

# Un caso de Síndrome de Evans

## Reporte de Caso

Marisol Silva-Vera<sup>1</sup>, María de Jesús Jiménez-González<sup>1</sup>, Alejandra Silva-Moreno<sup>1</sup>, Óscar Fernando Pacheco-Serrano<sup>2</sup> y Magally Jazmín Palomino-Pérez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> División de Ciencias de la Salud e Ingenierías, Campus Celaya-Salvatierra. Universidad de Guanajuato.

<sup>2</sup> Departamento de Medicina y Nutrición, División de Ciencias de la Salud, Campus León, Universidad de Guanajuato.

Fecha de recepción del manuscrito: 05/Junio/2022

Fecha de aceptación del manuscrito: 20/Octubre/2022

Fecha de publicación: 24/Octubre/2022

DOI: 10.5281/zenodo.7245141

**Creative Commons:** Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional.

---

**Resumen—Introducción:** El síndrome de Evans es una condición hematológica crónica, infrecuente, con una incidencia mundial de 1.8 por cada millón de habitantes al año. Se clasifica como primario y secundario, con una frecuencia en pacientes con anemia hemolítica autoinmune del 37%-73%. Es definido por la presencia de dos o más citopenias: anemia hemolítica (AIHA), trombocitopenia (PTI) o neutropenia autoinmune. El diagnóstico es un reto ya que se realiza por exclusión clínica y de laboratorio de otras patologías infecciosas, malignas o autoinmunes. Las manifestaciones clínicas son consecuencia directa de la anemia y la trombocitopenia. **Reporte de Caso:** Paciente masculino de 22 años con diagnóstico de trombocitopenia, acude por palidez, debilidad, fatiga, cefalea, petequias, equimosis, gingivorragia y epistaxis ocasional, repetitiva y autolimitada desde hace 3 años. A la exploración física con equimosis y petequias en extremidades y mucosa oral asociadas, así como esplenomegalia. La biometría hemática reporta hemoglobina de 11.6 g/dL, plaquetas de 3,000/mm<sup>3</sup> prueba de Coombs directa positiva. El paciente es diagnosticado con síndrome de Evans, después de descartar causas secundarias; se hospitaliza para aféresis plaquetaria y manejo con pulsos de metilprednisolona. Se reporta estable. **Discusión:** El síndrome de Evans presenta episodios de remisiones y exacerbaciones, sin embargo, tiene un pronóstico favorable con el tratamiento adecuado, por lo que debe ser un diagnóstico diferencial de importancia en pacientes con anemia hemolítica autoinmune, Coombs positivo y trombocitopenia autoinmune.

Rev Med Clin 2022;6(3):e24102206023

**Palabras clave**—Síndrome de Evans, Anemia Hemolítica Autoinmune, Trombocitopenia autoinmune

---

### Abstract—A case of Evan's Syndrome

**Introduction:** Evans syndrome is a rare chronic hematologic condition with a worldwide incidence of 1.8 per million population per year. It is characterized by the presence of two or more cytopenias, including autoimmune hemolytic anemia (AIHA) and idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Diagnosis is challenging as it is made by exclusion of other infectious, malignant, or autoimmune diseases. Clinical presentation is induced directly by the anemia and thrombocytopenia. **Case Report:** 22-year-old male patient diagnosed with thrombocytopenia, presenting with nonspecific, repetitive, and self-limited symptoms for 3 years. He presented episodes of epistaxis, gingivorragia, headache with photosensitivity, and hemorrhoids. With associated ecchymosis and petechiae in extremities and oral mucosa, as well as splenomegaly. Laboratory results report hemoglobin of 11.6 g/dL, platelets of 3,000/mm<sup>3</sup> and positive direct Coombs test. The patient was ultimately diagnosed with Evans syndrome and hospitalized for plasmapheresis and steroids administration. He is reported stable. **Discussion:** Evans syndrome may have remissions and exacerbations during the person's lifetime, but it has a favorable prognosis with appropriate treatment and early recognition, so it must be an important differential diagnosis in patients with hemolytic anemia, positive Coombs, and autoimmune thrombocytopenia.

