

# Anemias hemolíticas autoinmunes

López Martín M

Centro de Salud Justicia. Madrid

La anemia es una patología frecuente en las consultas de Atención Primaria y es descubierta en muchas ocasiones por medio de un análisis de sangre solicitado por otros motivos. Entre las causas más frecuentes en este ámbito asistencial se encuentran la ferropenia, la inflamación crónica y los déficits de vitamina B12 y ácido fólico<sup>1,2,3</sup>.

Las anemias hemolíticas autoinmunes (AHA) son un conjunto de entidades patológicas caracterizadas por una disminución de la vida media de los hematíes por destrucción temprana de los mismos como consecuencia de la existencia de autoanticuerpos dirigidos contra elementos antigénicos de la membrana eritrocitaria. La hemólisis puede tener un predominio extravascular (bazo e hígado) o bien intravascular, dependiendo del grado de daño que sufren los hematíes por el autoanticuerpo involucrado<sup>4</sup>. Aunque menos frecuentes, son enfermedades que deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial de pacientes con anemias normocíticas o macrocíticas.

## CLASIFICACIÓN

Las AHA se pueden clasificar atendiendo a criterios etiológicos y patogénicos (*tabla 1*).

En la AHA por anticuerpos calientes, los autoanticuerpos muestran su máxima reactividad a 37°C y son predominantemente de clase IgG; los autoanticuerpos fríos, por el contrario, reaccionan de forma óptima a temperaturas inferiores y la mayoría son IgM. El anticuerpo implicado en la hemoglobinuria paroxística a *frigore* es de clase IgG; se une al eritrocito a bajas temperaturas pero causa la hemólisis a 37°C. Las características serológicas de las AHA están reflejadas en la *tabla 2*.

**Tabla 1. CLASIFICACIÓN DE LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOINMUNES**

### Según las características del anticuerpo implicado

- Por anticuerpos calientes
- Por anticuerpos fríos
- Mixta (anticuerpos calientes y fríos)

### Según la patología subyacente

- Idiopática
- Secundaria
  - síndromes linfoproliferativos
  - enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico...)
  - infecciones
  - neoplasias no linfoides (tumores de ovario...)
  - colitis ulcerosa
  - fármacos
  - hipogammaglobulinemia

Modificado de Mayayo Crespo M et al. En: *Medicine* 2001;8:2703-10

## ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE POR ANTICUERPOS CALIENTES

En esta AHA los hematíes recubiertos con autoanticuerpos y/o complemento son destruidos progresivamente por los macrófagos esplénicos (hemólisis extravascular). Es la AHA más frecuente y representa el 60% de los casos. Puede aparecer a cualquier edad, aunque predomina a partir de los 45 años. Los cuadros idiopáticos constituyen aproximadamente 50% del total<sup>4,5</sup>. Cuando la enfermedad aparece asociada a otros procesos, los más frecuentes son los síndromes linfoproliferativos (leucemia linfática crónica, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin y macroglobulinemia de Waldenström). También puede presentarse en asociación con enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, artritis reumatoide, colitis ulcerosa), neoplasias no linfoides (tumores ováricos, sarcoma

de Kaposi, carcinomas), infecciones virales de la infancia y en situaciones de inmunodeficiencia (hipogammaglobulinemia, infección por VIH)<sup>6</sup>. La enfermedad también está descrita con el uso de algunos fármacos, como alfametildopa, L-dopa, diclofenaco, ibuprofeno y procainamida, entre otros<sup>7,8</sup>. Por último, se ha descrito en asociación con aloinmunización tras transfusión de sangre y en el contexto de trasplantes de médula ósea y de órganos sólidos<sup>9,10,11,12</sup>.

Sus manifestaciones clínicas son muy variables. Oscilan entre cuadros poco sintomáticos hasta otros que cursan con anemia grave de instauración en el transcurso de pocos días, con aparición de fiebre, palidez, ictericia, hepatoesplenomegalia e insuficiencia cardíaca, y con evolución potencialmente fatal si no es tratada. Lo más frecuente, sin embargo, es que la sintomatología clínica se instaure progresivamente a lo largo de meses y se manifieste como un síndrome anémico al que se puede asociar ictericia. En estos casos la enfermedad sigue un curso crónico con mejorías y recaídas<sup>13,14</sup>. En los cuadros secundarios se añade la sintomatología clínica propia de la enfermedad subyacente. En este sentido, la presencia de adenopatías y hepatoesplenomegalia puede sugerir la existencia de un síndrome linfoproliferativo asociado<sup>7</sup>.

