

# Síndrome de Evans em paciente lúpico do sexo masculino: relato de caso

## *Evans syndrome in male lupus patient: case report*

Barbara F. Dalmaso; Afonso José P. Cortez; Maitê Alexandra E. Velasquez; Warlindo C. Silva Neto; Flávio Aparecido R. Silva; Livia Mara S. Sousa

Universidade Santo Amaro São Paulo, São Paulo, Brasil.

### RESUMO

*A síndrome de Evans (SE) é uma doença autoimune rara de etiologia desconhecida; ocorre quando há combinação de anemia hemolítica autoimune (AHAI) com trombocitopenia, acompanhada ou não de neutropenia imune. Essa síndrome se enquadra em um tipo variável especial da AHAI a quente, podendo se relacionar com doenças reumatológicas, como lúpus eritematoso sistêmico (LES). Sua patogênese ainda é complexa. O Coombs direto é positivo em 98% dos casos. O tratamento da SE é necessário quando a anemia secundária à hemólise é intensa, sendo indicado inicialmente o uso de corticosteroides. Em casos refratários, pode-se optar pela esplenectomia ou terapia com rituximab, além de outros imunossuppressores, como a azatioprina. Neste trabalho, relatamos o caso de um paciente de 45 anos, sexo masculino, com diagnóstico de SE associada a LES ativo. Foi admitido no pronto-socorro com quadro de anemia hemolítica severa e surgimento de plaquetopenia. O paciente foi tratado com corticoterapia intravenosa, seguida de azatioprina.*

*Unitermos: lúpus eritematoso sistêmico; anemia hemolítica autoimune; trombocitopenia.*

### ABSTRACT

Evans syndrome (ES) is a rare autoimmune disease of unknown etiology. ES occurs when there is a combination of autoimmune hemolytic anemia (AIHA) with thrombocytopenia, whether or not accompanied by immune neutropenia. This syndrome fits into a special variable type of warm AHAI and may be related to rheumatic diseases, such as systemic lupus erythematosus (SLE). Its pathogenesis is still far away to be fully understood. Direct Coombs test results are positive in 98% of cases. ES treatment is required when the anemia due to hemolysis is intense, and corticotherapy is recommended initially. In refractory cases, splenectomy or rituximab therapy, as well as other immunosuppressants, such as azathioprine, may be used. In this study, we present the case of a 45-year-old patient, male, who was diagnosed with ES associated with active SLE. The patient was admitted to the emergency room presenting severe hemolytic anemia and onset of thrombocytopenia. He was treated with intravenous corticosteroid therapy, followed by azathioprine.

**Key words:** systemic lupus erythematosus; hemolytic autoimmune anemia; thrombocytopenia.

### RESUMEN

*El síndrome de Evans (SE) es una enfermedad autoinmune rara de etiología desconocida; ocurre cuando hay combinación de anemia hemolítica autoinmune (AHAI) con trombocitopenia, acompañada o no de neutropenia inmune. Ese síndrome es un tipo variable especial de AHAI por anticuerpos calientes que puede se relacionar a enfermedades reumatológicas, como el lupus eritematoso sistémico (LES). Su patogénesis es aún compleja. La prueba de Coombs directa es positiva en 98% de los casos. El tratamiento del SE es necesario cuando la anemia secundaria a hemólisis es intensa, siendo indicado inicialmente el uso de corticosteroides. En casos refractarios se recomienda una esplenectomía o terapia con rituximab, además de otros inmunosupresores,*

como a azatioprina. En este trabajo, reportamos el caso de un paciente de 45 años, varón, que tuvo el diagnóstico de SE asociado a LES activo. Él fue admitido en la sala de urgencias con cuadro de anemia hemolítica severa y plaquetopenia. Fue tratado con corticoides por vía intravenosa, seguidos de azatioprina.

**Palabras clave:** lupus eritematoso sistêmico; anemia hemolítica autoimune; trombocitopenia.

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Evans (SE), descrita pela primeira vez em 1951, é uma anemia hemolítica definida pela combinação, simultânea ou sequencial, de anemia hemolítica autoimune (AHAI) e trombocitopenia, cursando ou não com neutropenia imune na ausência de etiologia subjacente<sup>(1)</sup>.

Embora a síndrome tenha sido primeiramente considerada uma doença “idiopática” e, portanto, vista como um diagnóstico de exclusão, 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 linfoproliferativas<sup>(2)</sup>.