Rev Med Clin 2022;6(3):e24102206023

**Keywords**—Evans syndrome, Hemolytic anemia, Immunemediated thrombocytopenia

---

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Evans (SE) es un desorden poco frecuente, establecido por primera vez por Robert Evans en 1951. Es definido por la presencia de dos o más citopenias, entre las cuales se encuentra generalmente anemia hemolítica autoinmune (AIHA), trombocitopenia autoinmune (PTI) y con menor frecuencia (15-20%), neutropenia autoinmune (AIN).<sup>1</sup> El síndrome de Evans está presente en alrededor del 0.8%-3.7% de los pacientes con PTI o AIHA al momento del diagnóstico.<sup>2</sup> En México existen pocos datos estadísticos sobre la presentación de Síndrome de Evans. Entre 2002 y 2005, se registró una prevalencia de PTI de 9.5 casos por cada 100,000 habitantes<sup>3</sup> y en 1998 se encontraron 1311 casos de AIHA al año.<sup>4</sup> Según el Instituto Nacional de Salud (NIH), esta enfermedad está clasificada como una enfermedad rara, con menos de 200.000 casos en EE. UU, aunque estudios recientes indican que puede no ser tan rara como se presume.<sup>5</sup> El síndrome de Evans se ha descrito en todos los grupos etarios y razas, incluidos neonatos, niños y mujeres embarazadas. Tiene una incidencia mundial de 1.8 por cada millón de habitantes al año,<sup>1</sup> y un predominio por el género masculino durante la infancia; sin embargo, en el adulto es más prevalente en mujeres (60-70%),<sup>6</sup> con una proporción de 3:2, similar a la mayoría de las enfermedades autoinmunes.<sup>7</sup> Un 27 al 50% de los casos están asociados con neoplasias hematológicas, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, síndrome de Sjögren, deficiencia de IgA, síndrome linfoproliferativo autoinmune, enfermedad de Hodgkin y leucemia linfocítica crónica. La verdadera incidencia en Latinoamérica del síndrome de Evans se desconoce dada la relativa rareza de éste, así como por las diferentes y versátiles definiciones a lo largo de los años. Las neoplasias hematológicas representan el 21% de los casos totales de Síndrome de Evans, es por esto por lo que pacientes con alguna de las patologías anteriores, y presencia de citopenias autoinmunes, es importante incluir la detección para considerar el desarrollo de un síndrome de Evans secundario.<sup>1</sup>

Se han identificado casos familiares de síndrome de Evans, aunque la etiología y fisiopatología es poco clara. El síndrome de Evans manifiesta una serie de alteraciones en la regulación inmunológica, que están relacionadas, pero no son exclusivas. Existe una disminución de inmunoglobulinas séricas, en específico de IgG, IgM e IgA. Hay evidencia de la existencia de hiperplasia linfoide e hiperactividad en la regulación del antígeno APO-1, el cual se expresa en los linfocitos T y B activados.<sup>2</sup> Adicionalmente, se ha observado una disminución de células T4, un aumento en las células T8, una disminución de IL-10 e interferón gamma y una disminución en la relación CD4:CD8.<sup>4</sup> Por otro lado, se ha asociado con infecciones o tras la aplicación de vacunas, como sarampión, rubéola e influenza.<sup>8</sup> La AIHA, PTI y la neutropenia pueden desarrollarse de manera secuencial o estar todas presentes al momento del diagnóstico. El curso típico se

caracteriza por períodos de exacerbaciones y remisiones frecuentes y crónicas, con una clínica de inicio variable.<sup>2</sup>

Las manifestaciones clínicas pueden presentarse en episodios, de recaídas y remisiones, y son consecuencia directa de la anemia y la trombocitopenia, se pueden manifestar con o sin sangrado de mucosas, petequias, fatiga, palidez, disnea, taquicardia, fiebre, ictericia, hepatoesplenomegalia, hematuria y hemoglobinuria.<sup>6</sup> Pueden existir infecciones frecuentes, especialmente respiratorias (66.6%), secundarias a la neutropenia.<sup>4</sup> El diagnóstico se basa en la identificación concomitante o secuencial de dos o más citopenias autoinmunes, ya sea anemia hemolítica autoinmune caliente (AIHA), trombocitopenia inmune (PTI) o en menor medida, neutropenia autoinmune. Además, se realiza por exclusión de otras patologías infecciosas, malignas o autoinmunes.