El hemograma muestra una anemia normocítica o macrocítica de intensidad variable dependiendo del grado de hemólisis y la capacidad compensatoria de la médula ósea. En los casos más graves se han descrito cifras de hematocrito por debajo del 10%<sup>13</sup>. En algunos casos la AHAI se acompaña de trombocitopenia de origen inmune y constituye el síndrome de Evans.

La cifra de reticulocitos circulantes suele estar elevada

como expresión de una médula ósea hiperregenerativa. Este aumento de hematíes jóvenes (de mayor tamaño) en sangre periférica es el que explica el carácter macrocítico que puede tener la anemia en estos pacientes.

El estudio del frotis de sangre periférica es un procedimiento diagnóstico fácil de realizar y con frecuencia aporta información de interés en el diagnóstico de las enfermedades hematológicas en general y de las anemias en particular. En éstas se deben valorar las alteraciones en el tamaño, forma y coloración de los hematíes así como la posible existencia de inclusiones eritrocitarias. En las AHAI los datos más significativos, aunque no patognomónicos, son la policromasia (hematíes con una coloración grisácea característica que corresponden en su mayor parte a reticulocitos) y la presencia de esferocitos (hematíes de forma redondeada, de pequeño tamaño e intensamente coloreados)<sup>15</sup>.

Las alteraciones bioquímicas sugestivas de hemólisis incluyen la hiperbilirrubinemia (por aumento de la bilirrubina no conjugada), el aumento de LDH y el descenso de la haptoglobina sérica. En las AHAI con componente intravascular también se puede constatar la presencia de hemoglobinemia, hemoglobinuria y hemosiderinuria (células tubulares descamadas con gránulos de hierro)<sup>5</sup>.

El origen inmune de una anemia hemolítica se pone de manifiesto mediante la demostración de anticuerpos y/o complemento en la membrana de los hematíes mediante el test de Coombs directo. En esta prueba se ponen en contacto los eritrocitos del paciente con suero antiglobulina humana y/o anticomplemento y en caso de resultado positivo se produce la aglutinación de los mismos. El reactivo empleado puede ser poliespecífico o bien monoespecífico anti-IgG, anti-IgA, anti-IgM o

**Tabla 2. CARACTERÍSTICAS SEROLÓGICAS DE LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOINMUNES**

	Tipo de Ig	Test de Coombs directo	Eluido eritrocitario	Especificidad
<b>AHAI por anticuerpos calientes</b>	IgG	IgG y/o C3	IgG	Panreactividad
<b>AHAI por anticuerpos fríos</b>	IgM	C3	Negativo	I/i
<b>Hemoglobinuria paroxística a frigore</b>	IgG	C3	Negativo	P

Ig: inmunoglobulina; AHAI: anemia hemolítica autoinmune  
Modificado de Gehrs BC et al. en: Am J Hematol 2002;69:258-71

anti-C3d<sup>5,7</sup>. En la AHAI por anticuerpos calientes la prueba de Coombs directa suele demostrar en la superficie eritrocitaria la existencia de IgG con o sin C3. Es más rara la presencia exclusiva de complemento<sup>16</sup>. La implicación de IgA o IgM es infrecuente. Es necesario tener en cuenta que a veces el test de Coombs directo puede ser positivo sin que exista hemólisis, como se puede documentar en 0,01-0,1% de los donantes de sangre; por el contrario, existen casos de AHAI en los que la prueba de Coombs directa es negativa debido a la existencia de IgG en la membrana del hematíe en cantidades insuficientes para ser detectadas por el test<sup>5</sup>.

En alrededor de 80% de los pacientes el autoanticuerpo también se puede detectar en suero mediante el test de Coombs indirecto<sup>17</sup>. Característicamente el autoanticuerpo presente en el suero o extraído de la superficie del hematíe para su estudio (eluido) es una panaglutinina; es decir, cuando se enfrenta a un panel de hematíes con composición antigénica conocida es capaz de reaccionar con todos ellos. También existen casos en los que, por el contrario, el autoanticuerpo presenta una especificidad antigénica determinada. El anticuerpo tiene, por definición, su máxima reactividad a 37°C y suele ser de naturaleza policlonal<sup>6</sup>. Menos frecuentemente pueden coexistir autoanticuerpos calientes y fríos como responsables del cuadro hemolítico (AHAI mixta). Por último, también existen casos descritos en los que concurren en el mismo paciente aglutininas inespecíficas calientes y frías junto con un autoanticuerpo con una especificidad antigénica determinada<sup>18</sup>.

