

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 1515-3460

Buenos Aires

Campos C, Lagrutta M, Petrini N y col. Anemia hemolítica autoinmune: un estudio retrospectivo de 18 pacientes adultos atendidos en un hospital de tercer nivel. *Rev Arg Med* 2016;4[11]:133-143

Recibido: 30 de junio de 2016.

Aceptado: 8 de agosto de 2016.

Hospital Provincial del Centenario de Rosario. Santa Fe. Universidad Nacional de Rosario

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Roberto Leandro Parodi. Urquiza 3101 (2000) Rosario, Santa Fe. Tel.: (+341) 366-3571. Correo electrónico: rlpardi@fibertel.com.ar

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE: UN ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 18 PACIENTES ADULTOS ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA: A RETROSPECTIVE STUDY OF 18 ADULT PATIENTS FROM A TERTIARY HOSPITAL

Cecilia Campos, Mariana Lagrutta, Nadia Petrini, Santiago Adriani, Roberto Parodi, Alcides Greca

RESUMEN

Introducción. La anemia hemolítica autoinmune (AHA) es producto de la destrucción de eritrocitos por Ac dirigidos a antígenos propios de la membrana. Puede ser primaria o secundaria. **Materiales y métodos.** Estudio retrospectivo y descriptivo, realizado en un hospital de tercer nivel. Se incluyó a pacientes mayores de 16 años internados, que presentaron prueba de Coombs directa (PCD) o de crioglobulinas positivas en el lapso de 12 años. Los resultados se expresan como valores absolutos, porcentaje o como media \pm desvío estándar. **Objetivos.** 1) Describir los casos de AHAI, 2) analizar las causas de AHAI secundaria, 3) describir los diferentes tratamientos utilizados y la respuesta, 4) evaluar la evolución. **Resultados.** Se incluyó a 18 pacientes, 7 varones y 11 mujeres, edad: $38,8 \pm 16$ (entre 16 y 75 años). El seguimiento promedio fue de 25 ± 30 meses (entre 1 y 102 meses). Los motivos de consulta más frecuentes al momento del diagnóstico fueron: disnea, fiebre, ictericia, astenia. Hematocrito de ingreso: $18,5 \pm 5,6\%$, reticulocitos: $10,8 \pm 6,9\%$, de lactato deshidrogenasa (LDH): 962 ± 631 UI/l y bilirrubina indirecta: $2,59 \pm 3,5$ mg/dl. Diecisiete pacientes presentaron PCD positiva, y sólo 1 fue positivo para crioglobulinas. Los anticuerpos (Ac) involucrados fueron: Ac calientes (9), Ac fríos (1) y AHAI mixta (2). Se consideró AHAI primaria en cuatro pacientes (22%), y el resto (78%) fueron de causa secundaria: lupus eritematoso sistémico (LES) (7) y esclerodermia (1), proceso linfoproliferativo (5) y sífilis terciaria (1). Dentro de este grupo, seis pacientes presentaban diagnóstico de la enfermedad de base previo al diagnóstico de AHAI (3, enfermedad autoinmune sistémica y 3, linfoproliferativa), y en los otros 7 pacientes el diagnóstico se realizó durante el primer episodio de AHAI (3 LES, 1 linfoma de Hodgkin) o después (2, LES; 1, sífilis terciaria). Un paciente presentó síndrome de Evans. Todos los pacientes realizaron tratamiento inmunosupresor con corticoides: 12 pacientes presentaron respuesta parcial al tratamiento; dos, respuesta total y cuatro fueron no respondedores. Cinco pacientes de la serie presentaron múltiples episodios de AHAI (2, LES; 1, linfoma de Hodgkin; 2, AHAI primarias). Ante recidivas, todos recibieron corticoides; uno, ciclofosfamida y uno, rituximab. Siete pacientes fallecieron, seis por complicaciones principalmente infecciosas, y uno por hemólisis severa. **Conclusión.** La sintomatología de la AHAI se presenta con síntomas inespecíficos, por lo que se requiere un alto índice de sospecha. Las AHAI de causa secundaria son las más habituales. Destacamos la importancia de la búsqueda exhaustiva de enfermedad asociada a la AHAI, ya que en la mayoría de los casos secundarios de nuestra serie la enfermedad de base no estaba establecida en el momento de la presentación de la AHAI, y todos los casos fatales ocurrieron en este grupo.

PALABRAS CLAVE. Anemia hemolítica autoinmune, crioglobulinas.

ABSTRACT

Introduction. Autoimmune hemolytic anemia (AHA) originates in the destruction of red blood cells by antibodies targeting membrane antigens. It can be primary or secondary. **Materials and methods.** Retrospective, descriptive study performed in a tertiary hospital. The study included hospitalized

patients aged over 16, with a positive direct Coombs' test (DCT) or cold agglutinins test result in a 12-year span. Results are presented as absolute values, percentages or mean \pm standard deviation.

Objectives. 1) To describe AHA cases, 2) to analyze the causes of secondary AHA, 3) to describe the different treatments applied and their results, 4) to assess progress. **Results.** Eighteen patients, 7 male and 11 female, were included in the study, age: 38.8 ± 16 (between 16 and 75 years). Average follow-up was 25 ± 30 months (between 1 and 102 months). The most common reasons for consultation at the time of diagnosis were: dyspnea, fever, jaundice, asthenia. Hematocrit at admission: $18.5 \pm 5.6\%$, reticulocytes: $10.8 \pm 6.9\%$, LDH: 962 ± 631 UI/l and indirect bilirubin: 2.59 ± 3.5 mg/dl. Seventeen patients showed positive results for DCT, and only one was positive for cold agglutinins. The antibodies (Ab) involved were: warm Ab (9), cold Ab (1) and mixed AHA (2). Primary AHA was observed in four patients (22%), and the rest (78%) were secondary AHA: systemic lupus erythematosus (SLE) (7) and scleroderma (1), lymphoproliferative process (5) and tertiary syphilis (1). Within this group, six patients had been diagnosed with their baseline disease before the AHA diagnosis (3, systemic autoimmune disease and 3, lymphoproliferative), and the other seven patients were diagnosed during their first AHA event (3, SLE; 1, Hodgkin's lymphoma) or after the event (2, SLE; 1, tertiary syphilis). One patient presented Evans syndrome. All the patients received immunosuppressive treatment with corticoids: 12 patients responded partially to treatment; two showed full response and four, no response at all. Five patients from the series had multiple AHA events (2, SLE; 1, Hodgkin's lymphoma; 2, primary AHA). Due to recurrences, all patients received corticoids; one, cyclophosphamide; and one, rituximab. Seven patients died, six as a result of complications, mainly infectious, and one from severe hemolysis. **Conclusion.** In AHA, clinical signs present with unspecific symptoms, therefore, a high degree of suspicion is required for detection. Secondary-cause AHA is the most frequent. We place special emphasis on the need to search diseases extensively associated to AHA, since in our series, the baseline disease had not been diagnosed at the time of the AHA event in most of the secondary cases, and all the casualties belonged to this group.

