

Síndrome de Evans na evolução de doença autoimune: relato de caso

Evans Syndrome in the evolution of an autoimmune disease: case report

Samon Henrique Nunes¹, Marco Aurélio dos Santos-Silva², Ricardo André Vaz³

Como citar esse artigo. Nunes SH, dos Santos-Silva MA, Vaz RA. Síndrome de Evans na evolução de doença autoimune: relato de caso. Rev de Saúde 2023;14(1):41-45.



Resumo

Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, sistêmica, de causa desconhecida e natureza autoimune. Decorre do desequilíbrio da atividade imunológica inata e adquirida por fatores genéticos, ambientais e hormonais. A Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo (SAF) é a associação de trombose e / ou morbidade gestacional com anticorpos antifosfolípides (anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e / ou anticorpos anti-β2 -glicoproteína-I). A Síndrome de Evans (SE) é uma condição rara caracterizada pela associação de múltiplas citopenias autoimunes, geralmente anemia hemolítica autoimune (AHAI) e trombocitopenia imune (PTI) e raramente neutropenia autoimune (NIA). O presente objetiva identificar quais indícios apontam para LES ou SAF como causa da Síndrome de Evans em uma paciente assistida no Hospital Universitário de Vassouras (HUV). O estudo justifica-se pela necessidade de atualização desse tema de importante relevância médica, visto os poucos relatos na literatura a esse respeito. Paciente de 31 anos, sexo feminino, deu entrada no HUV com quadro de TVP/TEP. Evoluiu com AHAI e PTI (Síndrome de Evans), o que levou à investigação de estados pró-trombóticos. Considerando os critérios para LES e SAF, verificou-se que a paciente preenchia critérios diagnósticos para SAF (TVP/TEP + anticoagulante lúpico positivo), porém não preenchia critérios para LES, pois apresentava critérios laboratoriais (anemia hemolítica, trombocitopenia e anticorpo antifosfolípideo positivo), porém não apresentava nenhum critério clínico. Conclui-se que a paciente apresentou SAF primária, e que esta foi a provável causa da Síndrome de Evans, já que não existem marcadores específicos para LES nesta situação.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico; Síndrome Antifosfolípídica; Anemia Hemolítica Autoimune; Trombocitopenia.

Abstract

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic, systemic inflammatory disease of unknown cause and autoimmune nature. It results from the imbalance of innate and acquired immune activity by genetic, environmental and hormonal factors. Antiphospholipid Antibody Syndrome (APS) is the association of thrombosis and/or gestational morbidity with antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies and/or anti-β2-glycoprotein-I antibodies). Evans Syndrome (ES) is a rare condition characterized by the association of multiple autoimmune cytopenias, usually autoimmune hemolytic anemia (AIHA) and immune thrombocytopenia (ITP) and rarely autoimmune neutropenia (ANI). This study aims to identify which evidence points to SLE or FAS as the cause of Evans Syndrome in a patient assisted at the Vassouras University Hospital (VUH). The study is justified by the need to update this topic of important medical relevance, given the few reports in the literature in this regard. A 31-year-old female patient was admitted to the VUH with DVT/TEP. It evolved with AHAI and PTI (Evans Syndrome), which led to the investigation of prothrombotic states. Considering the criteria for SLE and FAS, it was found that the patient met the diagnostic criteria for FAS (DVT/TEP + positive lupus anticoagulant), but did not meet the criteria for SLE, as she had laboratory criteria (hemolytic anemia, thrombocytopenia, and positive antiphospholipid antibody) but did not present any clinical criteria. It is concluded that the patient had primary APS and that this was the probable cause of Evans Syndrome since there are no specific markers for SLE in this situation.

Keywords: Lupus Erythematosus, Systemic; Antiphospholipid Syndrome; Anemia, Hemolytic, Autoimmune; Thrombocytopenia.

Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, sistêmica, de causa desconhecida e de natureza autoimune. Decorre do desequilíbrio da atividade imunológica inata e adquirida por fatores genéticos, ambientais e hormonais. A sua apresentação clínica é variada, com

manifestações concomitantes, aditivas ou sequenciais, cíclicas ou persistentes, agudas fulminantes ou crônicas indolentes, com períodos de remissão e exacerbação relativos a órgãos e sistemas diferentes^{1, 2}.

A Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo (SAF) é a associação de trombose e/ou morbidade gestacional com anticorpos antifosfolípides (aPL) (anticoagulante lúpico [AL], anticorpos anticardiolipina [aCL] e/ou anticorpos anti-β 2 -glicoproteína-I [aβ 2GPI])³.

Afiliação dos autores:

¹Universidade de Vassouras, Pró-Reitoria de Ciências Médicas, Discente do Curso de Medicina ORCID: 0000-0003-3799-4996

²Universidade de Vassouras, Pró-Reitoria de Ciências Médicas, Pró-Reitor de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade de Vassouras, Docente do Curso de Medicina e do Mestrado Profissional em Ciências Aplicadas em Saúde Email: santos-silvabiomec@hotmail.com ORCID: 0000-0002-2400-6656

³Universidade de Vassouras, Pró-Reitoria de Ciências Médicas, Docente do Curso de Medicina ORCID: 0000-0003-1935-7379

* Email de correspondência: samonhnunes@gmail.com

Recebido em: 22/07/2022. Aceito em: 04/10/2022.

A Síndrome de Evans (SE) é uma condição rara caracterizada pela associação de múltiplas citopenias autoimunes, geralmente anemia hemolítica autoimune (AIHA) e trombocitopenia imune (PTI) e raramente neutropenia autoimune (NIA)⁴. Inicialmente, a síndrome havia sido considerada uma doença “idiopática” e, portanto, vista como um diagnóstico de exclusão, porém cerca de metade dos casos estão associados a outras patologias ou condições, incluindo infecções [por exemplo, vírus da hepatite C (HCV) e vírus da imunodeficiência humana (HIV)], lúpus eritematoso sistêmico (LES), imunodeficiência comum variável, síndrome linfoproliferativa autoimune e outras doenças linfoproliferativas⁵.

Dados epidemiológicos sobre a SE demonstraram que esta síndrome é um acometimento raro, como evidenciado em recente estudo nacional na Dinamarca que relatou 242 pacientes atendidos entre 1977 e 2017. A raridade da doença foi confirmada por uma incidência anual de 1,8/milhão de pessoas-ano e uma prevalência anual de 21,3/milhão de pessoas. Acomete mais pessoas entre a 5ª a 6ª décadas, com uma ligeira predominância do sexo feminino (51-60%)⁶.

A SE apresentou uma incidência estimada de 1 a 9 casos por milhão de pessoas por ano, com até 50% dos casos sendo secundários a uma variedade de condições, incluindo infecções, imunodeficiências primárias (particularmente em crianças), doenças autoimunes sistêmicas (por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide), síndromes linfoproliferativas e transplante de células-tronco hematopoéticas⁷.

O presente estudo tem o objetivo de identificar quais os indícios apontam para Lupus Eritematoso Sistêmico ou Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo como causa da SE em uma paciente assistida no Hospital Universitário de Vassouras. O estudo justifica-se pela necessidade de atualização desse tema de importante relevância médica, visto os poucos relatos na literatura a esse respeito.

