

## ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE POR ANTICUERPOS CALIENTES: REPORTE DE CASO

### AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA BY WARM ANTIBODIES: A CASE REPORT

**Vileyis Barrios, José Miguel Cortés, Kayra McLean**

*Estudiantes de XII Semestre de la Carrera de Doctor en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Panamá.*

**Asesor: Dra. Francis Guerra**

*Especialista en Medicina Interna, Residente de Hematología del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid*

#### RESUMEN

La anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes se caracteriza por la presencia de anticuerpos capaces de actuar contra los eritrocitos del propio paciente. Los anticuerpos más frecuentemente observados son de tipo IgG, los cuales interactúan mejor con los eritrocitos a temperatura de 37° C.

Se presenta el caso de una paciente de 54 años, quien desde cinco meses previos a la historia cursó con debilidad generalizada, disnea de moderado esfuerzo e ictericia generalizada. Los laboratorios mostraron: hemoglobina, 3,5 g/dL; bilirrubina directa 0,88 mg/dL; bilirrubina indirecta, 2,6 mg/dL; bilirrubina total, 3,5 mg/dL; lactato deshidrogenasa, 1016 UI/L, y Coombs directo positivo en IgG. En base a los hallazgos se concluyó el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes.

**Palabras Claves:** anemia hemolítica, anticuerpos.

#### ABSTRACT

*Autoimmune hemolytic anemia by warm antibodies is characterized by the presence of antibodies capable of acting against red blood cells. The most frequently observed type of antibody is IgG, which interacts better with red blood cells at a temperature of 37°C.*

*This is the case of a 54 year-old female patient who for five months had been experiencing generalized weakness, exertional dyspnea, and generalized jaundice. Laboratory studies included: haemoglobin, 3.5 g/dL; direct bilirubin, 0.88 mg/dL; indirect bilirubin, 2.6 mg/dL; total serum bilirubin, 3.5 mg/dL; lactate dehydrogenase, 1016 U/L; positive direct Coombs test, positive IgG antibodies. With these findings in mind, autoimmune hemolytic anemia by warm antibodies was diagnosed.*

**Keywords:** hemolytic anemia, antibody.

La anemia hemolítica autoinmune (AHA) por anticuerpos calientes está relacionada con un daño en el mecanismo de tolerancia inmunitaria hacia los antígenos de los glóbulos rojos. La base de esta falla se desconoce, en la cual existe un defecto en la autorregulación llevada a cabo por los linfocitos T supresores, encargados de inhibir la actividad productora de anticuerpos de los linfocitos B. Cuando se pierde este mecanismo autorregulador, se producen anticuerpos que en cantidades suficientes desencadenan la destrucción de los hematíes. