia; acompañado de equimosis generalizada y petequias en orofaringe y miembros inferiores. Durante su estancia

hospitalaria, se realizan exámenes complementarios que sugieren anemia hemolítica de origen autoinmune acompañada de trombocitopenia.

Dados los niveles de hemoglobina y plaquetas al ingreso, se decide transfusión de hemoderivados (concentrado de glóbulos rojos y plaquetarios), previa la administración de 1 gramo intravenoso de metilprednisolona diluido en 100cc de solución salina al 0.9%; recibe un total de 3 bolos de metilprednisolona, 7 paquetes de glóbulos rojos en el periodo de 3 días y 28 concentrados plaquetarios durante un periodo de 4 días.

Adicionalmente, se realiza ecografía de abdomen sin alteraciones, hígado, bazo y vesícula con morfología normal, no megalias.

Paciente con evolución favorable tras el mencionado manejo, se alcanzan niveles de hemoglobina (9.4 g/dl), hematocrito (19.1%) y plaquetas (20.000 K/ μ L).

DIAGNOSTICO DEFINITIVO

De acuerdo con las tablas No.2, No.5 y No.6, es factible la determinación del diagnostico definitivo. A continuación, se realiza un descarte de las patologías:

- Anemia hemolítica autoinmune (AHAI) por crioaglutininas

Dado que la paciente no presenta los síntomas tras la exposición al frio, carece de antecedentes e infección, sus marcadores tumores son negativos, su

ecografía abdominal es normal y el frotis sanguíneo no tiene aglutinación en pila de moneda, se puede descartar esta patología.

- Anemia hemolítica autoinmune (AHAI) por hemolisina bifásica.

Dado que la paciente no tiene el antecedente de sífilis secundaria o terciaria y no presenta síntomas tras la exposición al frío que mejoran cuando la exposición cesa, se puede excluir esta enfermedad.

- Anemia hemolítica inmunomedicamentosa y trombocitopenia inducida por fármacos.

Dado que la paciente no tiene el antecedente de administración de medicamentos previo a la aparición de los síntomas y tampoco consume fármacos de forma habitual, se puede descartar esta patología.

- Pseudotrombocitopenia inmune

Dado que la paciente si presenta síntomas relacionados con su plaquetopenia y no existe aglutinación plaquetaria en el frotis sanguíneo, esta patología se excluye.

- Síndrome trombótico microangiopático

Ya que no existe el antecedente o sintomatología referente a infección o trombosis, la función renal esta conservada, el frotis sanguíneo carece de esquistocitos, el Coombs directo es positivo y la elevación de LDH no es profusa, se descarta esta enfermedad.

De tal manera que, existen dos posibles identidades: anemia hemolítica autoinmune (AHAI) por anticuerpos calientes y púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI). En sí, ambas patologías pueden poner en manifiesto la existencia de una enfermedad de base, y los resultados de las tablas No, permite descartar enfermedades infecciosas, neoplásicas y autoinmunes, sobre todo LES.

Por lo tanto, las manifestaciones tanto clínicas como de laboratorio se traducen en un trastorno poco frecuente denominado síndrome de Evans.

Síndrome de Evans (SE)

El síndrome de Evans es un trastorno autoinmune caracterizado por la presencia de anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia inmune y/o neutropenia inmune en ausencia de una enfermedad subyacente. En personas que debutan con AHAI o PTI, el diagnóstico de SE se produce en tan sólo el 0.8- 3.7% de los casos (Michel, et al, 2009). Pese a que es una enfermedad que afecta con mayor prevalencia a la población pediátrica, la edad media de aparición en adultos suele ser a los 52 años y es más común en mujeres, quienes representan el 60% de los casos, y por razones no esclarecidas aun, son más propensas a autoinmunidad (Hansen, et al, 2019).

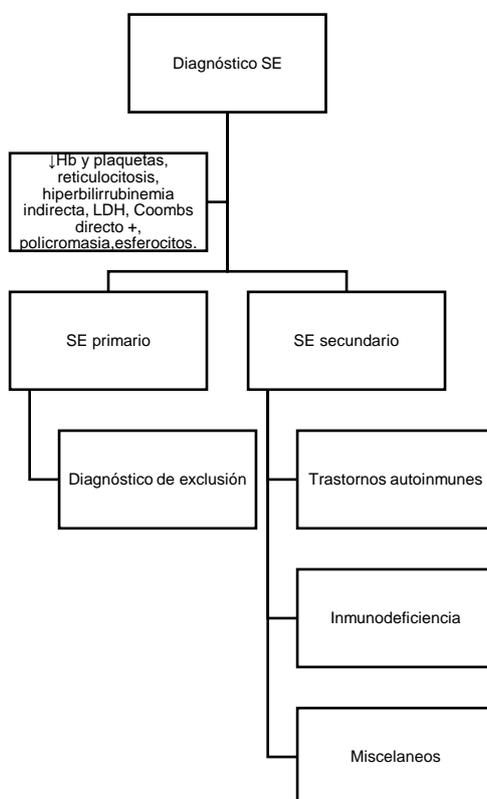
La mayoría de los casos se solían considerar idiopáticos, sin embargo, en la actualidad, se clasifica en primarios y secundarios. Los primarios son considerados idiopáticos; mientras que los secundarios se correlacionan con la presencia de enfermedades autoinmunes como LES, síndromes linfoproliferativos e inmunodeficiencias primarias (Jaime-Pérez, et al, 2018).

Por un lado, la AHAI del SE es mediada por anticuerpos calientes que, como se mencionó en párrafos anteriores, reaccionan contra antígenos de la superficie eritrocitaria. Por otro lado, la trombocitopenia aparece por anticuerpos contra GPIIb/IIIa en la superficie plaquetaria. En un inicio, pueden debutar con destrucción autoinmunitaria de solo una línea celular, sin embargo, esto puede conducir a alteración en la tolerancia periférica que conlleva a la destrucción de una segunda línea celular (Michel, et al, 2009). Existen varias hipótesis para describir la patogénesis del SE. La primera explica la deficiencia de CD512, un receptor transmembrana inhibitorio que las células T que participa en la regulación de presentación de antígenos; cuando es deficiente, se pierde la homeostasis inmunitaria. La segunda es la deficiencia de TPP2, una molécula que regula la autoinmunidad y tumorigénesis. Y la tercera es una disminución en la relación CD4/CD8, este incremento de los linfocitos citotóxicos y disminución de las células T colaboradoras puede conducir a la aparición de células B autorreactivas contra trombocitos y hematíes (Hira, et al, 2019) (Jaime-Pérez, et al, 2018) (Michel, et al, 2008).

Las manifestaciones clínicas se caracterizan por hallazgos típicos de anemia hemolítica como palidez, fatiga, taquicardia, disnea, ictericia, etc.; y de trombocitopenia como equimosis, petequias, hemorragias mucocutáneas, etc. En algunos casos, la autoinmunidad puede ser leve y los pacientes pueden ser asintomáticos (Brugnara, 2019) (Jaime-Pérez, et al, 2018).

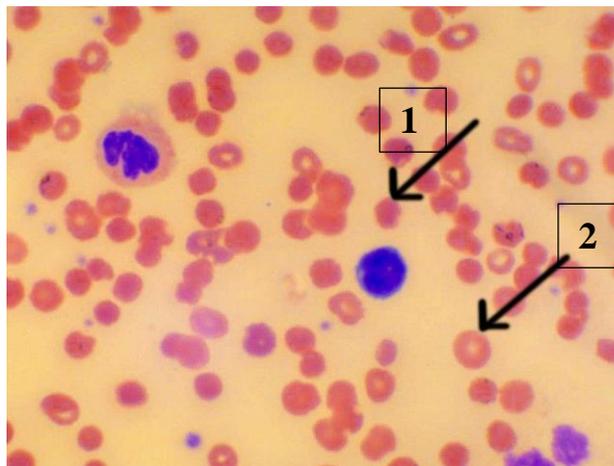
La aproximación diagnóstica requiere una exhaustiva anamnesis y examen físico, determinar factores de riesgo como infecciones, neoplasia, enfermedades autoinmunes, medicamentos e historia familiar son primordiales. El diagnóstico de esta entidad tiende a ser de exclusión, sin embargo, debe ser tomado en cuenta. (Jaime-Pérez, et al, 2018). Los hallazgos en el laboratorio demuestran anemia, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia indirecta, LDH elevada y Coombs directo positivo, como se muestra en la figura No.2. La detección de anticuerpos plaquetarios no es indispensable, puesto que el examen tiene baja sensibilidad. (Hira, et al, 2019). El frotis sanguíneo suele ser la clave para confirmar SE, se presenta con reticulocitosis, poiquilocitosis, esferocitos, plaquetas normales o agrandadas, como se demuestra en la figura No.3.

