

Síndrome de Evans asociada a infección por citomegalovirus en una niña de 13 meses

Evans Syndrome Associated With Cytomegalovirus Infection In A 13-Month-Old Girl

Luz Karina Paredes-Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0002-1997-3780>

Ana Gabriela Moncada-Arias² <https://orcid.org/0000-0002-0341-0457>

Noé Atamari-Anahui^{1,3*} <https://orcid.org/0000-0001-8283-6669>

Verónica Farroñay-Liza¹ <https://orcid.org/0000-0003-1758-7824>

¹Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña. Lima, Perú.

²Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco, Facultad de Medicina Humana. Cusco, Perú.

³Universidad San Ignacio de Loyola, Vicerrectorado de Investigación, Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud. Lima, Perú.

*Autor para la correspondencia: noe.atamari@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Evans es un desorden autoinmune poco frecuente, caracterizado por el descenso de al menos dos líneas celulares hemáticas. Las publicaciones del síndrome de Evans e infección por citomegalovirus resultan escasas.

Objetivo: Examinar el caso de una niña con síndrome de Evans e infección activa por citomegalovirus que respondió favorablemente a la terapia antiviral.



Presentación del caso: Niña de 13 meses con antecedentes de prematuridad y bajo peso al nacer, que acudió a consulta por presentar palidez y equimosis en tórax, abdomen y extremidades. En los exámenes de laboratorio se encontró trombocitopenia y anemia severa con prueba de Coombs directo positiva. Recibió pulsos de metilprednisolona con respuesta desfavorable. La carga viral resultó positiva para citomegalovirus (4019 copias de ADN) y recibió valganciclovir con evolución favorable en el seguimiento.

Conclusiones: El síndrome de Evans asociado a infección por CMV es infrecuente. El tratamiento con valganciclovir podría ser beneficioso para cierto grupo de pacientes; sin embargo, hacen falta más estudios que demuestren la eficacia y seguridad de este tratamiento en este síndrome; más aún si está asociado a una elevada carga viral.

Palabras clave: síndrome de Evans; citomegalovirus; valganciclovir; lactante.

ABSTRACT

Introduction: Evans syndrome is a rare autoimmune disorder, characterized by the descent of at least two blood cell lines. Publications of Evans syndrome and cytomegalovirus infection are scarce.

Objective: To examine the case of a girl with Evans syndrome and active cytomegalovirus infection who responded favorably to antiviral therapy.

Case presentation: A 13-month-old girl with a history of prematurity and low birth weight, who attended the consultation for presenting pallor and ecchymosis in the thorax, abdomen and extremities. Laboratory tests found thrombocytopenia and severe anemia after a positive direct Coombs test. She received pulses of methylprednisolone with unfavorable response. The viral load was positive for cytomegalovirus (4019 copies of DNA) and received valganciclovir with favorable evolution at follow-up.

Conclusions: Evans syndrome associated with CMV infection is uncommon. Treatment with valganciclovir may be beneficial for a certain group of patients. However, more studies are needed to demonstrate the efficacy and safety of this treatment in this syndrome; even more so if it is associated with a high viral load.



Keywords: Evans syndrome; cytomegalovirus; valganciclovir; infant.

Recibido: 09/07/2023

Aceptado: 20/07/2023

Introducción

El síndrome de Evans es una enfermedad autoinmune, caracterizada por la presencia de anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia inmune y en algunos casos neutropenia de origen autoinmune. Según la etiología se clasifica en primario y secundario, y el síndrome de Evans primario resulta un diagnóstico de exclusión.⁽¹⁾

La incidencia en niños menores de 13 se estima de 0,5 a 1,2/100 000 personas al año, y la edad media de diagnóstico se ubica en 4,7 años,⁽²⁾ con una afectación mayor del sexo masculino en las edades más tempranas.

Se conoce que las infecciones virales pueden desencadenar enfermedades autoinmunes.⁽³⁾ En el caso del síndrome de Evans, la infección por citomegalovirus (CMV) puede ser causa secundaria de esta enfermedad.⁽¹⁾

La infección por CMV resulta una de las más prevalentes a nivel mundial, con una tasa de seroprevalencia de hasta de 100 % en determinados grupos etarios y sectores demográficos. La infección por CMV en la edad pediátrica presenta un amplio espectro de manifestaciones que se presentan desde las infecciones asintomáticas hasta cuadros severos potencialmente mortales en niños inmunodeprimidos.^(4,5)

El rol de la infección por CMV en el desarrollo de enfermedades autoinmunes aún no se esclarece en toda su extensión. Se informa infección por CMV en el 31,7 % de los casos de trombocitopenia inmune.⁽⁶⁾ Tiene importancia determinar si existe infección activa por CMV en el curso de una enfermedad autoinmune como el síndrome de Evans,⁽⁷⁾ porque, según el mecanismo patogénico que se sospeche, la terapia antiviral podría aportar beneficios en el tratamiento del paciente.⁽⁸⁾



El objetivo de este trabajo fue examinar el caso de una niña con síndrome de Evans e infección activa por CMV que respondió favorablemente a la terapia antiviral.