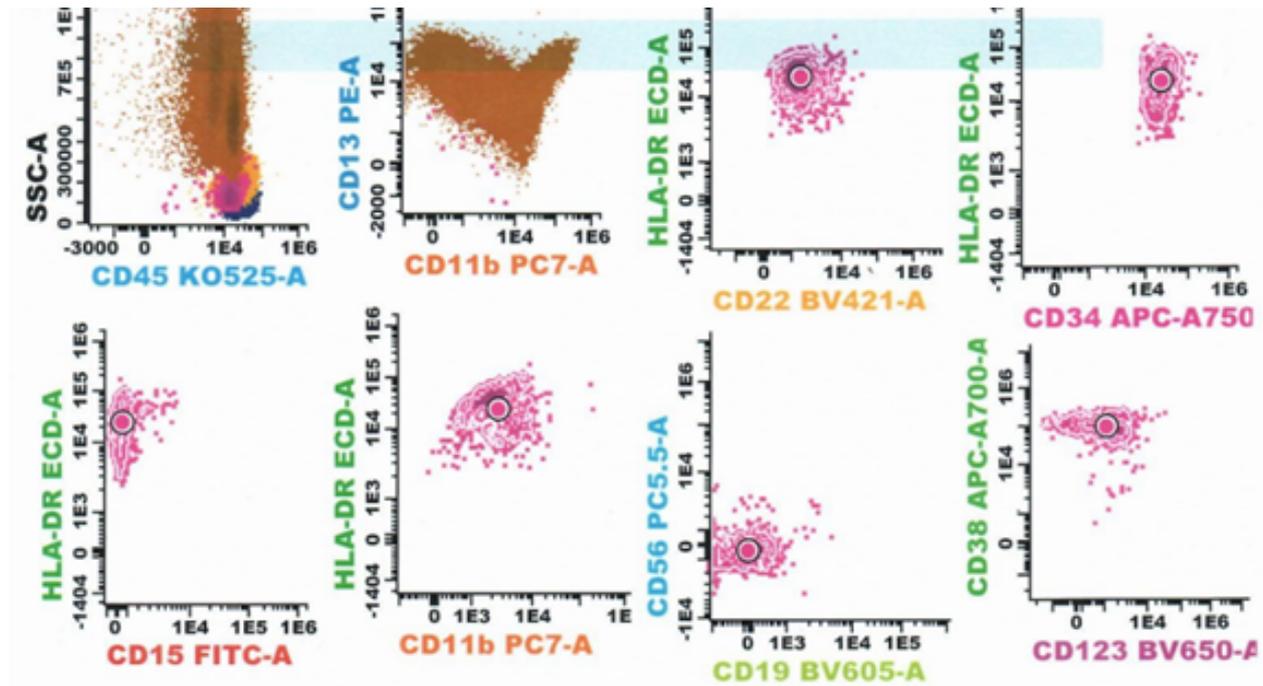
Se realizó una revisión bibliográfica en inglés y español en la base de datos Pubmed con las palabras clave: *Evans' syndrome, diagnosis of Evans syndrome, Evans syndrome in adults*. Se seleccionaron todos los artículos y reportes de casos que cumplieran con las características descritas para la presentación y análisis del caso.

## REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 22 años, campesino y vivienda rural, con antecedentes heredofamiliares de cirrosis hepática y trombocitopenia. Refiere tabaquismo y alcoholismo ocasional hasta llegar al estado de embriaguez. Negó padecimientos crónico-degenerativos o traumáticos de importancia. Cuenta con antecedentes de exposición a químicos automotrices, fertilizantes e insecticidas.

El paciente acude a consulta con sintomatología inespecífica, repetitiva y autolimitada desde hace 3 años. Ha presentado frecuentemente episodios de epistaxis, gingivorragia, cefalea con fotosensibilidad, estreñimiento y hemorroides. Aparición de equimosis y petequias espontáneas a consecuencia de traumatismos leves en extremidades y mucosa oral. Niega fiebre, mialgias, artralgias, dolor torácico o abdominal, náusea y/o vómito. Tiene antecedente de ser atendido por un diagnóstico probable de hígado graso, sin mejoría. Se le diagnosticó previamente trombocitopenia de origen infeccioso la cual se manejó con ácido fólico, dexametasona y azatioprina, presentando mejoría transitoria.

A la exploración física es un hombre de edad similar a la cronológica, con coloración normal de tegumentos, sin palidez ni ictericia, aparentemente sano. Signos vitales dentro de parámetros normales, normocéfalo sin lesiones evidentes, precordio rítmico y regular sin soplos. Campos pulmonares con tórax normolúneo, amplexación adecuada, transmisión de la voz y claro pulmonar normales. No presenta alteraciones anatómicas, masas o lesiones aparentes a la exploración visual. En la exploración orofaríngea se observa hiperemia gingival inferior, sin inflamación, petequias y ulceraciones en mucosa bucal. Abdomen depresible, sin dolor a la palpación con discreta esplenomegalia, sin hepatomegalia. Se observan



**Figura 1:** Citometría de Flujo realizada en el paciente.

estrías de coloración rojiza en hemiabdomen derecho. Miembros superiores e inferiores eutérmicas, eutróficas con pulsos palpables. En extremidad superior derecha presencia de 2 hematomas extensos, de 2 cm y 10 cm de diámetro; en extremidad superior izquierda, existe una lesión de coloración violácea, junto con un hematoma de 2 cm. En extremidad inferior derecha exhibe hematoma en talón y un segundo hematoma localizado en la región posterior de la pierna, aproximadamente de 5 cm. En la exploración neurológica no se encontró ninguna anomalía. Piel con perfusión e hidratación adecuada, turgencia elástica y llenado capilar normal.

La biometría hemática reportó: hemoglobina 11.6 g/dL, leucocitos 10860/mm<sup>3</sup>, plaquetas 3,000/mm<sup>3</sup>; reticulocitos 2%; prueba de Coombs directa positiva; deshidrogenasa láctica 3900 U/L; bilirrubina directa 0.62 mg/dl; bilirrubina indirecta 1.75 mg/dl; bilirrubina Total 2.37 mg/dl; proteínas totales 6.72 g/dl; albúmina 4.23 mg/dl; globulinas 2.4 mg/dl; TGO 24.3 U/L; TGP 27.6 U/L; GGT 29 U/L; fosfatasa alcalina 61U/L; inmunoglobulina IgA 113 mg/dl; inmunoglobulina IgG 888 mg/dl; inmunoglobulina IgM 71 mg/dl; inmunoglobulina IgE 23.3 mg/dl. Panel Viral VIH (-), VHC (-), VHB (-), VEB (-), CMV (-).

Anticuerpos anti-DNA, anti-ANA, anti-SM, anticuerpo Beta-2 glicoproteína, factor reumatoide y perfil tiroideo negativos. Citometría deflujo, se estudiaron las distintas poblaciones celulares para identificar inmunofenotipos anormales, el cual reporto sin presencia de células sugestivas de malignidad. (Figura 1) Ultrasonido abdominal reporta esplenomegalia grado I.

Después de la exclusión de otras causas de neutropenia (neutropenia inducida por fármacos; infecciones virales como citomegalovirus (CMV), virus de Epstein Barr (VEB),

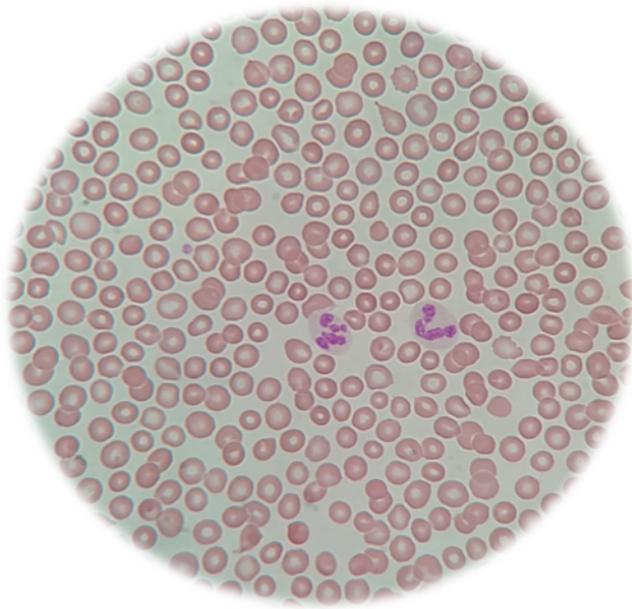
virus de inmunodeficiencia humana (VIH), parvovirus B19 e influenza; síndrome mielodisplásico o leucemia). El paciente se hospitaliza para aféresis plaquetaria, así como manejo con pulsos de metilprednisolona por 3 días, posteriormente se continúa con prednisona a una dosis inicial de 1 mg/kg/día por 4 semanas. Actualmente el paciente se reporta estable con hemoglobina 13.6 g/dl, leucocitos 8900/mm<sup>3</sup>; plaquetas 63,000/mm<sup>3</sup>. deshidrogenasa láctica 294 U/L. Se mantiene en vigilancia por el alto riesgo de recaídas.

## DISCUSIÓN

El síndrome de Evans es una condición hematológica crónica, y un diagnóstico de exclusión, descrita inicialmente como la aparición simultánea o secuencial de anemia hemolítica autoinmune, Coombs positivo y trombocitopenia autoinmune. En el paciente de nuestro caso, posteriormente de realizar diagnóstico diferencial por diferentes pruebas, y descartar otras patologías se integró al diagnóstico en este paciente; la prueba de Coombs Directo fue positiva como obtuvieron lo refieren otros autores.<sup>9, 10</sup>

La AIHA se sospecha cuando se identifica anemia, de características normocítica y normocrómica con resultados de laboratorio sugestivos de hemólisis, como lactato deshidrogenasa elevada, bilirrubina indirecta elevada, haptoglobina baja (<25 mg/dL) y reticulocitosis. Como lo muestran los laboratorios realizados en el paciente, sin embargo, no tuvimos acceso a realizar haptoglobina. Una prueba de antiglobulina directa (DAT) positiva para IgG y / o C3d en una persona con anemia hemolítica que no ha recibido una transfusión reciente y no tiene una aglutinina fría o un anticuerpo de Donath-Landsteiner, esferocitos en un frotis de sangre periférica y sin otra causa identificable, confirma el diagnóstico de AIHA de anticuerpos calientes.<sup>1, 11, 12</sup>

El frotis de sangre periférica del paciente estudiado muestra esfereocitos mostrados por otros investigadores. (Figura 2 y 3)



**Figura 2:** Frotis de Sangre Periférica, se observa en la serie roja presencia de esfereocitosis, algunas células con ligera basófila difusa. Respecto a la serie blanca se observaron algunos neutrófilos multilobulados. Respecto a la serie plaquetaria se observa una disminución importante de plaquetas.

Por su parte la PTI se sospecha con la presencia de trombocitopenia de inicio rápido (recuento de plaquetas <100 000/mL), con una historia clínica, examen físico y pruebas de laboratorio sin asociaciones con alguna patología hepática, deficiencia de médula ósea o alguna neoplasia. Solamente un 15 % de los pacientes presentan neutropenia autoinmune (<1500 cel/mL). En algunas ocasiones se presentan anticuerpos antineutrófilos.<sup>1,13,14,15</sup> Así mismo es importante realizar la citometría de flujo, ya que muestra utilidad clínica para el diagnóstico, clasificación y seguimiento de pacientes con enfermedades hematológicas.<sup>16</sup>

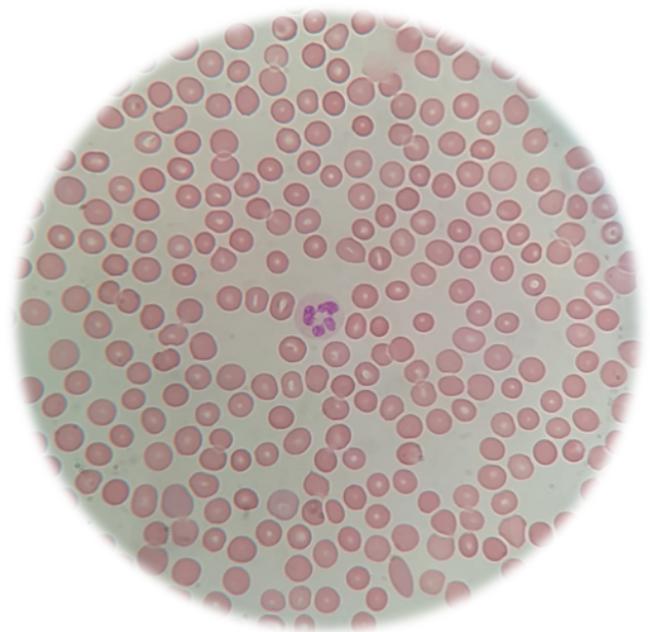
Si bien aún no se ha dilucidado, algunos investigadores demostraron la presencia de disminución de las inmunoglobulinas IgG, IgM e IgA, así como datos que sugieren que las citopenias relacionadas al síndrome de Evans pueden estar relacionadas a anomalías en las células T debido a disminución de las células T cooperadoras y al aumento de las células T supresoras. Esto fue apoyado en parte por la hiperactividad linfoide que observó Savasan en su estudio. Otro estudio conducido por Teachey y colaboradores demostró que un número de pacientes con el síndrome de Evans pudieran tener un síndrome linfoproliferativo, lo que implicaría que ambas condiciones pudieran estar sobrepuestas y explicar el comportamiento de esta enfermedad. Este hallazgo tiene implicaciones terapéuticas importantes, dada la naturaleza de un trastorno linfoproliferativo.

El síndrome de Evans se diagnostica descartando otros trastornos causales,<sup>17</sup> mientras que se asocia con lupus erite-

matoso sistémico (LES), trastornos linfoproliferativos o inmunodeficiencias primarias. Un estudio previo que incluyó a 34 pacientes con síndrome de Evans secundario mostró que 14 pacientes tenían trastornos autoinmunes y 10 de esos pacientes tenían LES.<sup>18</sup>

Tras el diagnóstico de la patología, es de vital importancia la identificación de la etiología primaria o secundaria. El síndrome de Evans secundario presenta una enfermedad basal hasta en el 50% de los casos. La importancia recae en que una etiología secundaria tiene una mejor respuesta terapéutica, aunque mayores tasas de mortalidad. Se debe indagar la presencia de alguna neoplasia hematológica como linfomas o trastorno linfoproliferativo como gammapatía monoclonal, o hipo/hipergammaglobulinemia, ya que estas se presentan en el 21% de los casos. Otro grupo de patologías comúnmente encontrados en los pacientes con síndrome de Evans secundario, son las enfermedades autoinmunitarias (18.2%), siendo el lupus eritematoso sistémico (LES) el trastorno más frecuente. En los niños, las inmunodeficiencias primarias (mutación FAS en ALPS, deficiencia de CTLA4 y LRBA) representan hasta el 60% de los casos de Síndrome de Evans secundario.<sup>1,19</sup>

Aunque no existe suficiente evidencia acerca de síndrome de Evans asociado a infecciones, es recomendable obtener pruebas virales (VIH, VHC, VHB, VEB, CMV, Parvovirus B19). Existen reportes de síndrome de Evans en pacientes enfermos con Covid-19, por lo que el virus SARS-COV2, podría ser una probable causa de este síndrome.<sup>18</sup>



**Figura 3:** Frotis de Sangre Periférica, se observa en la serie roja presencia de esfereocitosis, algunas células con ligera basófila difusa. Respecto a la serie blanca se observaron algunos neutrófilos multilobulados. Respecto a la serie plaquetaria se observa una disminución importante de plaquetas.

El síndrome de Evans tiene un pronóstico favorable con el tratamiento adecuado; sin embargo, se asocia con otras afec-

ciones autoinmunitarias de carácter linfoproliferativo implicadas en los cuadros graves. Está demostrado que los pacientes mayores de 60 años tienen mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares relacionadas con anemia hemolítica inmunitaria e infecciones después de la esplenectomía. No existe un consenso sobre el tratamiento del síndrome de Evans. El manejo actual es una extrapolación del tratamiento para las formas aisladas de PTI y AIHA. Donde, al igual que en estas patologías, el objetivo es lograr una respuesta completa a largo plazo, disminuyendo las recaídas que se presentan frecuentemente en el Síndrome. Se requiere un tratamiento sintomático, utilizando transfusiones en pacientes con casos de anemia severa (<6 g/dl) y/o pacientes hemodinámicamente inestables. En caso de transfusiones frecuentes, se debe evaluar la administración de un agente estimulante de la eritropoyesis. Se considera, además, la administración de ácido fólico. En caso de sangrado activo, se debe considerar una urgencia con manejo con hemoderivados, glucocorticoides e inmunoglobulina intravenosa.<sup>1</sup> Un paciente se considera candidato a tratamiento si cuenta con anemia (10 g/dl de Hb) y trombocitopenia (<25,000-30,000/m<sup>3</sup>) clínicamente significativos, ya que existe un riesgo 7 veces mayor de presentar un sangrado activo a un año, que amerite hospitalización.<sup>14</sup>

El seguimiento es mensual, con valoración de los niveles de hemoglobina y plaquetas.<sup>15</sup> El tratamiento de primera línea recae fundamentalmente en el uso de corticoesteroides junto con la administración de inmunoglobulina intravenosa. Se recomienda prednisona a dosis de 1-2 mg/kg/día y en pacientes con manifestaciones clínicas graves, se administra una dosis inicial de 4-6 mg/kg/día durante las primeras 72 horas, pudiéndose requerir pulsos de metilprednisolona (hasta 15 mg/kg/día).

La duración del tratamiento está determinada por los niveles y duración de las citopenias. El tratamiento se administra por 3-4 semanas, hasta una interrupción o disminución rápida durante una semana para la PTI aislada; en el caso de la AIHA es recomendable una disminución progresiva de los corticoesteroides durante seis meses.

Se han evaluado regímenes alternativos, como una dosis alta de prednisona de 30 mg/kg/día durante 3 días, seguida de 20 mg/kg/día por 4 días y finalizando con una reducción progresiva de 10, 5, 2, 1 mg/kg/día por semana. La respuesta inicial es satisfactoria en hasta el 80% de los pacientes, sin embargo, al año se encuentran tasas de remisión bajas, del 20-30% y del 33% para PTI y AIHA respectivamente. Los corticoesteroides tienen efectos similares en la neutropenia autoinmune.<sup>16</sup>

La inmunoglobulina intravenosa es una terapia controvertida. Se recomienda su uso en pacientes con predominio de síntomas de PTI, recuentos plaquetarios menores a 30 000/m<sup>3</sup>. Se utiliza a dosis de 0.4-1 g/kg/ día durante 3 a 4 días. Su administración es una terapia de rescate y no modifica la historia natural de la enfermedad.<sup>6</sup> El rituximab es un fármaco de segunda línea, a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup>/semana por 4 semanas. En combinación con corticoesteroides tiene

tasas de remisión de hasta 76%. Es común su uso en pacientes refractarios y son necesarios ciclos repetidos para obtener efectos a largo plazo.<sup>14</sup> La esplenectomía sigue siendo un tratamiento eficaz, con tasas de respuesta del 88% (66% de respuesta completa) y 70% (40% de respuesta completa), para PTI aislada y AIHA aislada respectivamente.<sup>1</sup> El uso de inmunosupresores es útil en pacientes corticorresistentes o que no responden al rituximab. Las opciones incluyen ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, azatioprina o ciclosporina, generalmente en asociación con corticosteroides, mostrando tasas de respuesta del 50-100%.<sup>20</sup>

Por último, se consideran los agonistas del receptor de trombopoyetina, trasplante de células madre hematopoyéticas, tanto autólogo como alogénico. Estas terapias son el último recurso, habiéndose utilizado solo en casos específicos que no mostraron respuesta al tratamiento médico. Se han reportado buenos resultados, con tasas de respuesta sostenida de hasta el 50%. Su uso y eficacia de manera rutinaria requiere mayor investigación, aunque pareciera ser una opción viable para la remisión completa de la enfermedad.<sup>21</sup> Al mismo tiempo, se evalúa el uso de medicamentos como Bortezomib (inhibidor reversible del proteasoma 26S), romiplostim y eltrombopag, fármacos para el tratamiento de la PTI tras un fracaso del tratamiento estándar, por lo que podrían ser evaluados en el futuro para el tratamiento del síndrome de Evans.<sup>22,23</sup>

## FINANCIAMIENTO

El financiamiento del trabajo fue cubierto por los autores.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores niegan presentar conflictos de interés en este trabajo

## REFERENCIAS

- [1] Audia S, Griénay N, Mounier M, Michel M, Bonnotte B. Evans' Syndrome: From Diagnosis to Treatment. *J. Clin. Med* 2020; 9:1-22.
- [2] Jaime-Pérez JC, Guerra-Leal LN, López-Razo ON, Méndez-Ramírez N, Gómez-Almaguer D. Experience with Evans syndrome in an academic referral center. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2015; 37(4):230-235. doi: 10.1016/j.bjhh.2015.03.002.
- [3] Cordova-Pluma VH, Vega-López CA, Ortega-Chavarría MJ. Trombocitopenia inmunitaria primaria. *Med. Interna Mex* 2020;36(5):660-669.
- [4] De la Mora-Estrada MO, Garibaldi-Covarrubias R, García Lee MT. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune, Cenetec México: Secretaría de Salud 2010.
- [5] Angelopoulos A, Kirkilesis G, Kakavia K, Papanikolaou P. Diagnosis of evans síndrome. *Pan Afr. Med. J* 2021; 38(314): 1-4. doi: 10.11604/pamj.2021.38.314.22410.
- [6] 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; 9:171-184. doi: 10.2147/JBM.S176144.