Figura No.2. Algoritmo diagnóstico de síndrome de Evans.



(Jaime-Pérez, et al, 2018).

Figura No.3. Frotis sanguíneo de AHAI.



Flecha #1 indica un esferocito y flecha #2 señala un eritrocito normal. (Shick, 2019)

En cuanto al tratamiento, no existe un régimen establecido, no obstante, el objetivo es evitar y reducir crisis hemolíticas y trombocitopénicas. La primera línea de tratamiento son los glucocorticoides, el 80% de los pacientes exhiben una respuesta favorable. Se cree que inhiben la actividad fagocítica de los macrófagos contra las plaquetas y eritrocitos. Se recomienda iniciar con 1-2 mg/kg/día de prednisona y en los casos graves, 4-6 mg/kg/día durante los primeros 3 días. Si el paciente presenta mejoría, se debe desescalar la dosis en aproximadamente 6 meses (Michel, et al, 2008) (Michel, et al, 2009).

El uso de inmunoglobulina intravenosa es controversial, la cual tiene el mismo mecanismo de los glucocorticoides. Las guías canadienses recomiendan su uso como primera línea en conjunto con los esteroides, pero solo en aquellos pacientes que presenten síntomas primordialmente relacionados con la AHAI más que con trombocitopenia. Sin embargo, dado sus efectos adversos y complicaciones

severas como lesión renal aguda, su administración debe ser evaluada previamente (Hira, et al, 2019) (Jaime-Pérez, et al, 2018).

El tratamiento de segunda línea, en caso de no respuesta a los esteroides, es rituximab, un anti CD20. No obstante, estudios han revelado que su uso puede disminuir la destrucción autoinmunitaria de solo un linaje celular, lo que cuestiona su efectividad. Consecuentemente, si el tratamiento con rituximab no genera mejoría, se debe considerar la posibilidad de esplenectomía (Michel, et al, 2008).

Finalmente, si no responden a las terapias anteriores, se recomienda el uso de inmunosupresores como ciclofosfamida. Los estudios indican que genera remisión en los casos de ES refractarios. Sin embargo, se debe analizar todos los efectos adversos previo su administración (Jaime-Pérez, et al, 2018) (Michel, et al, 2009).

Una vez instaurado el tratamiento, el pronóstico es variable por lo que las recaídas son frecuentes. Los pacientes con SE son más propensos a desarrollar algún trastorno autoinmune en el futuro, aproximadamente el 1.7-2.7% desarrollan LES. La AHAI genera un incremento de riesgo en complicaciones cardiovasculares como síndrome coronario agudo, sobre todo en pacientes mayores a 60 años, en comparación con la trombocitopenia (Hira, et al, 2019).

CONCLUSIONES

- El síndrome de Evans es un trastorno autoinmune que se caracteriza por anemia hemolítica y trombocitopenia y/o neutropenia.
- El síndrome de Evans es un diagnóstico de exclusión después de descartar otras enfermedades de base.
- Debido a su baja frecuencia, el síndrome de Evans se diagnostica en menos del 4% de la población.
- Las opciones terapéuticas son glucocorticoides, inmunoglobulina intravenosa, rituximab, esplenectomía e inmunosupresores como ciclofosfamida.
- El pronóstico es variable por lo que las recaídas son frecuentes.

