

Síndrome de Evans: Um Caso Refractário à Terapêutica

SOFIA LIMA, ANABELA FERRÃO, ANABELA MORAIS

Unidade de Hematologia Pediátrica
Serviço de Pediatria
Hospital de Santa Maria - Lisboa

Resumo

O síndrome de Evans é uma doença rara, caracterizada por anemia hemolítica e trombocitopenia imunes sem outra doença de base identificada. Tem um curso clínico crónico, com múltiplas recidivas, sendo muitas vezes refractário à terapêutica.

Descreve-se um caso clínico de uma criança de 10 anos de idade com síndrome de Evans, refractário à terapêutica convencional com corticosteroides e imunoglobulina e com boa resposta à terapêutica com ciclosporina.

Palavras chave: anemia hemolítica, trombocitopenia, síndrome de Evans, ciclosporina

Summary

Evans Syndrome: A Case Refractory to Therapy

The Evans Syndrome is a rare disease, characterized by immune hemolytic anemia and thrombocytopenia without any other identified based disease. It has a clinical chronic course with multiple recurrences, being a lot of times refractory to therapy.

The authors describe a case of a ten years old child with Evans Syndrome, refractory to conventional therapy with corticosteroid and immunoglobulin that had good response to therapy with cyclosporine.

Key-Words: hemolytic anemia, thrombocytopenia, Evans syndrome, cyclosporine

Introdução

O Síndrome de Evans é uma doença rara caracterizada por anemia hemolítica auto-imune e trombocitopenia imune, sem outra doença de base identificada. Em alguns doentes pode ser observada neutropenia imune durante a evolução da doença, mas a anemia e a trombocitopenia são os principais problemas ^(1,2).

Tem um curso clínico crónico, caracterizado por períodos de remissão e recidiva da doença, com resposta variável à terapêutica, e muitas vezes refractária à terapêutica convencional com corticosteroides e imunoglobulina ^(1,3). Alguns doentes respondem à gamaglobulina e aos corticosteroides, mas a grande maioria necessita de terapêuticas mais agressivas com agentes imunossuppressores ^(1,2,3,5). Algumas vezes são observadas remissões espontâneas ⁽¹⁾. A resposta à esplenectomia é transitória e por essa razão não é utilizada actualmente no tratamento desta situação ^(1,3). A etiologia desta doença ainda não foi identificada, embora se saiba que está associada com uma variedade de alterações imunológicas ⁽¹⁾. Apresenta uma elevada taxa de morbilidade e mortalidade, relacionadas com as complicações da doença - hemorragia, choque hipovolémico e infecção.

Caso clínico

Criança de 10 anos, raça caucasiana, com antecedentes familiares e pessoais irrelevantes, internada aos 2 anos e 11 meses de idade por febre, vômitos e icterícia com dois dias de evolução, precedido de quadro de rinofaringite. À observação apresentava-se prostrada, pele e mucosas pálidas e ictericas, sem adeno ou organomegalias palpáveis e sem sinais de discrasia hemorrágica. Analiticamente hemoglobina (Hb) 4,3g/dl, reticulócitos 280000/mm³, plaquetas 13000/mm³, leucócitos 12900/mm³, teste de Coombs directo positivo (IgG), bilirrubina total 30mg/dl,

LDH 1090 U/L, e urina II sem alterações. Os exames realizados e electroforese das hemoglobinas, doseamento de glicose-6-fosfato desidrogenase e piruvato quinase, e doseamento de imunoglobulinas séricas foram normais. As serologias para vírus de Epstein-Barr, citomegalovírus, vírus de hepatite A, B, C, vírus da imunodeficiência humana 1 e 2 e serologias para doença auto-imune foram negativas. A punção medular aspirativa revelou uma medula hiperplásica com hiperplasia das séries eritrocítica e megacariocítica e aumento dos depósitos de ferro compatível com anemia hemolítica. É feito o diagnóstico de síndrome de Evans. Nesta altura, dada a gravidade da anemia, fez um concentrado eritrocitário, havendo normalização dos valores hematológicos sem qualquer terapêutica específica.

Esteve assintomática até aos 7 anos de idade altura em que surge a primeira recidiva (Hb 7g/dl, plaquetas 10000/mm³), novamente com recuperação espontânea.

Apresenta segunda recidiva aos 8 anos com anemia (Hb 6,6g/dl), trombocitopenia (plaquetas 9000/mm³) e sinais de discrasia hemorrágica, pelo que iniciou gamaglobulina 1g/Kg/dia durante 2 dias, com boa resposta. Durante este internamento repete punção medular aspirativa com biópsia óssea que revelou uma medula hiperplásica, com hiperplasia das séries eritroide e megacariocítica com aumento dos depósitos de ferro, compatível com anemia hemolítica.

Aos 9 anos de idade é reinternada por terceira recidiva (Hb 6,6g/dl, plaquetas 18000/mm³), tendo feito gamaglobulina 1g/Kg/dia durante três dias, mas sem resposta, pelo que iniciou prednisolona 2 mg/Kg/dia, com melhoria lenta. No 10º dia de corticoterapia verificou-se descida dos valores hematológicos, pelo que repete gamaglobulina em altas doses 2g/Kg/dia durante 5 dias, sem resposta. Houve agravamento clínico e analítico, com hemorragia activa e choque hipovolémico, com Hb 5,5g/dl e plaquetas 10000/mm³, com necessidade de suporte. Nesta altura, fez terapêutica com pulsos de metilprednisolona 30mg/Kg/dia durante 3 dias, com boa evolução clínica e analítica.