El estudio del aspirado de médula ósea muestra una hiperplasia eritroide que puede ser también útil en la evaluación de un posible síndrome linfoproliferativo asociado.

El tratamiento de la enfermedad subyacente, si existe, y el uso de corticoides constituyen los pilares de la terapia inicial de la AHAI por anticuerpos calientes. Se puede comenzar con prednisona por vía oral a una dosis diaria de 1-1,5 mg/Kg. Una vez el proceso hemolítico es controlado se reduce progresivamente la dosis del corticoide a lo largo de varios meses hasta

su retirada completa si el paciente se mantiene en remisión; no obstante, las recaídas son frecuentes<sup>5</sup>. Es recomendable en todos los casos administrar suplementos de ácido fólico<sup>6</sup>.

Los enfermos que no responden al tratamiento esteroideo o que requieren una dosis de mantenimiento elevada para controlar la hemólisis son subsidiarios de ser sometidos a esplenectomía si el riesgo quirúrgico es aceptable. La proporción de respuestas supera el 60%, aunque son frecuentes las recaídas tardías<sup>4</sup>. Los pacientes candidatos a ser esplenectomizados deben ser vacunados frente al neumococo y el meningococo por el alto riesgo de infección por bacterias encapsuladas que presentan.

El tratamiento inmunosupresor se reserva para los casos refractarios al tratamiento con corticoides y/o esplenectomía. Los inmunosupresores más utilizados han sido la ciclofosfamida y la azatioprina por vía oral, con mantenimiento del tratamiento durante varios meses y posterior reducción progresiva del mismo una vez obtenida la respuesta<sup>4</sup>. La ciclofosfamida también se ha empleado por vía intravenosa a altas dosis durante varios días<sup>19</sup>. Los efectos secundarios a tener en cuenta con el uso de estos fármacos incluyen la mielosupresión, la aparición de neoplasias secundarias y, en el caso de la ciclofosfamida, la cistitis hemorrágica. La ciclosporina también ha sido utilizada en la AHAI resistente a esteroides<sup>5</sup>. Otras modalidades de tratamiento a las que se ha recurrido en casos refractarios incluyen la infusión de concentrado de plaquetas cargadas con vincristina<sup>20</sup>, el uso de inmunoglobulina intravenosa, el danazol y la plasmaféresis. Esta última puede ser de utilidad transitoria en los casos de hemólisis fulminante mientras surte efecto el tratamiento de base<sup>6</sup>. Recientemente, el rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 empleado en el tratamiento de neoplasias linfoides B, ha demostrado ser eficaz en casos de AHAI resistentes a otros tratamientos<sup>21,22,23</sup>. Por último, en los casos refractarios más graves en los que la evolución de la enfermedad suponga un riesgo vital, se ha usado el trasplante alogénico de médula ósea, aunque se ha encontrado toxicidad considerable<sup>24</sup>.

La transfusión de concentrados de hematíes se reserva para los casos que cursan con anemia grave que comprometa la vida del paciente. La presencia de la panaglutinina en plasma dificulta la interpretación de las pruebas pretransfusionales que se realizan en el banco de sangre; el mayor peligro es pasar por alto la coexistencia de un aloanticuerpo en pacientes con transfusiones o embarazos previos. Si es necesaria la transfusión, se deben emplear las unidades menos incompatibles y realizar la infusión de forma lenta y con estrecha vigilancia<sup>6</sup>.

Entre las complicaciones descritas en la evolución de la enfermedad se encuentran los fenómenos tromboembólicos y el futuro desarrollo de síndromes linfoproliferativos<sup>25</sup>. El pronóstico de las formas secundarias está estrechamente relacionado con el de la enfermedad a la que se asocia. En niños con frecuencia se relaciona con infecciones agudas y suele tener un curso autolimitado y con buena respuesta al tratamiento esteroideo<sup>13</sup>.

## ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE POR ANTICUERPOS FRÍOS

En la AHAI por anticuerpos fríos la reactividad del autoanticuerpo es máxima a temperaturas inferiores a 37°C. Típicamente son IgM. Estas crioaglutininas se encuentran con frecuencia en el suero de sujetos sanos a títulos bajos y sin trascendencia clínica. Sólo cuando se producen en grandes cantidades o muestran una elevada amplitud térmica (máxima temperatura a la que pueden reaccionar) son capaces de producir enfermedad hemolítica. En estas situaciones los anticuerpos fríos se unen a los hematíes en las zonas corporales periféricas y activan la cascada del complemento. En función del grado de activación de dicha cascada se producirá la lisis directa del hematíe (hemólisis intravascular) o, más frecuentemente, la destrucción hepática y en menor medida esplénica de los mismos (hemólisis extravascular). Si la amplitud térmica de la crioaglutinina es lo suficientemente grande se puede producir incluso la aglutinación eritrocitaria en zonas acras y dificultar la circulación en los pequeños vasos<sup>26</sup>.

La AHAI por anticuerpos fríos es menos frecuente que la producida por anticuerpos calientes y representa 10-20% de las AHAI; predomina en el sexo femenino y en mayores de 50-60 años<sup>5,26</sup>. Se puede presentar de forma aislada (idiopática) o asociada a infecciones (particularmente mononucleosis infecciosa e infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*) y síndromes linfoproliferativos. También está descrita en el contexto de infección por VIH, a veces en asociación con anticuerpos calientes (AHAI mixta)<sup>6,27</sup>. En los cuadros secundarios a infecciones la crioaglutinina es policlonal, mientras que la relacionada con la forma idiopática y los casos asociados a síndromes linfoproliferativos es característicamente monoclonal<sup>6,28</sup>.

La AHAI por anticuerpos fríos secundaria a infecciones aparece más frecuentemente en niños y adultos jóvenes en forma de un síndrome hemolítico autolimitado, aunque en algunas ocasiones con intensidad suficiente como para requerir soporte transfusional. Los cuadros primarios y los secundarios a procesos linfoproliferativos muestran un curso crónico caracterizado por un síndrome anémico moderado con ictericia y esplenomegalia sobre el que se pueden presentar exacerbaciones en relación con exposición al frío y que puede cursar con hemólisis aguda con aparición de hemoglobinuria. También puede aparecer acrocianosis y otras manifestaciones de isquemia distal por aglutinación de los hematíes en los pequeños vasos de zonas acras<sup>29</sup>.

El laboratorio muestra los datos característicos de todos los síndromes hemolíticos (anemia, reticulocitosis, hiperbilirrubinemia, aumento de LDH...). En el frotis de sangre periférica se pueden observar fenómenos de aglutinación de los hematíes (además de policromatofilia y la posible presencia de esferocitos). Esta aglutinación eritrocitaria es la que determina que en los recuentos realizados con contadores hematológicos se puedan obtener a veces cifras falsamente disminuidas de glóbulos rojos así como un VCM falsamente elevado.

La prueba de Coombs directa es positiva cuando se utiliza suero anticomplemento y característicamente negativa cuando se emplean sueros antiglobulina monoespecíficos (el autoanticuerpo IgM implicado se disocia fácilmente del hematíe).

El estudio del suero de estos pacientes revela la presencia de un autoanticuerpo antieritrocitario que tiene su máxima reactividad a temperaturas inferiores a 37°C y muestra titulaciones altas y/o con gran amplitud térmica, a diferencia de las crioaglutininas sin significado patológico que están presentes en gran parte de sujetos sanos, que se presentan con títulos bajos y reducida amplitud térmica<sup>6</sup>. Los anticuerpos fríos van dirigidos generalmente contra los antígenos eritrocitarios I/i, aunque en raras ocasiones pueden mostrar otras especificidades. Las crioaglutininas con especificidad anti-I están presentes en la AHAI idiopática por anticuerpos fríos y en la secundaria a síndromes linfoproliferativos e infecciones por mycoplasma, mientras que la especificidad anti-i aparece típicamente en los cuadros secundarios a mononucleosis infecciosa y a algunos linfomas<sup>4,26</sup>.

El estudio de la médula ósea en la AHAI primaria por anticuerpos fríos muestra signos morfológicos de linfoma hasta en el 76% de los casos<sup>30</sup>.

Los cuadros de AHAI por anticuerpos fríos que cursan con anemia moderada de forma estable pueden requerir como único tratamiento evitar la exposición al frío.