Sua fisiopatologia tem origem desconhecida, porém, sabe-se que ocorre após uma desordem profunda do sistema imunológico, em oposição a uma combinação coincidente de citopenias imunológicas com surgimento de anticorpos contra glóbulos vermelhos, plaquetas e neutrófilos<sup>(3)</sup>.

A SE enquadra-se em um tipo variável especial da AHAI a quente. Sua patogênese ainda é complexa e pode incluir o papel dos próprios antígenos eritrocitários e do sistema complemento, a perda da efetividade da apresentação dos antígenos e as anormalidades funcionais das células B e T. Em 98% dos casos, os anticorpos a quente são da subclasse da imunoglobulina da classe G1 (IgG1) e reagem contra antígenos do sistema Rh. A destruição eritrocitária geralmente é mediada por células do sistema macrófagos-monócitos<sup>(3)</sup>.

A anemia normalmente é severa e caracterizada pela presença de esferócitos no esfregaço de sangue. Há evidência de produção aumentada de hemácias com hiperplasia eritroide na medula óssea e hemácias nucleadas no sangue periférico. O número de reticulócitos é acentuadamente elevado e, quase sempre, há leucocitose. Em geral, o número de plaquetas na AHAI é normal ou elevado, porém, na SE, há presença de trombocitopenia imune<sup>(4)</sup>. O Coombs direto é positivo em 98% dos casos de AHAI por anticorpo quente (Figura 1)<sup>(3)</sup>. A bilirrubina sérica fica elevada, geralmente

no intervalo de 2 a 4 mg/dl devido ao aumento da bilirrubina indireta. A desidrogenase láctica (DHL) aumenta e a haptoglobina apresenta-se normal, pois a hemólise é extravascular<sup>(4)</sup>.

A SE cursa com cronicidade e recidivas mesmo com controle rigoroso, tendo um prognóstico ruim. Seu manejo ainda é um desafio<sup>(5, 6)</sup>. Os corticosteroides são a primeira linha terapêutica, podendo, ocasionalmente, causar remissão da doença, porém podem ocorrer exacerbações e recorrências. Outras linhas de tratamento incluem imunoglobulinas por via intravenosa (IVIG), rituximabe, esplenectomia, ciclosporina ou azatioprina (Figura 2)<sup>(6, 7)</sup>.

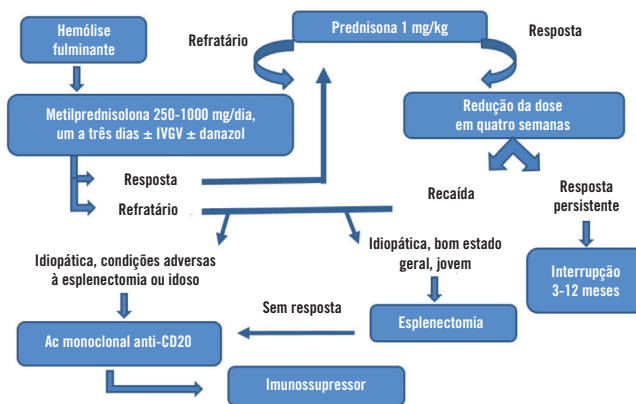


FIGURA 1 – Fluxograma do tratamento da AHAI a quente

AHAI: anemia hemolítica autoimune; IVGV: imunoglobulinas por via intravenosa; Ac: anticorpo.

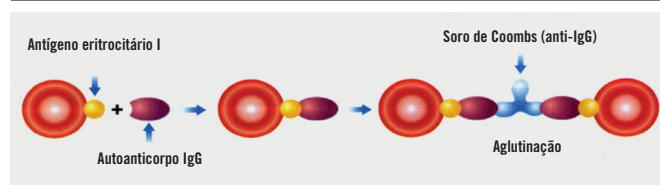


FIGURA 2 – Teste de Coombs direto

Fonte: Zago MA, Pasquini R, Falcão RP (2013)<sup>(3)</sup>.

O teste de Coombs direto, realizado para detectar a presença de anticorpos IgG na superfície das hemácias, utiliza soro de Coombs obtido pela sensibilização de coelhos com imunoglobulina humana (anti-IgG humana). A fixação de complemento nas hemácias é detectada com soro de Coombs com especificidade de anticomplemento.

IgG: imunoglobulina da classe G.