KEY WORDS. Autoimmune hemolytic anemia, cold agglutinins.

Introducción

La anemia hemolítica autoinmune (AHA) es producto de la destrucción de eritrocitos por anticuerpos (Ac) dirigidos a antígenos propios de la membrana. Es una enfermedad heterogénea con respecto al tipo de anticuerpo involucrado y a la presencia o ausencia de condición de base. Es una patología poco frecuente, con una incidencia de 0,8/100.000/año (1) y una prevalencia de 17/100.000 habitantes (1).

El diagnóstico se basa en datos de laboratorio compatibles con hemólisis: anemia, reticulocitosis, plaquetas normales, lactato deshidrogenasa (LDH) elevada, bilirrubina indirecta aumentada y haptoglobina disminuida, y además es necesario demostrar la participación inmune.

La prueba de Coombs directa (PCD) demuestra la presencia de Ac o complemento en la superficie eritrocitaria, y constituye el sello de la hemólisis autoinmune (2-4). La PCD es altamente sensible (95%) y relativamente específica (80%), aunque en un pequeño porcentaje de los casos pueda ser falsamente negativa (p. ej., por Ac anti-IgM o crioagglutininas) (5).

Frente al hallazgo de AHA, es necesario, entonces, determinar cuál es el anticuerpo (Ac) involucrado -IgG o IgM- y si existe o no participación del complemento. Se distinguen, de esa manera, dos tipos de AHA: por Ac calientes -IgG- y por Ac fríos -IgM-. En las AHA por Ac calientes, los Ac anti-IgM se unen a antígenos de la superficie de los eritrocitos,

y estos son fagocitados parcialmente por macrófagos esplénicos, lo cual genera microesferocitos característicos (3). Esos esferocitos tienen menor deformabilidad, y se los elimina de la circulación en los sinusoides esplénicos, lo que genera hemólisis extravascular (3). Pueden, además, fijar complemento. El patrón de Coombs directo es, por lo tanto, positivo para IgG o positivo para IgG y C3d. Se unen y reaccionan a 37 °C de temperatura (rango: 35-40 °C).

Las formas frías en general se deben a IgM. Los Ac fríos anti-IgM se unen temporalmente a la membrana eritrocitaria, activan el complemento y depositan el factor C3d en la superficie eritrocitaria. Entonces, estos son eliminados por macrófagos esplénicos (hemólisis extravascular), o activan la cascada completa del complemento en la superficie celular, lo que ocasiona hemólisis intravascular (3). Por ello, el patrón de Coombs es negativo para IgG y positivo para C3d, ya que los Ac anti-IgM suelen perderse, o están presentes en bajos títulos en los glóbulos rojos a 37 °C (4). Las agglutininas frías se detectan en títulos significativos ($>1/64$), y tienen la propiedad de inducir aglutinación a bajas temperaturas (4 °C) (6).

Existen también formas mixtas, con patrón positivo para IgG y complemento, con coexistencia de Ac calientes y altos títulos de agglutininas frías (7).

Por otro lado, resulta fundamental determinar si se trata de una AHA primaria o si es secundaria a algún proceso de base. Se ha descrito que las anemias hemolíticas pueden asociarse a

procesos linfoproliferativos, enfermedades autoinmunes sistémicas, en particular lupus eritematoso sistémico (LES), tumores sólidos, infecciones, inmunodeficiencias, trasplantes (7,8), o pueden ser inducidos por drogas (9).

A pesar de los conocimientos adquiridos sobre esta enfermedad, el manejo de la AHAI aún se basa en datos empíricos obtenidos de pequeños estudios retrospectivos, informes de casos, y todavía no cuenta con guías de tratamiento establecidas: se apoya sólo en recomendaciones de expertos fundamentadas en la experiencia propia y los tratamientos tradicionales (10). Por lo tanto, consideramos importante evaluar las características de esta patología en nuestro medio. Nos propusimos describir los casos de AHAI ocurridos en nuestro medio durante los últimos 12 años, analizar las causas de AHAI secundaria, evaluar manifestaciones que nos llevaron a sospechar enfermedad de base relacionada, describir los diferentes tratamientos utilizados y la respuesta a los mismos, y realizar el seguimiento con el fin de evaluar su evolución.

Material y métodos

Se trató de un estudio retrospectivo y descriptivo, realizado en el Hospital Provincial del Centenario de la ciudad de Rosario, provincia de Santa Fe. Es un hospital de tercer nivel y tiene un servicio de Hematología que sirve como referente para varias ciudades aledañas.

Se incluyó a pacientes internados que presentaron PCD o crioglobulinas positivas en el lapso de 12 años (junio 2003-abril de 2015). Se detectaron los casos a partir de la base de datos de los Servicios de Inmunoematología de la Universidad Nacional de Rosario y del Servicio de Hemoterapia del Hospital Provincial del Centenario. Se evaluaron las historias clínicas completas de internación y su evolución por consultorio externo.

Se consideraron criterios de inclusión: internación de pacientes con una edad mayor o igual a 16 años, con PCD o crioglobulinas positivas. No se incluyó a pacientes con anemia hemolítica inducida por drogas.

Se utilizó una ficha estandarizada donde se recogieron las características demográficas, los motivos de consulta, las manifestaciones clínicas y analíticas, y los estudios inmunohematológicos de los pacientes. Además, se recogieron los datos de laboratorio inmunológico, estudios de médula ósea y serologías virales, cuando figuraban en la historia clínica de los pacientes. Se consignó el tratamiento realizado, la respuesta al tratamiento, la existencia de recidivas, el diagnóstico de enfermedad de base previa, la simultaneidad o posterioridad al diagnóstico de la AHAI, y la evolución a largo plazo.

Se catalogó el tipo de respuesta sobre la base del nivel de hemoglobina alcanzado luego del tratamiento (se utilizaron los criterios de respuesta con parámetros obtenidos de un trabajo retrospectivo similar (1):

- **Respuesta completa:** hemoglobina mayor de 12 g/dl, sin requerimiento transfusional, y ausencia de signos de hemólisis tanto en los exámenes de laboratorio (normalización de LDH y bilirrubina) como en la revisión clínica (ictericia).
- **Respuesta parcial:** aumento de 2 g/dl en los valores de hemoglobina, sin requerimiento transfusional, y mejoría clínica y de laboratorio de los signos de hemólisis.
- **Sin respuesta:** aquel que no cumplía las condiciones previas.

El síndrome de Evans se diagnosticó si el paciente presentaba PCD positiva y trombocitopenia no explicada por alguna otra causa (anticoagulación, enfermedad linfoproliferativa con compromiso medular).

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa IBM SPSS Statistics versión 19 Editor. Los datos se expresaron como porcentajes, o como media \pm desvío estándar, según correspondiera, salvo que se especificara otra cosa. La significación de las diferencias correspondientes a las variables cuantitativas se estimó mediante la prueba de la *t* de Student o pruebas no paramétricas, según correspondiera. Las diferencias correspondientes a las variables cualitativas se estimaron mediante la prueba de significación exacta de Fisher. Se consideró diferencia estadísticamente significativa un valor de "p" inferior a 0,05.