- [7] Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC et al., The spectrum of Evans syndrome in adults: New insight into the disease based on the analysis of 68 cases, *Blood* 2009;114(15):3167–3172. doi: 10.1182/blood-2009-04-215368.
- [8] Al Hazmi A, Winters ME. Evans syndrome. *CPC-EM* 2019;3(2):137–139. doi: 10.5811/cpcem.2019.1.41028.
- [9] Tango R. Coombs test. *Medline plus*. 2018 Jan; 1. 21.
- [10] Zarza J, Von Horoch J, Aguayo N, Báez E. Evans syndrome associated with antiphospholipid antibodies in a patient with SARS-COV-2 infection. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020; 42(4): p. 309-12.
- [11] Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA, Jila B, Kuter DJ, Michel M, Montillo M, Röth A, Zeerleder SS, Berentsen S. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev*. 2020;41: 100648. doi: 10.1016/j.blre.2019.100648.
- [12] Michalak SS, Olewicz-Gawlik A, Rupa-Matysek J, Wolny-Rokicka E, Nowakowska E, Gil L. Autoimmune hemolytic anemia: current knowledge and perspectives. *Immun. Ageing*, 2020;17(1):1–16. doi: 10.1186/s12979-020-00208-7.
- [13] Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. *NEJM*. 2019; 381:945-55. DOI: 10.1056/NEJMc1810479.
- [14] Al-Samkari H, Kuter DJ. Immune Thrombocytopenia in Adults: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment. *Semin. Thromb. Hemost.* 2020;46(3):275–288. doi: 10.1055/s-0039-1700512.
- [15] Terrell DR, Neunert CE, Cooper N, Heitink-Pollé KM, Kruse C, Imbach P, Kühne T, Ghanima W. Immune thrombocytopenia (Itp): Current limitations in patient management. *Med*. 2020;56(12):1–10. doi: 10.3390/medicina56120667.
- [16] Ruiz-Arguelles A, Rivadeneyra-Espinoza L, Duque RE, Orfao A. Report on the second Latin American consensus conference for flow cytometric immunophenotyping of hematological malignancies. *Cytometry B Clin Cytom*. 2006; 70:39-44.
- [17] Mantadakis E, Farmaki E. Natural History, Pathogenesis, and Treatment of Evans Syndrome in Children. *J. Pediatr. Hematol. Oncol*. 2017;39(6):413–419. doi: 10.1097/MPH.0000000000000897.
- [18] Li M, Nguyen CB, Yeung Z, Sanchez K, Rosen D, Bushan S. Evans syndrome in a patient with COVID-19. *Br. J. Haematol*. 2020;190(2):59–61. doi: 10.1111/bjh.16846.
- [19] Norton A, Roberts I. Management of Evans syndrome, *Br. J. Haematol*. 2006;132(2):125–137. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05809.x.
- [20] Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood*. 2009; 114:3167–3172. doi:10.1182/blood-2009-04-215368.
- [21] Vaughn JE, Anwer F, Deeg HJ. Treatment of refractory ITP and Evans syndrome by haematopoietic cell transplantation: Is it indicated, and for whom? *Vox Sang*.2016;110(1):5–11. doi: 10.1111/vox.12314.
- [22] Beydoun BS, Persaud Y, Lafferty J, Callaghan MU, Savaşan S. Bortezomib treatment of steroid-refractory Evans syndrome in children. *Pediatr. Blood Cancer*,2020;67(12):8–11. doi: 10.1002/pbc.28725.
- [23] Bidika E, Fayyaz H, Salib M, Memin AN, Gowda AS, Rallabhandi B, Cancarevic I. Romiplostim and Eltrombopag in Immune Thrombocytopenia as a Second-Line Treatment. *Cureus*. 2020;3(8): 1–10. doi: 10.7759/cureus.9920.