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 45 anos de idade, pardo, residente em São Paulo, Brasil, foi admitido no pronto-socorro com anemia sintomática grave, onde permaneceu internado por 36 dias. Negava comorbidades prévias e tinha histórico familiar de LES (irmã). Queixava-se de parestesia em membros superiores e inferiores, com início há um dia, e dispneia. Referia perda ponderal de 5 kg em dois meses e adinamia; febre não aferida associada à sudorese à noite. Presença de tosse seca há aproximadamente três anos.

Na triagem, foi evidenciada anemia macrocítica (**Tabela 1**), sem sinais de sangramento ativo. Ao exame físico, apresentava-se normotenso, taquicárdico (134 bpm), afebril, com saturação de oxigênio de 95% em máscara de oxigênio, taquipneico e índice de massa corporal (IMC) de 19 kg/m<sup>2</sup>. Estava lúcido, orientado em tempo e espaço, em estado geral regular, descorado (3+/4+), desidratado (2+/4+), acianótico, anictérico, sem sinais meníngeos ou sinais focais, com sensibilidade e força motora preservadas; linfonomegalias axilar esquerda e inguinal bilateral.

TABELA 1 – Exames laboratoriais (05/09/2018)

Exames laboratoriais	Valores	Valor de referência
Hemácias	0,95 10 <sup>6</sup> /µl	4,4-5,9 10 <sup>6</sup> /µl
Hb	3,7 mil/mm <sup>3</sup>	13-18 mil/mm <sup>3</sup>
Ht	10,8 g/dl	40-52 g/dl
VCM	113,7 fl	80-100 fl
HCM	38,9 pg	27-32 pg
CHCM	34,3 g/dl	32-37 g/dl
RDW	11,4%	Até 15%
Leucócitos	17,4/µl	3.500-11.000/µl
Bastões	1%	1%-4%
Segmentados	76%	48%-66%
Eosinófilos	1%	1%-6%
Linfócitos	16%	20%-30%
Plaquetas	157.000/µl	150.000-450.000/µl
PCR	1,62 mg/dl	≤ 0,3 mg/dl
TGO	105 U/l	15-37 U/l
TGP	30 U/l	6-45 U/l
Sódio	137 mEq/l	136-145 mEq/l
Potássio	3,9 mEq/l	3,5-5,1 mEq/l
Ureia	34 mEq/l	15-40 mEq/l
Creatinina	0,96 mg/dl	0,5-1,3 mg/dl

Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; CHCM: concentração da hemoglobina corpuscular média; RDW: amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos; PCR: proteína C reativa; TGO: enzima transaminase glutâmico oxalacética; TGP: enzima transaminase glutâmico pirúvica.

Ritmo cardíaco regular, presença de sopro mitral e aórtico. Ausência de hepatomegalia ou esplenomegalia.

Nos primeiros dias, foram transfundidos seis concentrados de hemácias. Realizou-se tomografia computadorizada (TC) de tórax, que evidenciou fibrose pulmonar; a endoscopia digestiva alta (EDA) mostrou distensão hidroaérea do esôfago distal. Foram solicitados marcadores para hemólise (**Tabela 2**), que vieram aumentados, e Coombs direto positivo, indicando AHAI. Sorologias virais (**Tabela 3**), três amostras de escarro e culturas coletadas foram negativas, descartando infecção vigente. Posteriormente, foi realizado mielograma que se apresentou normal e ecocardiograma transtorácico, notando-se derrame pericárdio difuso de grau discreto. Além da AHAI, houve surgimento de plaquetopenia, sendo diagnosticada SE.

TABELA 2 – Marcadores de hemólise

	06/09/2018	07/09/2018	Valor de referência
BT/BI	1,73/0,95	1,65/0,99	1,2/< 0,9 mg/dl
Reticulócitos	-	3,2%	0,5%-20%
Haptoglobina	-	30	44-125 mg/dl
Eletroforese de Hb	-	Normal	0,1-2
DHL	1069	-	125-220 U/l
Coombs direto	-	Positivo	

BT: bilirrubina total; BI: bilirrubina indireta; Hb: hemoglobina; DHL: desidrogenase láctica.