Resultados

Se obtuvo un total de 18 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y contaban con historias clínicas completas. De los 18 pacientes, 7 fueron varones (39%) y 11, mujeres (61%) (Figura 1). Los pacientes tenían un rango de edad de 16-75 años, con una media de $38,8 \pm 16$ años. La mediana de edad fue de 36 años, con un intervalo intercuartílico de entre 28 y 52 años. La distribución de los pacientes con AHAI por edad se muestra en la Figura 2.

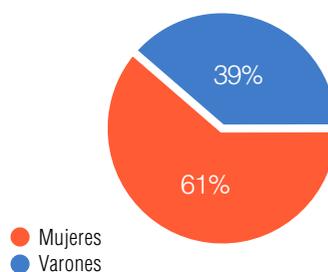


Figura 1. Distribución de pacientes con AHAI por sexo.

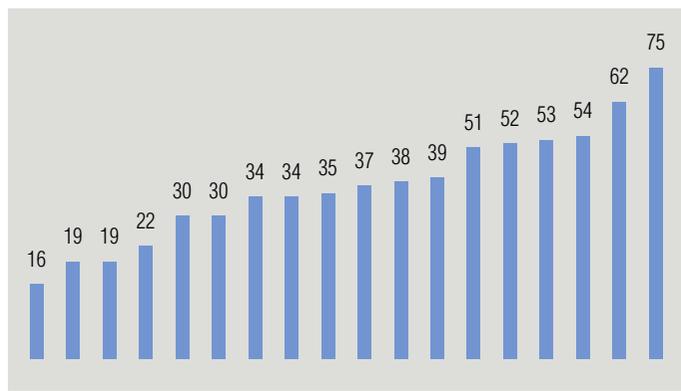


Figura 2. Distribución de pacientes con AHAI por edad.

En los casos de AHAI secundaria a enfermedades autoinmunes sistémicas, siete de los ocho pacientes eran mujeres. A la inversa, en el grupo de AHAI secundaria a proceso linfoproliferativo, cuatro de los cinco pacientes eran varones. En cuanto a la edad, el grupo de pacientes más jóvenes corresponde a los casos asociados a enfermedad autoinmune asociada (EAS) (media de 31 ± 12 años).

Los motivos de consulta más frecuentes fueron: disnea (33,3%), fiebre (27,8%), ictericia (16,7%), astenia (11,1%) y en los restantes (11,1%) fueron petequias y equimosis (paciente con diagnóstico de síndrome de Evans) y diarrea (Figura 3).

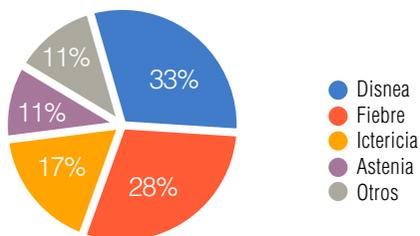


Figura 3. Motivo de consulta de los pacientes internados con AHAI.

Los valores de laboratorio al ingreso hospitalario se resumen en la Tabla 1. Los valores extremos de hematocrito en el ingreso fueron 8% y 28%, con una media de $18,5 \pm 5,6\%$. Las medias de hemoglobina fueron $6,22 \pm 1,79$ (entre 2,8 y 9) g/dl. La media de reticulocitos fue de $10,8 \pm 6,9\%$, de LDH, 962 ± 631 UI/l y bilirrubina indirecta, $2,59 \pm 3,51$ mg/dl. Cinco pacientes presentaron valores de LDH mayores a 1000 UI/l, de los cuales tres fallecieron. Sólo dos pacientes presentaron asociación a enfermedad linfoproliferativa.

TABLA 1. LABORATORIO DE INGRESO DE LOS PACIENTES INTERNADOS POR AHAI

	n	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típica
Hematocrito (%)	18	8	28	18,50	5,64
Hemoglobina (g/dl)	18	2,8	9,0	6,22	1,79
Glóbulos blancos (/mm ³)	18	650	27.400	9627	7328
Plaquetas (/mm ³)	18	1000	388.000	203.055	123.064
Valor reticulocitario (%)	18	0,90	27,00	10,8	6,9
LDH (UI/l)	18	437	2713	962	631
Bilirrubina total (mg/dl)	18	0,09	16,00	3,50	4,52
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	18	0,05	15,00	2,59	3,51

Diecisiete pacientes presentaron PCD positiva, y sólo uno, crioaglutininas positivas. Los Ac presentes fueron: por Ac calientes (IgG o IgG + C3d) en nueve pacientes (50%); de estos, tres (16,7%) sólo tuvieron IgG, y en los seis restantes (33,3%) se observó el patrón IgG + C3d. Sólo un paciente (5,6%) presentó AHAI por Ac fríos (sólo C3d). En dos pacientes (11,1%) se presentó una AHAI mixta con IgG + C3d + crioaglutininas positivas. Un paciente con antecedentes de leucemia linfocítica crónica (LLC) con diagnóstico reciente presentó crioaglutininas positivas. No se realizó la distinción en el tipo de anticuerpo involucrado en cinco pacientes (27,8%) (Figura 4).

En nuestra serie, sólo un paciente tuvo el diagnóstico de síndrome de Evans (5,6%) y en una paciente se diagnosticó LES con AHAI y trombocitopenia autoinmune asociada.

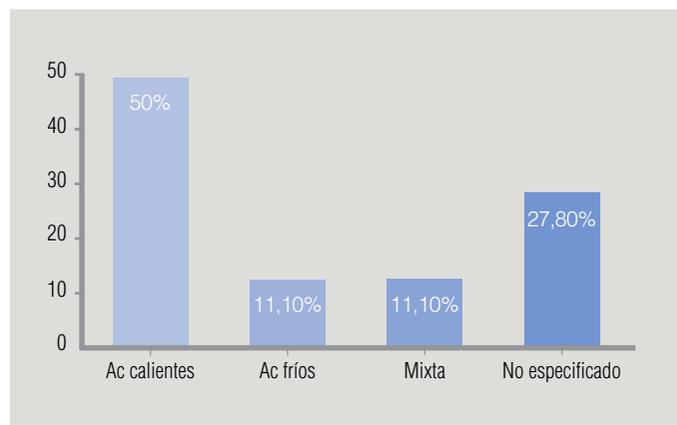


Figura 4. Tipo de AHAI según el tipo de autoanticuerpo involucrado.

Se consideró AHAI primaria en 4 pacientes (22%), y en los 14 (78%) restantes se halló alguna causa secundaria. Como antecedentes, cinco de los 18 pacientes ya habían presentado algún episodio de anemia hemolítica antes de la internación en nuestro hospital, cuatro con diagnóstico de AHAI y uno con anemia hemolítica no caracterizada. Dos de estos pacientes en su evolución presentaron el diagnóstico final de AHAI secundaria, y en ambos el diagnóstico fue LES.