Relato de Caso

Paciente de 31 anos, sexo feminino, casada, residente em Vassouras, RJ, deu entrada no Pronto Socorro do Hospital Universitário de Vassouras (HUV)/RJ, com quadro de dor, edema e empastamento de panturrilha no dia 11/10/2014 com início há cinco dias. Na ocasião, foi levantada a hipótese diagnóstica de Trombose Venosa Profunda (TVP). Foi iniciada anticoagulação com Heparina não fracionada e Warfarin e solicitada dopplerfluxometria de membros inferiores. Foram realizados exames laboratoriais para investigação de estados pró-trombóticos, tendo em vista anemia apresentada pela paciente (hematócrito: 34%, hemoglobina 11.5 g% na admissão, com coombs direto positivo e VDRL positivo). Na avaliação de LES e SAF

apresentou os seguintes resultados em 20/10/2014:

- **FAN:** Positivo 1:320 – padrão nuclear pontilhado – reagente núcleo – reagente placa – metaf. Cromossômica.
- **Anti-DNA / Anti-SM:** negativos.
- **Anticoagulante Lúpico:** presença fraca.
- **Anticardiolipina: IgG:** 21,1 gpl (moderada reatividade); **IgM:** 6,2 gpl (<12,5 – não reagente).
- **β2 glicoproteína: IgG:** 7,1 – positivo; **IgM:** 3,3 – negativo.

No dia 25/10/2014, apresentou episódio de dispneia durante o banho (13º dia de internação hospitalar). Realizou gasometria arterial, onde foi verificada hipoxemia (PH 7,44, PaO₂ 61 mmHg, PaCO₂ 17,7 mmHg e HCO₃ 12,2), sendo então diagnosticada com Tromboembolismo Pulmonar (TEP) e iniciada anticoagulação heparina em bomba infusora, sendo suspensa 24h de infusão, mantendo apenas a anticoagulação oral com warfarina, que já vinha fazendo uso. Recebeu alta hospitalar após estabilização do quadro de TVP/TEP, com encaminhamento para acompanhamento com a reumatologia.

Manteve-se estável até nova internação em 14/10/2017, quando foi admitida com quadro de petéquias difusas e equimoses, astenia e inapetência. A dosagem de plaquetas evidenciou trombocitopenia (5.000 mm³). Foram então administradas 7 unidades de plaquetas que elevaram a contagem para 34.000 mm³. Recebeu o diagnóstico de Púrpura Trombocitopênica Idiopática, com prescrição de corticoterapia na alta hospitalar e encaminhamento para acompanhamento com a hematologia.

Durante consulta regular de acompanhamento com a reumatologia, foi constatada anemia hemolítica com Coombs direto positivo e trombocitopenia (hematócrito 26%, hemoglobina 8,3 e plaquetas 21.000 mm³). Foi então encaminhada para internação hospitalar para realização de pulsoterapia em 09/05/2018. No momento da internação, apresentava-se em bom estado geral, fâcies cushingóide, porém estável hemodinamicamente, apresentando somente queixa de astenia. Durante a internação foi realizada pulsoterapia com metilprednisolona 1g/dia por três dias. Foram mantidos os medicamentos regulares (Azatioprina 300mg/dia, Hidroxicloroquina 400mg/dia e Marevan 5mg dose intercalada). Apresentou melhora laboratorial (hematócrito 39,6%, hemoglobina 12,4) contudo, manteve a plaquetopenia (28.000 mm³) e recebeu alta hospitalar com encaminhamento para acompanhamento ambulatorial.

Apresentou nova internação em 26/07/2018 devido a quadro de hematúria há um dia e relato de dor periumbilical de leve intensidade. Na admissão foi realizado coagulograma que evidenciou INR de 4,61. No dia 29/07/2018, a paciente continuava apresentando

hematúria e com contagem de plaquetas de 12.000mm^3 e INR de 1,42, quando então optou-se por proceder a transfusão de concentrados de plaquetas. Em 31/07/2018, a contagem de plaquetas era de 28.000mm^3 e INR 1,19, com posterior evolução com queda para 7.000mm^3 em 04/08/2018 com INR 1,21. Foi então realizada nova pulsoterapia com metilprednisolona 1g por 3 dias, já apresentando boa resposta no dia seguinte com melhora na contagem de plaquetas (35.000mm^3) e INR de 1,33, recebendo alta hospitalar em 07/08/2018 com encaminhamento para acompanhamento ambulatorial.

Discussão

A identificação da SE como secundária quando associada a uma doença é importante porque as citopenias neste contexto foram observadas como mais graves do que quando se apresentam sozinhas como

AHAI ou PTI. Além disso, as opções de tratamento diferem de acordo com a classificação⁸. A SE em adultos é marcada por muitas recidivas, complicações graves e alta mortalidade, relacionadas à gravidade da anemia na apresentação e complicações trombóticas e infecciosas⁹.

Como a SE pode ser um diagnóstico de exclusão, o diagnóstico diferencial da SE é fundamental e inclui o seguinte: síndrome linfoproliferativa autoimune, hemoglobinúria paroxística noturna, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica, síndrome antifosfolípide, síndrome de Sjogren, Deficiência de IgA, linfomas, leucemia linfocítica crônica e AHAI causados por drogas¹⁰.

Os critérios diagnósticos de LES foram recentemente revisados, com o objetivo de aumentar a acurácia diagnóstica (Quadro 1), em que a presença de quatro ou mais critérios clínico-laboratoriais é definidora de LES¹¹.

Quadro 1 Critérios SLICC para diagnóstico de LES
1. Lúpus cutâneo agudo: inclui rash malar, lúpus bolhoso, e rash fotossensível;
2. Lúpus cutâneo crônico: rash discoide, hipertrófico ou pariculite lúpica;
3. Úlceras orais: palato, boca e língua; ou úlceras nasais;
4. Alopecia não cicatricial;
5. Sinovite de duas ou mais articulações, com edema ou derrame articular (ou artralgia, e rigidez matinal maior que 30 minutos);
6. Serosite: dor pleurítica típica por mais de um dia ou derrame pleural ou atrito pleural; dor pericárdica típica por mais de um dia ou efusão pericárdica ou atrito pericárdico ou eletrocardiograma com sinais de pericardite;
7. Renal: relação entre proteína e creatinina urinárias (ou proteinúria de 24 horas) com mais de 500 mg de proteínas nas 24 horas, ou cilindros hemáticos;
8. Neurológico: convulsão, psicose, mielite; mononeurite múltipla, neuropatia cranial ou periférica, estado confusional agudo;
9. Anemia hemolítica;
10. Leucopenia $<4000/\text{mm}^3$ ou linfopenia $<1000/\text{mm}^3$, na ausência de outra causa conhecida;
11. Trombocitopenia $<100000/\text{mm}^3$, na ausência de outra causa conhecida;
12. Fator antinuclear positivo;
13. Anticorpo anti-DNA positivo;
14. Anticorpo anti-Sm positivo;
15. Positividade de anticorpos antifosfolípidos;
16. Complemento reduzido (frações C3, C4, CH50);
17. Coombs direto positivo (na ausência de anemia hemolítica).
Fonte: adaptado de Petri et al.
LES – lúpus eritematoso sistêmico; SLICC – <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i>

Os critérios para SAF apresentados na tabela 1 têm por objetivo a definição das características da síndrome para fins de estudos etiológicos e terapêuticos. Eles também são frequentemente utilizados para diagnóstico preciso da SAF na prática clínica, mas não devem ser considerados requisitos absolutos para a indicação ou não de tratamento³.

Considerando os critérios clínicos-laboratoriais para LES e SAF, hipóteses diagnósticas suspeitadas, verificou-se que a paciente preenchia critérios diagnósticos para SAF (TVP/TEP + anticoagulante

lúpico positivo), porém não preenchia os critérios para LES, pois apresentava os critérios laboratoriais (anemia hemolítica, trombocitopenia e anticorpo antifosfolípido positivo), mas não apresentava nenhum critério clínico, o que sugere SAF primária (não associada à outra doença autoimune) como causadora da SE.

Conclui-se que no caso apresentado, a paciente em questão preenchia os critérios diagnósticos para SAF primária, e que esta entidade patológica se configurou como a causa mais provável da evolução para a SE, já que não existem marcadores específicos para LES nesta situação.

Tabela 1. Critérios atualizados (Sydney) para classificação da SAF .

Critérios clínicos	1. Trombose venosa*, arterial ou de pequenos vasos Confirmada objetivamente (imagem ou histopatologia**) 2. Morbidade gestacional (a) uma ou mais ocorrências inexplicadas de morte de feto morfolologicamente normal na ou após a 10 ^a semana de gestação, confirmada por ultrassom ou exame do feto; ou (b) um ou mais nascimentos prematuros (antes da 34 ^a semana de gestação) de neonato morfolologicamente normal devido a eclâmpsia, pré-eclâmpsia severa ou insuficiência placentária; ou (c) três ou mais abortamentos espontâneos inexplicados consecutivos antes da 10 ^a semana de gravidez, excluídas causas anatômicas ou hormonais maternas e fetais.
Critérios laboratoriais	(a) anticoagulante lúpico (LA) detectado conforme as diretrizes da ISTH [§] em duas ou mais ocasiões separadas por pelo menos 12 semanas; ou (b) anticorpo anticardiolipina (aCL) IgG ou IgM detectado no soro ou no plasma em título médio a alto (> 40 unidades GPL ou MPL ou > 99 ^o percentil) em duas ou mais ocasiões separadas por no mínimo 12 , mensurado por ELISA padronizado; ou (c) anticorpo anti- 2-glicoproteína I (anti- 2-GPI) detectado no soro ou no plasma em duas ou mais ocasiões separadas por pelo menos 12 semanas, mensurado através de ELISA padronizado.
*Não inclui trombose venosa superficial; **Sem inflamação significativa na parede vascular (vasculite); §Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia. Fonte: Adaptado de Miyakis et al. ¹² .	

Referências

1. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD et al. American College of Rheumatology: guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res.* 2012; 64.6:797-808;
2. Klumb EM, Silva CAA, Lanna CCD, Sato EI, Borba EF, Brenol JCT, et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. *Rev Bras Reumatol.* 2015; 55: 1-21.
3. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) *J Thromb Haemost.* 2006;4:295–306. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>. [PubMed]
4. Evans RS, Takahashi K, Duane RT, Payne R, Liu C. Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia; evidence for a common etiology. *AMA Arch. Intern. Med.* 1951;87:48–65. doi: 10.1001/archinte.1951.03810010058005.
5. Kim JK, Facó MMM, Lotito APN, et al. Púrpura trombocitopênica e anemia hemolítica autoimune em pacientes internados com lúpus eritematoso sistêmico juvenil. *Rev Bras Reumatol.* 2007; 47(1): 10-5.
6. Hansen DL, Moller S, Andersen K, Gaist D. Evans syndrome in adults - incidence, prevalence, and survival in a nationwide cohort. *Sou. J. Hematol.* 2019; 94 :1081-1090. doi: 10.1002/ajh.25574.
7. Audia S, Grienay N, Mounier M, Michel M, Bonnotte B. Evans' syndrome: from diagnosis to treatment. *J Clin Med.* 2020;9(12):3851.
8. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L, Emilia G, Zaja F, Ruggeri M, Andrés E, Bierling P, Godeau B, Rodeghiero F. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood.* 2009 Oct 08;114(15):3167-72. [PubMed]
9. Fattizzo B, Michel M, Giannotta JA, Hansen DL, Arguello M, Sutto E, Bianchetti N, Patriarca A, Cantoni S, Mingot-Castellano ME, McDonald V, Capecchi M, Zaninoni A, Consonni D, Vos JM, Vianelli N, Chen F, Glenthøj A, Frederiksen H, González-López TJ, Barcellini W. Evans syndrome in adults: an observational multicenter study. *Blood Adv.* 2021 Dec 28;5(24):5468-5478. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005610. PMID: 34592758; PMCID: PMC8714709.
10. Shaikh H, Mewawalla P. Evans Syndrome. [Updated 2022 Jun 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519015/>
11. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86.