Si el cuadro hemolítico es más acusado puede ser necesario recurrir al uso de fármacos inmunosupresores, como el clorambucil, la ciclofosfamida o los análogos de las purinas. El rituximab también se ha empleado con éxito y parece ser más eficaz que los tratamientos anteriores<sup>28,29,31</sup>. La plasmaféresis puede ser útil transitoriamente en casos de hemólisis grave. Los corticoides y la esplenectomía, por el contrario, no suelen ser eficaces.

La transfusión de concentrados de hematíes plantea problemas técnicos en la determinación del grupo sanguíneo y en la detección de posibles aloanticuerpos; debe reservarse para situaciones graves y se aconseja transfundir la menor cantidad posible, de forma lenta y calentando la sangre a 37°C<sup>28,29</sup>.

## HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA A FRIGORE

La hemoglobinuria paroxística a *frigore* es la menos frecuente de las AHAI. Se caracteriza por episodios

agudos de hemólisis intravascular tras exposición al frío desencadenados por una hemolisina típica (hemolisina de Donath-Landsteiner). Este anticuerpo se une al hematíe fijando los primeros componentes del complemento en la circulación periférica en situaciones de bajas temperaturas. Cuando los hematíes vuelven a la circulación central (37°C) el anticuerpo se disocia de los mismos, se completa la cascada del complemento y se produce una hemólisis intravascular<sup>26</sup>. Son autoanticuerpos IgG policlonales y generalmente dirigidos contra el antígeno P eritrocitario<sup>28</sup>.

Se distingue una forma idiopática y otra secundaria a sífilis (congénita, secundaria o terciaria) e infecciones del tracto respiratorio en niños. Estas últimas son las más frecuentes en la actualidad<sup>6,32</sup>.

La sintomatología clínica viene marcada por la aparición aguda de escalofríos, fiebre, dolor lumbar y abdominal y emisión de orinas oscuras tras una exposición al frío. En los casos secundarios a infecciones en la infancia el cuadro es autolimitado, aunque puede ser de gran intensidad e incluso fatal. En la forma idiopática y secundaria a sífilis las crisis se repiten, con ausencia de síntomas habitualmente en los periodos intercrisis.

Entre los datos analíticos presentes en los síndromes hemolíticos en general cabe resaltar en esta entidad la presencia de hemoglobinuria y hemoglobinemia como expresión de hemólisis intravascular.

El test de Coombs directo durante las crisis es positivo con anti-C3, pero generalmente negativo con anti-IgG. La existencia de la hemolisina bifásica en el suero de los pacientes se puede poner de manifiesto *in vitro* mediante el test de Donath-Landsteiner<sup>28,32</sup>.