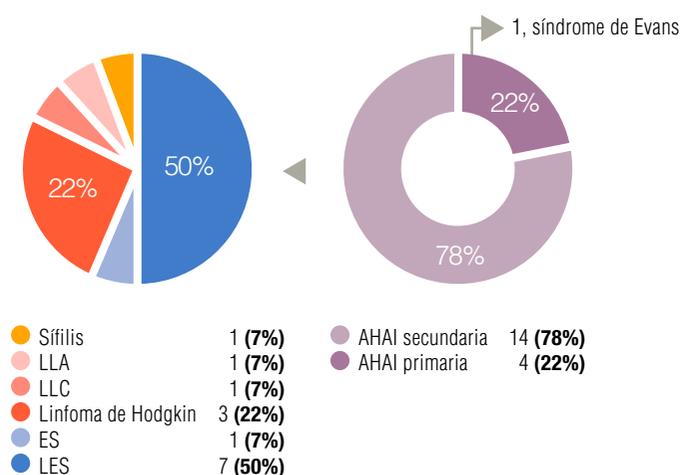


Figura 5. Causas de anemia hemolítica autoinmune. ES, esclerosis sistémica; LLA, leucemia linfocítica aguda.

La media de seguimiento fue de 25 ± 30 meses (entre 1 y 102 meses).

En tres pacientes cuyo cuadro inicialmente se consideró como AHAI primaria, durante el seguimiento se arribó al diagnóstico de enfermedad causal: LES en dos pacientes y sífilis terciaria con compromiso neurológico en el tercero (rango: 1-3 años después del primer episodio de AHAI) (Figura 5). Destacamos que el paciente con sífilis terciaria no presentaba síntomas neurológicos. Se realizó una punción lumbar en el contexto de valores persistentemente elevados en los exámenes de laboratorio para detectar enfermedad venérea (VDRL, su sigla en inglés), con prueba confirmatoria para sífilis positiva.

En la evolución de los pacientes, cinco pacientes de la serie presentaron múltiples episodios de AHAI (2 LES, 1 linfoma de Hodgkin, 1 sífilis, 1 AHAI primaria).

Se pudo observar que dentro de las AHAI secundarias, el 57% (44% de las AHAI) se atribuyó a alguna patología autoinmune sistémica asociada (7 pacientes con LES, 1 con esclerodermia). La paciente con esclerodermia tenía diagnóstico de enfermedad autoinmune previo al diagnóstico de la AHAI. De los siete pacientes con LES, dos presentaron diagnóstico de LES antes del primer episodio de AHAI, en dos casos se diagnosticó LES después del cuadro de AHAI, y en los tres restantes el diagnóstico de LES se realizó en el contexto del cuadro de AHAI (Figuras 1 y 5).

En cinco pacientes (36% de las causas secundarias, 27,8% de las AHAI) se estableció un proceso linfoproliferativo de base como causa de la AHAI. En un paciente, la AHAI fue la manifestación inicial que llevó al diagnóstico de linfoma de Hodgkin, mientras que los cuatro restantes ya contaban con el antecedente de un proceso linfoproliferativo previo, de ellos dos con linfoma tipo Hodgkin y dos con leucemias: una leucemia linfocítica aguda de diagnóstico reciente y otra leucemia linfática crónica tipo B en estadio IV (Figuras 1 y 5).

Observamos, entonces, que dentro del grupo de AHAI secundarias, siete pacientes (50% de las causas secundarias) presentaban diagnóstico de la enfermedad de base antes del diagnóstico de AHAI (2 LES, 1 esclerodermia y 4 linfoproliferativas), y en los otros siete pacientes el diagnóstico se efectuó durante (3 LES, 1 linfoma de Hodgkin) o después (2 LES, 1 sífilis terciaria) del primer episodio de AHAI. En cuatro pacientes no se encontró causa secundaria durante la evolución (Figura 5).

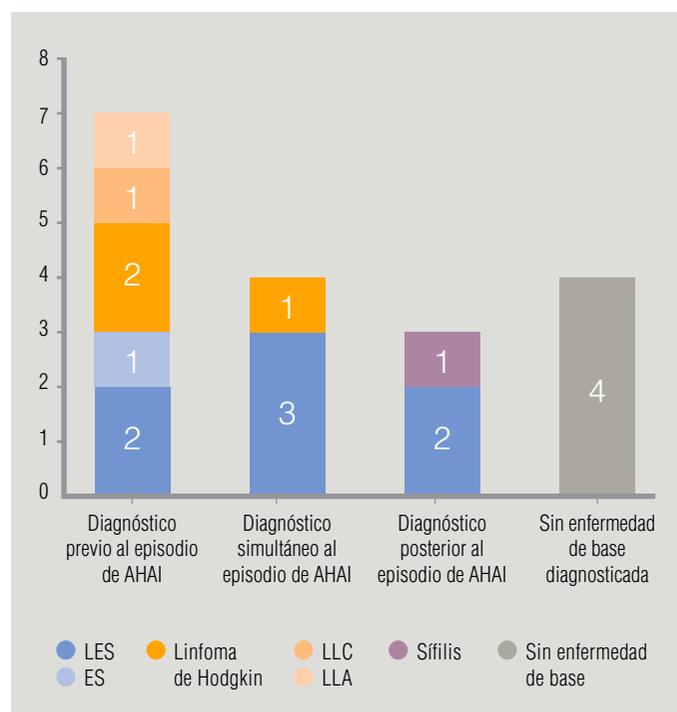


Figura 6. Momento del diagnóstico de la enfermedad de base respecto del primer episodio de AHAI. ES, esclerosis sistémica; LLA, leucemia linfocítica aguda.

En cuanto al tratamiento inmunosupresor previo al episodio evaluado de AHAI que motivó la internación, tres pacientes (16,7%) realizaban tratamiento con corticoides al momento del ingreso. De estos, uno tenía diagnóstico de LES, otro de esclerodermia y el último había presentado AHAI previamente, con crisis de hemólisis asociada a descenso de corticoides.

En las Tablas 2 y 3 se resumen las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con AHAI secundaria según si presentaban EAS o procesos linfoproliferativos, respectivamente. En el caso de las EAS, destacamos que hay valores de factor antinuclear (FAN) con títulos muy elevados y la hipocomplementemia que presentaban los pacientes, así como la VES elevada, lo que podría relacionarse con un alto grado de actividad de la enfermedad en el momento del episodio de AHAI, si la hipocomplementemia puede guardar relación con el propio episodio de hemólisis. Por tratarse de un estudio retrospectivo, no pudimos obtener índices de actividad lúpica más precisos.

TABLA 2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS DE PACIENTES CON AHAI SECUNDARIA A ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

	Pac. N° 3	Pac. N° 6	Pac. N° 8	Pac. N° 11	Pac. N° 12	Pac. N° 15	Pac. N° 16	Pac. N° 17
Sexo	Mujer	Mujer	Varón	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer
Edad	38 años	54 años	30 años	22 años	37 años	34 años	19 años	16 años
Motivo de consulta	Disnea	Ictericia	Disnea	Fiebre	Fiebre	Fiebre	Diarrea	Ictericia
Síntomas								
Astenia	Sí	Sí	No	No	No	No	No	Sí
Disnea	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No	No
Palpitaciones	Sí	No	No	No	No	No	No	No
Dolor abdominal	No	No	No	No	Sí	No	Sí	No
Cefalea	Sí	No	No	No	No	No	No	Sí
Dolor precordial	Sí	No	No	No	No	No	No	No
Signos								
Palidez	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Ictericia	Sí	Sí	No	No	No	No	No	Sí
Fiebre	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Coluria	Sí	Sí	No	No	No	No	No	Sí
Fotosensibilidad	Sí	No	No	Sí	No	No	No	No
Artritis	No	Sí	No	Sí	No	No	No	No
Rash malar	No	No	No	Sí	No	No	No	No
Lupus cutáneo agudo	No	No	No	No	No	No	No	No
Lupus cutáneo crónico	No	No	No	No	No	No	No	No
Alopecia	No	No	No	No	No	No	No	No
Úlceras orales	No	No	No	No	No	No	No	No
Serositis	No	No	No	Sí	No	No	No	No
Nefritis lúpica	No	No	Sí	No	No	No	Sí	No
Hepatoesplenomegalia	Sí	Sí	No	No	Sí	No	No	Sí
Adenomegalias	No	No	No	Sí	No	No	Sí	Sí
Signos de sangrado	No	No	No	No	No	Sí	No	No
Soplo cardíaco	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí	Sí
Laboratorio inmunológico								
FAN	M 1/320	M 1/5120	Negativo	M-H 1/1520	M-H 1/5120	Heterogéneo 1/20	M-H 1/5120	M-H 1/1250
Complemento	Consumido	ND	Consumido	Consumido	Levemente consumido	ND	ND	Consumido
Anti-ADN	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	ND	Positivo 1/80	Negativo
ANCA	ND	ND	Negativo	Negativo	Atípico 1/80	ND	Periférico (+)	Atípico 1/160
Anticardiolipinas	IgM (+) bajo	ND	Negativo	ND	IgG positivo bajo	IgM título alto	ND	IgG (+) bajo
VES	150 mm/1 h	ND	ND	90 mm/1 h	150 mm/1 h	15 mm/1 h	ND	150 mm/1 h
C1q			Positivo en biopsia renal y en serología					
Diagnóstico	LES	LES	LES	LES	LES	Esclerodermia	LES	LES

ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; M, patrón moteado; M-H, patrón moteado-homogéneo; ND, no disponible.

TABLA 3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS DE PACIENTES CON AHAI SECUNDARIA A ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA

	Pac. N° 2	Pac. N° 5	Pac. N° 7	Pac. N° 9	Pac. N° 14
Sexo	Varón	Varón	Mujer	Varón	Varón
Edad	30 años	62 años	53 años	39 años	19 años
Motivo de consulta	Astenia	Astenia	Fiebre	Fiebre	Disnea
Síntomas					
Astenia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Disnea	Sí	Sí	No	No	Sí
Palpitaciones	No	No	No	No	No
Dolor abdominal	No	No	No	Sí	No
Síntomas B	No	Sí	No	Sí	Sí
Cefalea	No	No	Sí	No	No
Dolor precordial	No	No	No	No	No
Pérdida de peso	No	Sí	No	No	No
Signos					
Palidez	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Ictericia	Sí	Sí	No	Sí	No
Fiebre	No	Sí	No	Sí	Sí
Coluria	Sí	No	No	Sí	No
Hepatoesplenomegalia	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Adenomegalias	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Signos de sangrado	No	Sí	No	No	No
Soplo cardíaco	Sí	No	No	Sí	No
Exámenes de laboratorio					
VES (mm/1 h)	121	ND	150	150	120
LDH (UI/l)	1060	664	730	531	1713

ND, no disponible.

En el grupo de pacientes con LES notamos la baja incidencia de manifestaciones típicas de LES registradas en la historia clínica, como fotosensibilidad u otras manifestaciones cutáneas o mucosa. En total, en sólo dos de siete pacientes se consignaba alguna manifestación cutánea en la historia clínica (uno, fotosensibilidad y rash malar, y otro, sólo fotosensibilidad) y en sólo dos de siete comunicaban artritis. Dos de los siete pacientes tenían antecedentes de nefropatía. En el grupo de enfermedades linfoproliferativas, cuatro de cinco presentaban adenomegalias, mientras que estas estaban presentes en sólo tres de ocho pacientes con EAS. De los pacientes con enfermedades linfoproliferativas, tres de cinco presentaron síntomas B.

Todos los pacientes realizaron tratamiento inmunosupresor con corticoides. En total 11 de ellos sólo recibieron corticoides por vía oral con dosis de prednisona de 1 mg/kg/día (61,1%), y los restantes siete pacientes (38,9%) realizaron pulso de corticoides (metilprednisona 1 g/día/ev durante 3 días). Sólo un paciente recibió vincristina como tratamiento asociado a los corticoides.

Cinco pacientes reingresaron a nuestra institución por nuevos episodios de AHAI confirmados. En cuanto al tratamiento de las recidivas, todos los pacientes recibieron corticoides, dos de ellos en pulsos y dos por vía oral: 1 mg/kg/día. Una de las pacientes recibió ciclofosfamida por falta de respuesta. Un paciente recibió rituximab en otra institución. La mayoría presentó una respuesta parcial al tratamiento:

12 pacientes (66,7%), sólo dos pacientes presentaron respuesta total (11,1%) y cuatro se consideraron no respondedores (22,2%) (Figura 7). Todos los pacientes de este último grupo fallecieron. Uno falleció por hemólisis severa, otro por AHAI refractaria, donde la rápida progresión de la enfermedad no permitió instaurar tratamientos de segunda línea, y dos por complicaciones infecciosas.

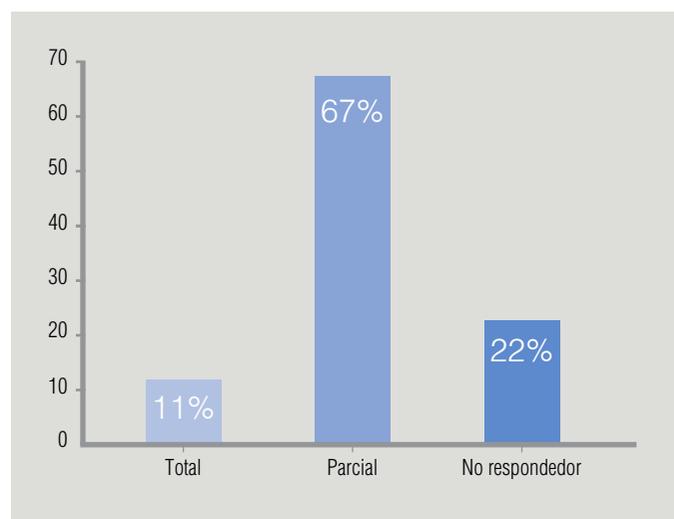


Figura 7. Tipo de respuesta a los corticoides de los pacientes internados por AHAI.