Quinta recidiva aos 10 anos de idade, com Hb 8g/dl e plaquetas 11900/mm³, tendo realizado terapêutica com gamaglobulina e pulsos de metilprednisolona sem resposta. Iniciou ciclosporina oral (5mg/Kg/dia) com melhoria clínica e laboratorial, e normalização dos valores hematológicos à segunda semana de terapêutica foram feitos ajustes terapêuticos de acordo com ciclosporinémia.

Suspendeu ciclosporina ao fim de um ano de tratamento, mantendo sempre valores hematológicos estáveis.

Dos efeitos secundários apenas se verificou hirsutismo e hipertrofia gengival, que regrediram após suspensão da terapêutica.

Actualmente encontra-se no quinto mês sem qualquer terapêutica, mantendo-se assintomática e com valores hematológicos normais.

Discussão

Descreve-se um caso clínico de uma criança com síndrome de Evans, situação crónica e recidivante muitas vezes refractária à terapêutica.

A etiologia desta doença é desconhecida, embora se saiba que está associada com uma variedade de alterações imunológicas, pensando-se actualmente que o síndrome de Evans é uma doença major da imunorregulação^(2,4).

Ao contrário da anemia hemolítica autoimune ou trombocitopenia imune isoladas da criança, que respondem, na sua grande maioria, à terapêutica com corticosteroides e imunoglobulina, os doentes com síndrome de Evans têm um curso clínico crónico com múltiplas recidivas, com resposta variável à terapêutica, sendo muitas vezes refractários aos corticosteroides e imunoglobulina, como no caso descrito.

A boa resposta à terapêutica durante uma recidiva, não é factor preditivo de uma boa resposta à mesma terapêutica nas recidivas subsequentes⁽²⁾.

Assim, o tratamento destes doentes é difícil, não só pela resposta variável às várias modalidades terapêuticas, assim como pela falta de factores preditivos de resposta ao tratamento⁽³⁾.

As complicações durante uma agudização da doença nomeadamente anemia e trombocitopenia graves acompanhadas por vezes de fenómenos hemorrágicos e instabilidade hemodinâmica, podem ser potencialmente fatais. Assim, nas crianças refractárias aos corticosteroides e imunoglobulina é necessário a utilização de imunossuppressores mais agressivos^(3,4,5), como neste caso. Em Pediatria, estes fármacos têm uma utilização limitada a algumas situações, devido aos seus efeitos secundários.

A ciclosporina A é um potente imunossupressor, com acção sobre os linfócitos T, e já utilizada com sucesso em alguns doentes com anemia hemolítica autoimune refractária à terapêutica com corticosteroides^(2,3,5).

Os efeitos secundários, o ciclosporina associados ao seu uso prolongado, são a nefrotoxicidade, hipertensão arterial, hipertrofia gengival, hipertricose e risco secundário de malignidade, limitando desta forma significativamente o seu uso. No entanto, sabe-se que a nefrotoxicidade está associada a terapêuticas prolongadas com doses superiores a 5mg/Kg/dia⁽²⁾, implicando uma monitorização da função renal, pressão arterial e ciclosporinémia. Na nossa doente obteve-se a normalização dos valores hematológicos com doses de ciclosporina inferiores ou iguais a 5mg/Kg/dia. Em relação aos efeitos secundários associados ao uso deste imunossupressor observou-se hipertrofia gengival e hipertricose, que regrediram após suspensão da terapêutica, mantendo-se a tensão arterial e a função renal, sempre dentro de valores normais.

A utilização de ciclosporina no tratamento do síndrome de Evans tem vindo a ser descrita na literatura e com bons

resultados^(3,5). No entanto, pensamos que deve ser reservada para os casos resistentes à terapêutica convencional.

Por outro lado e tal como descrito na literatura, a esplenectomia não é utilizada actualmente no tratamento destas situações, dado que na maioria dos casos tem uma resposta transitória^(1,3).

De facto o tratamento mantém-se um dilema, não só pela resposta variável às várias associações terapêuticas assim como pela falta de factores preditivos de resposta. No entanto pensamos que o tratamento destes doentes deve ser individualizado e orientado de acordo com a resposta clínica à terapêutica.

Por se tratar de uma doença rara e complexa, seria de enorme importância a realização de estudos multicêntricos, para testar a eficácia dos vários protocolos terapêuticos utilizados no tratamento desta doença, potencialmente fatal.

Bibliografia

1. Mathew P, Chen G, Wang W. Evans Syndrome: Results of a National Survey. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19(5): 433-37.
2. Rackoff WR, Manno CS. Treatment of Refractory Evans Syndrome with Alternate-Day Cyclosporine and Prednisolone. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 16(2): 156-59.
3. Scaradavou A, Bussel J. Evans Syndrome Results of a Pilot Study Utilizing a Multiagent Treatment Protocol. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17(4): 290-95.
4. Rosse WF, Ware RE. Autoimmune Hemolytic Anemia. In Nathan D, Oski F, eds. *Hematology of Infancy and Childhood* 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1998: 499-517.
5. Gombakis N, Trahana M, Athanassiou M, Tsakalidou FK. Evans Syndrome: Successful Management With Multi-Agent Treatment Including Intermediate-Dose Intravenous Cyclophosphamide. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21(3): 248-250.