RECOMENDACIONES

- Considerar el diagnóstico de síndrome de Evans ante pacientes que debuten con citopenias.
- Emplear algoritmos diagnósticos para AHAI y trombocitopenias inmunes.
- Desarrollar regímenes terapéuticos más enfocados con el objetivo de reducir las recaídas, efectos adversos y complicaciones.
- Informar a los pacientes la posibilidad de desarrollar enfermedades autoinmunes adicionales tras el diagnóstico de síndrome de Evans.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brugnara, C. (2019, julio 15). Paroxysmal cold hemoglobinuria. UpToDate. Recuperado 25 de septiembre 2019, de: https://www.uptodate.com/contents/paroxysmal-cold-hemoglobinuria?search=anemia%20hemolitica&topicRef=7080&source=see_link
- Brugnara, C. (2019, septiembre 15). Warm autoimmune hemolytic anemia: Clinical features and diagnosis. UpToDate. Recuperado 25 de septiembre 2019, de: https://www.uptodate.com/contents/warm-autoimmune-hemolytic-anemia-clinical-features-and-diagnosis?search=warm%20autoimmune&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
- Brugnara, C. (2019, septiembre 19). Pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia: Warm agglutinins and drugs. UpToDate. Recuperado 25 de septiembre 2019, de: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-autoimmune-hemolytic-anemia-warm-agglutinins-and-drugs?search=anemia%20hemolitica&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=7.
- Domarius, A & Farreras, P. (2012). Medicina Interna. Barcelona: Elsevier.
- Donald, A. (2019, julio 19). Immune thrombocytopenia (ITP) in adults: Initial treatment and prognosis. UpToDate. Recuperado 25 de septiembre 2019, de: https://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-ityp-in-adults-initial-treatment-and-prognosis?search=immune%20trombocitopenia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
- Donald, A. (2019, septiembre 20). Approach to the adult with unexplained thrombocytopenia. UpToDate. Recuperado 25 de septiembre 2019, de: [https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-unexplained-thrombocytopenia?search=Immune%20thrombocytopenia%20\(ITP\)&topicRef=6676&source=see_link](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-unexplained-thrombocytopenia?search=Immune%20thrombocytopenia%20(ITP)&topicRef=6676&source=see_link)
- George, J. (2019, septiembre 11). Approach to the patient with suspected TTP, HUS, or other thrombotic microangiopathy (TMA). UpToDate. Recuperado 25 de septiembre 2019, de: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-suspected-ttp-hus-or-other-thrombotic-microangiopathy-tma?search=hemolitico%20uremico&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

George, J. (2018, septiembre 6). Immune thrombocytopenia (ITP) in adults: Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate. Recuperado 25 de septiembre 2019, de: [https://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-itp-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=Immune%20thrombocytopenia%20\(ITP\)&topicRef=6677&source=see_link](https://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-itp-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=Immune%20thrombocytopenia%20(ITP)&topicRef=6677&source=see_link)

Goldman, L & Schafer A. (2013). Cecil y Goldman. Tratado de Medicina Interna. Barcelona: Elsevier.

Hansen, D., et al. (2019, agosto 9). Evans syndrome in adults – incidence, prevalence, and survival in a nationwide cohort. *American Journal of Hematology*. Vol. 94. (10), 1081-1090. DOI:10.1002/ajh.25574.

Hira, S., et al. (2019, junio 8). Evans Syndrome. StatPearls. Recuperado 25 de septiembre 2019, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519015/>.

Jaime-Pérez, J., et al. (2018). Warm autoimmune hemolytic anemias and Evans syndrome in adults. *Journal of Blood Medicine*. Vol. 9, 171-484. doi:10.2147/JBM.S176144

Lawrence, L. (2019, septiembre 3). Approach to the adult with anemia. UpToDate. Recuperado 25 de septiembre 2019, de: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-anemia?search=ANEMIA&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

Lawrence, L. (2019, septiembre 19). Warm autoimmune hemolytic anemia: Treatment. UpToDate. Recuperado 25 de septiembre 2019, de: https://www.uptodate.com/contents/warm-autoimmune-hemolytic-anemia-treatment?search=evans%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~47&usage_type=default&display_rank=1

Longo, D., et al. (2012). Harrison Principios de Medicina Interna. New York: McGraw-Hill Education.

Michel, M. et al. (2008, febrero 15). The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *La Revue de Médecine Interne*. Vol. 29. (2), 105-114. doi: <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2007.08.014>

Michel, M. et al. (2009, abril 22). The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood. American Society of Hematology*. Vol. 114. (15), 3167-3172. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-04-215368>

Papadakis, M & McPhee, S. (2016). *Medical Diagnosis & Treatment*. New York: McGraw-Hill Education.

Ruiz, G. (2009). *Fundamentos de Hematología*. México D.F: Editorial Médica Panamericana.

Sans-Sabrafen, J., et al. (2007). *Hematología Clínica*. Madrid: Elsevier

Schick, P. (2019, marzo 6). Hemolytic Anemia Workup. Recuperado 25 de septiembre 2019, de <https://emedicine.medscape.com/article/201066-workup#c9>.

Schur, P & Berliner, N. (2019, julio 16). Hematologic manifestations of systemic lupus erythematosus. UpToDate. Recuperado 25 de septiembre 2019 de, https://www.uptodate.com/contents/hematologic-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus?search=evans%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=6~47&usage_type=default&display_rank=6