Presentación del caso

Se expone el caso de una niña de 13 meses de edad con antecedente natales de parto por cesárea a las 36 semanas por preeclampsia con signos de severidad, con Apgar 7¹ y 9⁵, de bajo peso al nacer (2005 g), talla 45 cm, perímetro cefálico 31cm, sin otros antecedentes de importancia.

Acudió a consulta por emergencia por presentar fiebre y deposiciones líquidas amarillentas con moco sin sangre (seis cámaras/día) por cinco días, asociada a lesiones equimóticas en tórax, abdomen y extremidades; además de palidez en piel y mucosas, pobre tolerancia oral e irritabilidad. Acudió al hospital de su localidad, donde le realizaron examen de hematocrito con resultado en 10 % y por ese motivo se traslada al Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña con diagnóstico de anemia severa.

Al ingreso se encontraba despierta, irritable, en regular estado de hidratación con frecuencia cardiaca 144 lat/min, frecuencia respiratoria 41 resp/min, temperatura 37 °C, saturación de oxígeno 98 % (FiO₂: 21%).

Al examen físico se encontró un perímetro cefálico de 41,5 cm (< percentil 3), peso 6800 g, talla 70 cm, la relación peso/talla (< percentil 3) y la relación peso/edad (< percentil 3). Presentaba palidez en piel y mucosas, petequias en paladar blando, equimosis distribuidas en piernas, tórax y abdomen. También se encontró linfadenopatías retrocervicales, occipitales, axilares e inguinales de +/- 2cm de diámetro y hepatomegalia. El resto del examen físico fue normal.

En los exámenes de laboratorio se encontró hemoglobina 2,23 g/L(VN:7,45-11,17), hematocrito 11 %, grupo y factor O Rh (+), leucocitos $20110 \times 10^9 /L$, linfocitos $7641 \times 10^9 /L$, recuento absoluto de neutrófilos $7440 \times 10^9 /L$, plaquetas $1000 \times 10^9 /L$ y reticulocitos 0,1%. La prueba de Coombs directa e indirecta resultó positiva. En la lámina periférica se encontraron hematíes con recuento disminuido, leucocitos con recuento aumentado y linfocitos variantes 9 %, plaquetas con recuento disminuido y macroplaquetas. El perfil de coagulación, la urea, creatinina y los

electrolitos séricos (sodio, potasio, cloro, magnesio) resultaron normales. El perfil hepático no presentó alteraciones, triglicéridos 3,81 mmol/L (VN: 0,5-2), lactato deshidrogenasa 6,93 μ kat/L (VN: 2- 8), beta 2 microglobulina 206 700 nmol/L (VN: 62 900-206 700), haptoglobina 17,29 μ mol/L (VN: 9.76-31.4), ferritina 165 ug/L (VN: 15-200) y vitamina B₁₂ 366,05 pmol/L (VN: 147.6-442.8).

El dosaje de inmunoglobulinas resultó con IgA 11,9 μ mol/L (VN: 4.4-25), IgG 194,2 μ mol/L (VN:43,8-100), IgM 17,3 μ mol/L (VN:2,5-16,3) y el perfil inmunológico resultó negativo para anticuerpos antinucleares, anticuerpo Ds DNA nativo y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. Por la anemia y trombocitopenia severa recibió transfusión de paquete globular y unidades de plaquetas; también pulsos de metilprednisolona 30 mg/kg/día por tres días, complejo B 1 mL/48h, ácido fólico 0,5 mg/día. A los tres días se realizó un control de plaquetas obteniéndose $2000 \times 10^9/L$. Posteriormente, se continuó con prednisona 1 mg/kg/día por siete días con disminución progresiva cada 48 h, con limitada mejoría del conteo de plaquetas ($< 10\ 000 \times 10^9/L$).

Debido a los resultados de las pruebas de Coombs (directa e indirecta positivas), se realizó estudio inmunohematológico, donde se obtuvo Coombs directo positivo con IgG (3+) C3d (1+) y autoanticuerpos tipo IgG que activan complemento con autoaglutinación por anticuerpos fríos (IgM negativo). Con este resultado de la anemia hemolítica autoinmune asociado con la trombocitopenia severa confirmó el diagnóstico de síndrome de Evans.