TABLA 4. EVOLUCIÓN SEGÚN EL TIPO DE AHAI

Tipo de AHAI	PRIMARIA	SECUNDARIA A ENFERMEDAD SISTÉMICA AUTOINMUNE	SECUNDARIA A ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA	SECUNDARIA A SÍFILIS TERCIARIA
Número de casos	4	8	5	1
Tratamiento	Corticoides Rituximab en recidiva	Corticoides Ciclofosfamida en recidiva	Corticoides Sólo 1 se asoció a vincristina	Corticoides
Respuesta a CTC	Parcial en todos	Total (1) Parcial (7)	Parcial (3) Sin respuesta (2)	Parcial (1)
Complicaciones	Sin complicaciones (2) Insuficiencia renal (1) Infecciosa (1) Metabólica (1)	Sin complicaciones (2) Falla renal (1) Trombosis (1) Infecciosas (2) Múltiples (2)	Sin complicaciones (1) Infecciosa (2) Múltiples (1) Hemólisis severa (1)	Infecciosa (1)
Fallecimientos	Ninguno	3	3	1

Trece pacientes presentaron complicaciones (72,2%). Entre estas consideramos cuadros infecciosos (33%) (neumonías intrahospitalarias, infecciones de partes blandas, infección urinaria), trombosis (5,6%) (trombosis carotídea), insuficiencia renal (11,1%) e hiperglucemia asociada a corticoides (5,6%). En tres pacientes se combinaron más de una complicación (p. ej., infección asociada a falla renal). Los restantes cinco pacientes no presentaron complicaciones.

En total fallecieron siete pacientes (38,9%). Se discriminó entre causa de muerte por hemólisis severa, que la presentó sólo un paciente (5,6%). El restante grupo (33%) falleció por la asociación de múltiples complicaciones, entre las cuales se destacan las infecciones hospitalarias y el shock séptico. La Tabla 4 resume la evolución del paciente según el proceso de base.

En nuestra serie, en las AHAI secundarias (a procesos linfoproliferativos o enfermedades autoinmunes sistémicas, o sífilis), observamos una tendencia a índice más alto de muerte o complicaciones respecto de las AHAI primarias, aunque no fue estadísticamente significativo, probablemente por el bajo número de pacientes ($p < 0,05$). Los siete pacientes que fallecieron presentaban AHAI secundaria (como se especifica en el cuadro, 3 asociadas a enfermedad sistémica autoinmune y 3 a procesos linfoproliferativos y 1 sífilis terciaria). Asimismo, en cuanto a complicaciones del grupo de AHAI primarias, dos de cuatro (50%) presentaron alguna complicación, en cambio en las AHAI secundarias, 11 de 14 pacientes (79%) las presentaron.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la aparición de complicaciones o muertes asociadas a la edad de presentación, el sexo o los valores de hemoglobina o hematocrito de ingreso.

Los tres pacientes que realizaban tratamiento inmunosupresor antes del ingreso presentaron algún tipo de complicación: metabólica (hiperglucemia asociada a los corticoides), trombótica e infecciosa. Dentro de los pacientes que no realizaban inmunosupresión previa, diez de 15 presentaron

alguna complicación. Con estas cifras no encontramos una asociación con significación estadística entre el paciente que realizaba tratamiento inmunosupresor antes del evento de AHAI y un peor pronóstico (evaluado por complicaciones y muerte) respecto de los pacientes sin tratamiento inmunosupresor previo, ya que de los 13 pacientes con complicaciones, diez no recibían tratamiento inmunosupresor previamente, y sólo tres sí.

Discusión

La AHAI es una enfermedad rara que afecta a todas las edades, desde adultos jóvenes hasta gerontes. En nuestra serie, el promedio de edad de presentación fue cercano a los 40 años. Hay un predominio en el sexo femenino en relación con las enfermedades autoinmunes, que tienen una manifiesta mayor incidencia. En nuestro trabajo, el 61% de los pacientes eran mujeres, en un rango etario amplio, desde 16 a 75 años. No hay evidencia actual si este predominio se debe a influencias hormonales u otro tipo de factores asociados. En nuestra serie, dentro del grupo de AHAI secundaria a enfermedades autoinmunes sistémicas hubo un claro predominio del sexo femenino: siete de los ocho pacientes eran mujeres. A la inversa, en el grupo de AHAI secundaria a proceso linfoproliferativo, predominó el sexo masculino, con cuatro de cinco pacientes. También la edad mostró diferencias: predominó el grupo de AHAI asociada a EAS a edades menores (media de 31 años).

Los motivos de consulta fueron los habituales dentro de un síndrome anémico, con prevalencia de la disnea y la astenia. La fiebre fue otro signo frecuente de presentación y la ictericia fue motivo de evaluación en sólo tres pacientes. Al momento del diagnóstico de la AHAI en nuestro grupo de pacientes encontramos un promedio de hematocrito del 18,5% y de hemoglobina de 6,2 g/dl, lo que nos muestra que la mayoría presentó anemias severas con menos de 7 g/dl de hemoglobina. Los valores de LDH oscilaron en-

tre 2700 UI/l y 430 UI/l, con un promedio de 960 UI/l. Se observaron valores de LDH mayores a 1000 UI/l en cinco pacientes, tres de los cuales fallecieron. Dos de estos tenían diagnóstico de enfermedad linfoproliferativa.

Como mencionamos, el diagnóstico AHAI se basa en la presencia de signos clínicos y de laboratorio que evidencian hemólisis y PCD positiva. En nuestra serie, 17 pacientes tenían PCD positiva y sólo en un caso fue negativa pero con crioglobulinas positivas; esta fue una de las causas de AHAI con PCD negativa. Hasta en un 11% de los casos, según los informes de la literatura, podemos tener una PCD negativa y estar en presencia de una AHAI (5). Se observaron tres razones para explicar esto:

- a) Una sensibilización de la IgG por debajo del umbral de detección del reactivo comercial anti-IgG.
- b) Una baja afinidad de sensibilización de Ac anti-IgG, con Ac de glóbulos rojos perdidos durante los lavados de preparación antes de la reacción directa de antiglobulina.
- c) La sensibilización con un anticuerpo anti-IgA ha demostrado una especificidad por un grupo de antígenos del factor Rh. El Ac anti-IgM (crioglobulinas) sin fijación del complemento en general no es identificado por los reactivos usuales que sólo contienen anti-IgG y anti-C3b.

En estos casos, la citometría de flujo constituye una alternativa para arribar al diagnóstico.

Hemos comentado que para el manejo inicial de la AHAI hay dos datos de importancia para orientar un tratamiento apropiado: el tipo de Ac involucrado, y si la AHAI es primaria o secundaria. En nuestro trabajo predominó la AHAI por Ac calientes, en concordancia con lo que comunica la literatura (1,4,11), que estima una incidencia de hasta el 75% de los casos.

Observamos también un predominio de AHAI de causa secundaria (72%), y dentro de este grupo prevaleció como patología subyacente el LES, que se diagnosticó en siete pacientes. La mayor frecuencia de causas secundarias concuerda con lo descrito en la literatura (4).