La enfermedad secundaria a sífilis responde al tratamiento de la infección. El tratamiento en la mayoría de los casos, sin embargo, es de soporte: hay que evitar la exposición al frío y puede ser necesaria la transfusión en caso de anemia intensa. El uso de corticoides es controvertido. En adultos también se ha empleado la ciclofosfamida. La plasmaféresis en casos graves puede ser eficaz. La esplenectomía, por el contrario, no es útil<sup>28,29</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brill JR, Baumgardner DJ. Normocytic anemia. *Am Fam Physician* 2000;62:2255-64.
2. Farrús Palou M, Pérez Ocaña A, Mayer Pujadas MA, Piquer Gibert M, Mundet Tudurí X, Iglesias Rodal M. Anemias en atención primaria: etiología y características morfológicas. *Aten Primaria* 2000;25:230-5.
3. Little DR. Ambulatory management of common forms of anemia. *Am Fam Physician* 1999;59:1598-604.
4. Mayayo Crespo M, Pérez Rus G, Gómez Pineda A, Pintado Cros T. Anemias hemolíticas de patogenia inmunológica. Mecanismos etiopatogénicos. Clasificación, clínica y diagnóstico. Manejo terapéutico. *Medicine* 2001;8(51):2703-10.
5. Torres Gómez A, Sánchez García J, Serrano López J, García Castellano JM. Anemias hemolíticas extracorporales. *Medicine* 2004;9(20):1269-76.
6. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 2002;69:258-71.
7. Dhaliwal G, Cornett PA, Tierney LM. Hemolytic anemia. *Am Fam Physician* 2004;69:2599-606.
8. Packman CH, Leddy JP. Drug-related immune hemolytic anemia. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ (Eds). *Williams Hematology*. 5th ed. International Edition. McGraw-Hill 1995:691-7.
9. Hoffman PC. Immune hemolytic anemia-selected topics. *Hematology* 2006:13-8.
10. Kako S, Kanda Y, Oshima K, Nishimoto N, Sato H, Watanabe T et al. Late onset of autoimmune hemolytic anemia and pure red cell aplasia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using in vivo alemtuzumab. *Am J Hematol* 2008;83:247-9.
11. Schäppi MG, Ozsahin H, Peyrard T, Gumy-Pause F, Posfay-Barbe KM, Chardot C et al. Severe autoimmune hemolytic anemia in a liver transplanted child. *Pediatr Transplantation* 2008;12:809-12.
12. Elimelakh M, Dayton V, Park KS, Gruessner AC, Sutherland D, Howe RB et al. Red cell aplasia and autoimmune hemolytic anemia following immunosuppression with alemtuzumab, mycophenolate, and daclizumab in pancreas transplant recipients. *Haematologica* 2007;92:1029-36.
13. Packman CH, Leddy JP. Acquired hemolytic anemia due to warm-reacting autoantibodies. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ (Eds). *Williams Hematology*. 5th ed. International Edition. McGraw-Hill 1995:677-85.
14. Rosse W, Bunn HF. Hemolytic anemias and acute blood loss. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al (Eds). *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. International Edition. McGraw-Hill 1998:659-71.
15. Woessner S, Lafuente R, Florensa L. La citología óptica en el diagnóstico hematológico. 3ª ed. Barcelona: Ediciones Medici 1991:65-78.
16. Shvidel L, Shtalrid M, Duek A, Haran M, Berrebi A, Sigler E. Direct antiglobulin test reactive with complement only in warm type autoimmune hemolytic anemia. *Int J Lab Hematol* 2008;30:494-8.
17. Schwartz RS, Berkman EM, Silberstein LE. The autoimmune hemolytic anemias. En: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ (Eds). *Hematology: basic principles and practice*. New York: Churchill Livingstone 1991:422-41.
18. Wondergem MJ, Overbeeke M, Som N, Chamuleau ME, Jonkhoff AR, Zweegman S. Mixed autoimmune haemolysis in a SLE patient due to aspecific and anti-IkA autoantibodies; case report and review of the literature. *Haematologica* 2006; 91:(3)e39-e41.
19. Moyo VM, Smith D, Brodsky I, Crilly P, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2002;100:704-6.
20. Shvidel L, Sigler E, Shtalrid M, Berrebi A. Vincristine-loaded platelet infusion for treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia and chronic immune thrombocytopenia: rethinking old cures. *Am J Hematol* 2006;81:423-5.
21. Narat S, Gandla J, Hoffbrand AV, Hughes RG, Mehta AB. Rituximab in the treatment of refractory autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica* 2005;90:1273-4.
22. Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, Perrotta S, Amendola G, Rosito P, et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood* 2003;101:3857-61.
23. D'Arena G, Califano C, Annunziata M, Tartarone A, Capalbo S, Villani O, et al. Rituximab for warm-type idiopathic autoimmune hemolytic anemia: a retrospective study of 11 adult patients. *Eur J Haematol* 2007;79:53-8.
24. Oyama Y, Papadopoulos EB, Miranda M, Traynor AE, Burt RK. Allogeneic stem cell transplantation for Evans syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:903-5.
25. Sallah S, Wan JY, Hanrahan LR. Future development of lymphoproliferative disorders in patients with autoimmune hemolytic anemia. *Clin Cancer Res* 2001;7:791-4.
26. Packman CH, Leddy JP. Cryopathic hemolytic syndromes. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ (Eds). *Williams Hematology*. 5th ed. International Edition. McGraw-Hill 1995:685-91.
27. Koduri PR, Singa P, Nikolinakos P. Autoimmune hemolytic anemia in patients infected with human immunodeficiency virus-1. *Am J Hematol* 2002;70:174-6.
28. Gertz MA. Cold hemolytic syndrome. *Hematology* 2006:19-23.
29. Rodrigo Álvarez E, Morado Arias M, Viejo Llorente A, Hernández Navarro F. Anemias hemolíticas adquiridas. *Medicine* 2008;10:1334-43.
30. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, Beiske K, Hjørth-Hansen H, Ghanima W, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica* 2006;91:460-6.
31. Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjørth-Hansen H, Langholm R, Knutsen H, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood* 2004;103:2925-8.
32. Rosse W, Hillmen P, Schreiber A. Immune-mediated hemolytic anemia. *Hematology* 2004:48-62.