Para buscar la causa de este síndrome de Evans se realizó la prueba cutánea de derivado proteico purificado para tuberculosis que resultó negativo. La serología para virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de inmunodeficiencia humana, toxoplasma, rubeola, virus Epstein Barr, Parvovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, resultaron negativos. La serología para CMV resultó en IgM 1,01 (reactivo ≥ 1) e IgG > 250 (reactivo $\geq 6,0$ AU/mL).

Se realizó la cuantificación de la carga viral para CMV en sangre por reacción de cadena de polimerasa resultando en 4019 copias de ADN, lo que confirmó el diagnóstico de infección activa por CMV, Para encontrar otras manifestaciones de la infección por CMV se realizaron los potenciales evocados auditivos y se encontraron signos sugerentes de hipoacusia conductiva

derecha de grado severo. El fondo de ojo y la ecografía abdominal resultaron normales; mientras que la tomografía de cráneo no presentó alteraciones estructurales ni calcificaciones.

Con el resultado positivo de la carga viral para citomegalovirus se inició tratamiento con valganciclovir 16 mg/kg/dosis cada 12 h. Posterior al tratamiento, se demostró una elevación de las plaquetas al día tres ($23\,000 \times 10^9/L$), día siete ($58\,000 \times 10^9/L$) y día 10 ($104\,000 \times 10^9/L$); además, de disminución de las lesiones equimóticas. Por la mejoría clínica y laboratorial a los 10 días postratamiento, la paciente egresó de la institución hospitalaria con tratamiento de valganciclovir por seis meses. Al mes de seguimiento por consultorio externo, el control de plaquetas resultó en $130\,000 \times 10^9/L$. Actualmente la paciente concluyó el tratamiento con valganciclovir y el conteo de plaquetas está en $445\,000 \times 10^9/L$ y el recuento de hemoglobina en 6,83 g/L. La paciente no volvió a presentar cuadro de trombocitopenia; sin embargo, persiste la hipoacusia del lado derecho.

Discusión

El síndrome de Evans es una afección poco frecuente, que se caracteriza por anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia inmune. Su diagnóstico requiere un estudio multidisciplinario en el que se excluyan enfermedades oncológicas, autoinmunes e infecciosas.⁽⁷⁾

En la paciente presentada, el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune se hizo por el resultado del estudio inmunohematológico que reveló Coombs directo positivo con autoanticuerpos tipo IgG que activan complemento IgG (3+), C3d (1+), sin aloanticuerpos con autoaglutinación por anticuerpos fríos, lo cual corresponde a una anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes. Este hallazgo asociado a la trombocitopenia sin causa aparente confirmó el diagnóstico de síndrome de Evans.

El mecanismo fisiopatológico del síndrome de Evans secundario a infección activa por CMV no resulta del todo claro; sin embargo, se plantea que la infección de este virus puede desencadenar una respuesta inmune exagerada en el organismo,⁽⁹⁾ y que la producción de autoanticuerpos contra los eritrocitos, plaquetas y granulocitos tiene un rol importante.⁽³⁾



Se distinguen dos escenarios de trombocitopenia inmune desencadenada por la infección por CMV. El primer mecanismo relacionado a infección por CMV cuya característica principal es su desarrollo semanas después de la infección activa aparentemente por un mecanismo inmunomediador,^(10,11) y el segundo mecanismo, que se instaura en el contexto de una infección activa por CMV y en la cual el virus infecta a los megacariocitos.^(8,10)

En nuestra paciente parece que el segundo escenario puede explicar mejor la presentación del caso, dado que al aislarse carga viral por reacción en cadena de la polimerasa y tener manifestaciones como hepatomegalia y linfadenopatías se trata de una infección activa del virus. Asimismo, existe la posibilidad que la infección por CMV sea congénita y debido a las manifestaciones hematológicas puede que recién haya sido diagnosticada. Esto se justifica en las otras manifestaciones encontradas como hipoacusia unilateral severa y microcefalia.

La base del tratamiento del síndrome de Evans la constituyen los medicamentos con actividad inmunoreguladora. En primera instancia se utiliza los corticoides a dosis inmunosupresoras;⁽³⁾ en el caso presentado se utilizaron pulsos de metilprednisolona a dosis de 30 mg/kg/día y prednisona a dosis de 1 mg/kg/día con una respuesta terapéutica desfavorable en comparación con los resultados de otras publicaciones.^(12,13,14)

En la actualidad, existe controversia sobre el uso del tratamiento antiviral en infecciones pediátricas por CMV.^(4,15) Además, no todos los pacientes resultan candidatos a recibir valganciclovir debido a sus efectos adversos, por lo que cada paciente debe evaluarse de manera individual. En este trabajo, la sospecha de que se trataba de una infección congénita por CMV de diagnóstico reciente y que el mecanismo fisiopatológico correspondía al de una trombocitopenia inmune inducida por CMV, llevó a considerar que el tratamiento con valganciclovir podría ser útil y similar a lo expuesto en otras publicaciones.^(8,10,15) La paciente presentó una respuesta hematológica favorable en el seguimiento.

En conclusión, el síndrome de Evans asociado a infección por CMV es infrecuente. El tratamiento con valganciclovir podría ser beneficioso para cierto grupo de pacientes; sin embargo, hacen falta más estudios que demuestren la eficacia y seguridad de este tratamiento en este síndrome; más aún si está asociado a una elevada carga viral.

Referencias bibliográficas

1. Jaime-Pérez JC, Aguilar-Calderón PE, Salazar-Cavazos L, Gómez-Almaguer D. Evans syndrome: clinical perspectives, biological insights and treatment modalities. *J Blood Med.* 2018;9:171-84. DOI: <https://doi.org/10.2147/JBM.S176144>
2. Mannering N, Hansen DL, Frederiksen H. Evans syndrome in children below 13 years of age - A nationwide population-based cohort study. *PloS One.* 2020;15(4):e0231284. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231284>
3. Mantadakis E, Farmaki E. Natural History, Pathogenesis, and Treatment of Evans Syndrome in Children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39(6):413-9. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000897>
4. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K, *et al.* Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(12):1205-13. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001763>
5. Alarcón Allen A, Baquero-Artigao F. Revisión y recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección posnatal por citomegalovirus. *An Pediatr.* 2011;74(1):52.e1-52.e13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.05.024>
6. Smalisz-Skrzypczyk K, Romiszewski M, Matysiak M, Demkow U, Pawelec K. The Influence of Primary Cytomegalovirus or Epstein-Barr Virus Infection on the Course of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Adv Exp Med Biol.* 2016;878:83-8. DOI: https://doi.org/10.1007/5584_2015_162
7. Rivalta B, Zama D, Pancaldi G, Facchini E, Cantarini ME, Miniaci A, *et al.* Evans Syndrome in Childhood: Long Term Follow-Up and the Evolution in Primary Immunodeficiency or Rheumatological Disease. *Front Pediatr.* 2019;7:304. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00304>
8. DiMaggio D, Anderson A, Bussel JB. Cytomegalovirus can make immune thrombocytopenic purpura refractory. *Br J Haematol.* 2009;146(1):104-12. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07714.x>



9. Wu Z, Zhou J, Wei X, Wang X, Li Y, Peng B, *et al.* The role of Epstein-Barr virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV) in immune thrombocytopenia. *Hematol Amst Neth.* 2013;18(5):295-9. DOI: <https://doi.org/10.1179/1607845413Y.0000000084>
10. Jin MJ, Kim Y, Choi EM, Shim YJ, Kim HS, Suh JK, *et al.* Clinical characteristics and treatment courses for cytomegalovirus-associated thrombocytopenia in immunocompetent children after neonatal period. *Blood Res.* 2018;53(2):110-6. DOI: <https://doi.org/10.5045/br.2018.53.2.110>
11. Papagianni A, Economou M, Tsoutsou E, Athanassiou-Metaxa M. CMV-related immune thrombocytopenic purpura or CMV-induced thrombocytopenia? *Br J Haematol.* 2010;149(3):454-5. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.08064.x>
12. Nishio Y, Kawano Y, Kawada JI, Ito Y, Hara S. A case of refractory cytomegalovirus-related thrombocytopenia that achieved complete remission without antiviral therapy. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother.* 2018;24(12):995-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.06.004>
13. Uemura S, Mori T, Nino N, Sakakibara N, Takafuji S, Myojin S, *et al.* An infant with refractory cytomegalovirus-induced thrombocytopenia. *Clin Case Rep.* 2020;8(1):75-8. DOI: <https://doi.org/10.1002/ccr3.2581>
14. Flores-Montes OA, Escobar-Orduño MC, Lozano-Garcidueñas M, Valle-Leal JG. Síndrome de Evans en lactantes. *Bol Méd Hosp Infant Méx.* 2017;74(2):141-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2017.01.004>
15. Fujimori K, Yamada M, Maekawa T, Yotani N, Tamura EI, Imadome KI, *et al.* A case of neonatal cytomegalovirus infection with severe thrombocytopenia that was successfully managed with empiric antiviral therapy. *IDCases.* 2020;19:e00675. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2019.e00675>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