Desde el punto de vista analítico, los altos títulos de FAN, y en particular la hipocomplementemia, así como los valores de VES elevadas, sugieren actividad de la enfermedad. Si bien por tratarse de un estudio retrospectivo no tenemos datos completos que nos permitan calcular el índice de actividad del LES en el momento del episodio de la AHAI, destacamos la escasa presencia de otras manifestaciones clínicas de actividad lúpica además de la hemólisis, en particular la escasa afectación cutáneo-mucosa y articular, lo cual dificulta el diagnóstico.

Observamos, además, que dentro de los pacientes con LES, dos ya tenían el antecedente de esta enfermedad antes del primer episodio de AHAI. En otros tres la AHAI fue el cuadro de presentación que llevó al diagnóstico de LES, y los dos restantes tenían antecedentes de AHAI interpretada como primaria, que en su evolución completó criterios

para llegar al diagnóstico final de secundaria a LES. Si bien el limitado número de pacientes de nuestra serie dificulta extrapolaciones, los porcentajes totales coinciden con lo que comunica la literatura actual (1). Cabe destacar que si bien debemos tener en cuenta que se trata de un estudio retrospectivo, y por lo tanto algunas de las manifestaciones clínicas podrían no haber sido registradas, llama la atención el escaso número de pacientes con LES y manifestaciones típicas cutáneo-articulares de la enfermedad, lo cual dificulta aún más el diagnóstico, y toma particular relevancia el alto índice de sospecha clínica.

La búsqueda de manifestaciones clínicas de enfermedad asociada a la AHAI en el momento de la presentación es fundamental, ya que en una proporción importante de los casos (7 de 18 pacientes), el diagnóstico de la enfermedad de base se realizó durante (4 casos) o después (3 casos) del primer episodio de AHAI. Además, queremos enfatizar que es indispensable el seguimiento regular, con vigilancia de las manifestaciones de LES, en pacientes que inicialmente reciben el diagnóstico de AHAI primaria. El desarrollo de manifestaciones clínicas de LES también se describe en la literatura. Beak y colaboradores realizaron un seguimiento de pacientes con AHAI, y hallaron que cinco de 31 pacientes tenían diagnóstico de LES en el momento del diagnóstico de la AHAI, y en el seguimiento en total 19 de 31 pacientes llegaron a este diagnóstico (1).

También cabe remarcar que pueden asociarse a infecciones; en nuestro caso se llegó al diagnóstico de sífilis terciaria con compromiso del sistema nervioso central meses después del primer episodio de AHAI. La evaluación clínica y analítica minuciosa de estos pacientes puede permitir un diagnóstico de enfermedades potencialmente tratables.

El tratamiento específico de las AHAI varía según el tipo de autoanticuerpo presente y el carácter idiopático o secundario de la enfermedad. También hay tratamientos de primera y segunda línea.

En cuanto a las AHAI por Ac calientes, según las recomendaciones actuales el tratamiento de primera línea son los corticoides. Se recomienda iniciar inmediatamente prednisona en dosis de 1 mg/kg/día, o como alternativa, metilprednisolona endovenosa. Esta dosis inicial es administrada hasta alcanzar valores de hematocritos mayores de 30% o de hemoglobina mayor de 10 mg/dl. Si este objetivo no es logrado durante tres semanas de tratamiento, debe considerarse implementar tratamiento de segunda línea, dado que no es esperable que ocurran mejorías en los valores de laboratorio con dosis mayores de corticoides (8,12,13). En nuestra serie, todos los pacientes realizaron tratamiento de primera línea con corticoides y, aunque todavía no hay criterios claros de respuesta al tratamiento, basándonos en los conceptos de respuesta a tratamiento que describimos al inicio, la mayoría presentó una respuesta parcial a los corticoides, con sólo dos pacientes que presentaron respuesta total. De los cuatro pacientes que se consideraron no respondedores, todos fallecieron, uno por hemólisis severa,

otro por AHAI refractaria, donde la progresión de la enfermedad no permitió instaurar tratamientos de segunda línea, y dos pacientes fallecieron por complicaciones infecciosas. La tasa de respuesta al tratamiento con corticoides, ya sea completa o parcial, es de aproximadamente el 80% en la mayoría de los estudios (8,12,13). Sin embargo, la mayoría de los pacientes requiere dosis de mantenimiento para sostener niveles de hemoglobina mayores a 9-10 g/dl. Aproximadamente 40-50% necesitan dosis de prednisona de 15 mg/día o menos (esta dosis es considerada como la dosis máxima tolerada para tratamientos a largo plazo), pero entre el 15% y el 20% necesita dosis más altas. En nuestra serie, las dosis al alta hospitalaria se encontraban en el rango de los 40-60 mg de prednisona diarios, y no se disponía del seguimiento posterior del grupo de pacientes. Siempre están indicados suplementos de vitamina D y calcio, así como bifosfonatos para tratamiento crónico con corticoides. De igual manera, deben prevenirse las infecciones oportunistas y monitorear otros efectos adversos como la hiperglucemia y la hipertensión arterial.

No está claramente definido cuántos pacientes se mantienen en remisión después de la suspensión de los corticoides; se estima que esto ocurre en menos del 20% de los casos (8,12,13). Si un paciente es refractario al tratamiento de primera línea, es necesaria una reevaluación diagnóstica para detectar una enfermedad de base.

Se considera tratamiento de segunda línea a la esplenectomía y/o la administración de rituximab, o de citostáticos como la ciclofosfamida, entre otras opciones terapéuticas (4,8,13), y están indicadas en pacientes refractarios al tratamiento inicial con corticoides y aquellos que necesiten una dosis de mantenimiento mayor de 15 mg/día de prednisona. En nuestra serie, un paciente recibió tratamiento con rituximab, uno con ciclofosfamida y en un caso, vincristina (linfoproliferativo), la mayoría en las recidivas de la enfermedad. Un paciente presentó hemólisis severa y otro, AHAI refractaria. Esto se puede explicar por la severidad del cuadro clínico que presentaron, con un rápido deterioro de su estado general, y por la falta de disponibilidad inmediata en nuestro medio de medicaciones como el rituximab. Debemos recordar además que este estudio cuenta con pacientes que presentaron la enfermedad hace ya más de diez años, lo cual puede explicar en gran medida esta última observación.

En el caso de AHAI secundaria, el LES es la causa más habitual, tal como encontramos en nuestra serie. Se mantienen los corticoides como tratamiento de primera línea, con un alto índice de respuesta. Con dosis de corticoides de mantenimiento de entre 5 y 20 mg/día de prednisona (en algunos casos asociado a azatioprina o ciclofosfamida) el riesgo de recurrencia sería bajo. Los tratamientos de segunda línea son los mismos que en el caso de AHAI primarias, con menores índices de respuesta (8,12,13). En el caso de AHAI secundaria a procesos linfoproliferativos, hay diferencias sustanciales en las respuestas al tratamiento según el tipo de AHAI. En el

caso de LLC, los pacientes son gerontes con mayor incidencia de comorbilidades. También hay más incidencia de AHAI inducida por drogas, como en el caso de la fludarabina (que nosotros no hemos analizado en este estudio). El tratamiento recomendado son los corticoides. En caso de refractariedad, son efectivos los tratamientos de combinaciones más agresivas de rituximab, ciclofosfamida y dexametasona (8,12,13). Los pacientes con linfomas no Hodgkin presentan una respuesta pobre a los corticoides, por lo que se indican las quimioterapias asociadas a rituximab.