TABELA 3 – Sorologias virais

	06/09/18	07/09/18	12/09/18	18/09/18
Teste rápido HIV1 e 2	Negativo			
VDRL	Negativo			
Hepatite A IgG/IgM	Reagente/ NR			
HbsAg	Negativo			
Anti-HBs	Positivo			
Anti-HBV IgG/IgM	NR			
Anti-HCV	Negativo			
Sorologia para leptospiroses		Negativa		
Sorologia para paracoco			Negativa	
Sorologia para histoplasma			Negativa	
Varicela IgG/IgM				NR/NR
Adenovírus IgG/IgM				NR/NR
ASLO				Negativo
Epstein-Barr vírus IgG/IgM				Reagente/NR
HTLV 1/2				NR

VDRL: Venereal Disease Research Laboratory (Laboratório de Pesquisa de Doenças Venéreas); IgG: imunoglobulina da classe G; IgM: imunoglobulina da classe M; HbsAg: antígeno de superfície da hepatite B; anti-HBs: anticorpo antiantígeno de superfície da hepatite B; HCV: vírus da hepatite C; ASLO: antistreptolisina O; HTLV: vírus T-linfotrófico humano; NR: não reagente.

Durante a internação, o paciente apresentou fenômeno de Raynaud em mãos e houve aparecimento de úlceras orais. Foram solicitados marcadores reumatológicos, os quais evidenciaram fator antinuclear (FAN) positivo (**Tabela 4**). Com a presença de critérios clínicos (anemia hemolítica, trombocitopenia, pericardite e úlceras orais) foi possível também diagnosticar LES ativo.

Optou-se por administrar prednisona 40 mg/dia como prova terapêutica. Após cinco dias de medicação, não houve resposta satisfatória, sendo iniciada metilprednisolona 1 mg/kg/dia por três dias. Após pulsoterapia, houve melhora clínica, porém a trombocitopenia persistia (**Tabela 5**).

O paciente recebeu alta e manteve acompanhamento ambulatorial reumatológico. Iniciou o uso de azatioprina em fevereiro de 2019, obtendo estabilização dos níveis plaquetários e mantendo-se sem anemia.

**TABELA 4 – Marcadores reumatológicos**

	20/09/18	22/09/18	Valor de referência
FR	51,6		< 30 UI/ml
Anti-RNP	240		Reagente: > 10
VHS	153		Até 10 mm/h
FAN		Padrão nuclear pontilhado 1/640	
C3	68		82-185 mg/dl
C4	11		15-56 mg/dl
IgM	570		22-240 mg/dl

FR: fator reumatoide; Anti-RNP: anticorpos antirribonucleoproteínas; VHS: velocidade de hemossedimentação; FAN: fator antinuclear; IgM: imunoglobulina da classe M.

## DISCUSSÃO

A SE é diagnosticada apenas em 0,8%-3,7% de todos os pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática e AHAI. Poucos dados estão disponíveis na literatura; a maioria é de casos pediátricos. Portanto, as características e o tratamento da SE no adulto são pouco conhecidas<sup>(2)</sup>.

Sabe-se que a SE é uma manifestação rara no LES, identificada em 2,7% dos casos; geralmente, ocorre em pacientes com manifestações multissistêmicas graves<sup>(1)</sup>. Estratégias de tratamento frequentemente utilizadas para o LES contribuem para maior remissão da doença e menor frequência de exacerbação do que o observado na população geral com SE<sup>(8)</sup>.

**TABELA 5 – Exames laboratoriais (06/09/2018 a 10/10/2018)**

	06/09	07/09	22/09	26/09	02/10	10/10	Valor de referência
Hb	3,8	6,2	7	9,1	11,4	12,9	12-15 g/dl
Ht	16,6	15,2	18,1	25,1	36,1	38,2	37%-47%
Leucócitos	24.000	19.200	5.400	6.000	7.300	8.100	5-10 mil/mm <sup>3</sup>
Bastões	3	10	4	4	4	3	2%-4%
Plaquetas	132.000	95.000	18.000	11.000	31.000	90.000	130-450 mil/mm <sup>3</sup>
PCR	58,3	41,5			1,1	8	< 5 mg/l
CPK	1481	886					30-200
TGO	95	46					5-34 U/l
TGP	35	28					Até 55 U/l
Sódio	138	140	136		139		136-146 mEq/l
Potássio	4,4	4,1	4,2		3,5		3,5-5,3 mEq/l
Cálcio iônico	1,16	1,14					1,12-1,32 mEq/l
Magnésio	2	1,9					1,6-2,6 mg/dl
Fósforo	2	2,6					2,3-4,7 mg/dl
Ureia	21	17			25		19-44 mg/dl
Creatinina	0,8	0,8			0,6		0,7-1,3 mg/dl
FA	47	46					40-150 U/l
Gama-GT	20	20					12-6,4 U/l
PT	8,58						6,4-8,3 g/dl
Albumina	2,8						3,5-5,2 g/dl

Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; PCR: proteína C reativa; CPK: creatinofosfoquinase; TGO: enzima transaminase glutâmico oxalacética; TGP: enzima transaminase glutâmico pirúvica; FA: fosfatase alcalina; Gama-GT: gama-glutamilttransferase; PT: proteínas totais.

Não há ainda um consenso sobre quais exames laboratoriais e procedimentos radiológicos devem ser realizados para procurar uma doença subjacente. Sugere-se uma investigação mínima com os seguintes exames complementares, incluindo TC de tórax, abdômen e pelve: hemograma completo, esfregaço de sangue periférico, eletroforese de proteínas séricas, imunoeletroforese de soro (imunofixação), média das concentrações de imunoglobulinas no soro, imunofenotipagem de linfócitos B circulantes, título de anticorpo antinuclear, antiácido desoxirribonucleico (anti-DNA), anticardiolipina, anticoagulante lúpico, testes de HIV, HCV e vírus da hepatite B (HBV) e aspirado de medula óssea/biópsia<sup>(9)</sup>.

Não há estudos sistêmicos ou randomizados sobre o tratamento da SE, que continua a ser um desafio. Os métodos terapêuticos (além de glicocorticoides, IVIG e esplenectomia) relatados como bem-sucedidos em alguns pacientes foram: rituximab, ciclofosfamida, micofenolato de mofetil, ciclosporina, vincristina, danazol, transplante de células hematopoéticas e azatioprina<sup>(6,8)</sup>.

## REFERÊNCIAS

---

1. Bshabshe A, Al-Shehri Hamdan, Assiri Ali, Jamil A. An unusual presentation of systemic lupus erythematosus as Evan syndrome: a case report and review literature. *Eur J Mol Clin Med* [Internet]. 2018; 5(1): 37-40. Disponível em: <https://www.ejmcm.com/articles/10.5334/ejmcm.256/>.
2. 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.
3. Zago MA, Pasquini R, Falcão RP. *Tratado de hematologia*. Atheneu; 2013. p. 239-47.
4. Azevedo MRA. *Hematologia básica*. 4 ed. Luana; 2008. p. 167-83.
5. Brito AA, Leite LAC, Martin RM, et al. Ocorrência simultânea de síndrome de Evans e anemia falciforme em uma criança de 2 anos. *J Bras Patol Med Lab*. 2012; 48(2): 101-4.
6. Schrier SL. Warm autoimmune hemolytic anemia: treatment. *UpToDate* [Internet]. 2018. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/warm-autoimmune-hemolytic-anemia-clinical-features-and-diagnosis?search=sindrome%20de%20evans&source=search\\_result&selectedTitle=2~44&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/warm-autoimmune-hemolytic-anemia-clinical-features-and-diagnosis?search=sindrome%20de%20evans&source=search_result&selectedTitle=2~44&usage_type=default&display_rank=2).
7. Schrier SL, Brugnara C. Pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia: warm agglutinins and drugs. *UpToDate* [Internet]. 2018. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-autoimmune-hemolytic-anemia-warm-agglutinins-and-drugs?search=anemia%20hemolitica%20autoimune&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=4](https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-autoimmune-hemolytic-anemia-warm-agglutinins-and-drugs?search=anemia%20hemolitica%20autoimune&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4).
8. Michel M, Chanet V, Dechartres A, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood* [Internet]. 2009; 114: 3167-3172. Disponível em: <http://www.bloodjournal.org/content/114/15/3167?sso-checked=true>.
9. Hanafy E, Alanazi K, Alanazi M, Alanazi E, Faisal N, Mahmoud G. A case of Evans syndrome associated with autoimmune thyroiditis. *Hematol Transfus Int J*. 2018; 6(4): 151-3.

## AUTOR CORRESPONDENTE

---

Barbara Ferraço Dalmaso  0000-0003-1311-3496  
e-mail: [babi\\_dalmaso@hotmail.com](mailto:babi_dalmaso@hotmail.com)



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.