Las AHAI por Ac fríos suelen ser secundarias, principalmente, a enfermedades linfoproliferativas, pero también a procesos autoinmunes, infecciones y raramente son inducidas por drogas. Recordamos que en nuestro estudio no fueron incluidos los casos de AHAI inducidos por drogas. Este tipo de AHAI raramente se presenta en forma aguda, habitualmente es moderada y sólo se requiere tratamiento en la mitad de los pacientes, y la principal terapéutica recomendada es evitar la exposición al frío. Ni los corticoides ni la esplenectomía están recomendados. El rituximab ha sido el tratamiento más efectivo y evaluado (8,12,13). En caso de AHAI por crioprecipitinas secundarias a procesos linfoproliferativos, lo indicado es el tratamiento quimioterápico (8,12,13).

La AHAI por Ac calientes puede producirse luego de una amplia variedad de infecciones virales como virus de la hepatitis A, C, E y citomegalovirus, y el tratamiento es el mismo. La AHAI por Ac fríos es rara, típicamente asociada a la infección por micoplasma, que se resuelve espontáneamente, pero esto puede verse acelerado por el tratamiento antibiótico.

Luego de nuestra búsqueda bibliográfica, y señalando que esta es una enfermedad rara, observamos que el tratamiento de AHAI todavía no se basa en evidencia, sino esencialmente en la experiencia. No hay estudios aleatorizados y sólo unos pocos ensayos prospectivos. Sólo se cuenta con estudios retrospectivos, con pequeñas series de pacientes o reportes de casos individuales. Tampoco hay consenso sobre la definición de respuesta al tratamiento completa o parcial, remisión y refractariedad.

Limitaciones del estudio

Encontramos como limitación el reducido grupo de pacientes incluidos, lo que sólo permite realizar un análisis descriptivo. Asimismo, como en todo estudio retrospectivo, la recolección de datos fue dificultosa, ya que dependía de los datos obtenidos según el criterio del médico tratante. Debemos señalar que sólo se analizaron casos de pacientes internados con historias clínicas que aportaban los datos necesarios para el análisis, y se excluyó a los pacientes ambulatorios. De todos modos, creemos que se realizó un análisis que permite obtener conclusiones que puedan ser el primer paso para elaborar otros estudios en el futuro.

Conclusión

La AHAI es una enfermedad rara. La sintomatología suele estar plagada de síntomas inespecíficos como astenia, disnea y fiebre, que si no se acompañan de signos sugestivos como palidez severa o ictericia, pueden pasar inadvertidos, por lo cual es necesario tener un alto índice de sospecha.

Como se evidencia en este estudio, las AHAI de causa secundaria son las más habituales, y presentan patologías asociadas a enfermedades autoinmunes sistémicas como LES, procesos linfoproliferativos e infecciones. Nos pareció de gran importancia el hecho de que muchas AHAI inicialmente diagnosticadas como primarias, en su evolución, terminaron presentando criterios compatibles con LES, muchas veces sin las manifestaciones típicas cutáneo-mucosas y articulares. Esto impone el seguimiento regular, con vigilancia de manifestaciones clínicas y analíticas de LES en los pacientes que inicialmente reciben el diagnóstico de AHAI primaria.

Tanto en los procesos primarios como en los secundarios se presentaron complicaciones, mayormente asociadas al tratamiento inmunosupresor, pero todos los casos fatales ocurrieron en el grupo de AHAI secundarias, con una tasa de mortalidad del 39%, en consonancia con lo comunicado en otras series (1). Creemos que esta tendencia de peor pronóstico de las AHAI secundarias se relaciona con el riesgo agregado de la patología de base y no solamente con la

AHAI, como sugieren los altos títulos de FAN, la hipocomplementemia y una velocidad de eritrosedimentación (VES) elevada, que supone actividad lúpica en este grupo.

Las decisiones terapéuticas deben basarse en una evaluación diagnóstica cuidadosa. Observamos en nuestra serie una alta tasa de pacientes no respondedores y con respuesta parcial, y un escaso uso de tratamientos de segunda línea. Debido a la mayor disponibilidad actual de tratamientos como el rituximab, y la creciente evidencia de los efectos beneficiosos de este, se podría esperar un mayor uso en nuestro medio en el futuro.

El tratamiento de primera línea son los corticoides, con un adecuado índice de respuesta, pero la corticodependencia es un problema habitual. Consideramos que es urgente la necesidad de mejores datos sobre esta enfermedad, su seguimiento y tratamiento, aportados por estudios prospectivos y retrospectivos, y consensos sobre las definiciones de respuesta, que permitan elaborar un manejo de esta patología basado en la evidencia y no sólo en la experiencia.

Agradecimientos

A María Alejandra Ensinck (Servicio de Inmunohematología de la Universidad Nacional de Rosario) y Ariel Aresi (Servicio de Hemoterapia del Hospital Provincial del Centenario). [RAM](#)

Referencias bibliográficas

1. Seung-Woo B, Myung-Won L, Hae-Won R, et al. Clinical features and outcomes of autoimmune hemolytic anemia: a retrospective analysis of 32 cases. *Korean J Hematol* 2011;46:111-7
2. Sociedad Argentina de Hematología. Anemias. 2012
3. Dhaliwal G, Cornett PA, Tierney LM (h). Hemolytic anemia. *Am Fam Physician* 2004;69(11):2599-606
4. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica* 2014;99(10):1547-54
5. Segel GB, Lichtman MA. Direct antiglobulin ("Coombs") test-negative autoimmune hemolytic anemia: A review. *Blood Cell Molec Dis* 2013 [publicación electrónica: 5 de diciembre]
6. Berentsen S, Tjonnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Reviews* 2012;26:107-15
7. Barcellini W, Fattizzo B. Clinical applications of hemolytic markers in the differential diagnosis and management of hemolytic anemia. *Dis Markers* 2015;2015:635670
8. Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 2010;116(11):1831-8
9. Garratt G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. *Blood Reviews* 2010;24:143-50
10. Salama A. Treatment options for primary autoimmune hemolytic anemia: a short comprehensive review. *Transfusion Med Hemotherapy* 2015;42(5):294-301
11. Valdés ME. Caracterización de pacientes adultos con anemia hemolítica autoinmune atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología. *Rev Cubana Inmunol Hematol* 2009;25(3):45-55
12. Valdés ME. Tratamiento de las anemias hemolíticas autoinmunes. *Rev Cubana Inmunol Hematol* 2013;29(4)
13. Barcellini W. Immune hemolysis: Diagnosis and treatment recommendations. *Semin Hematol* 2015;52(4):304-12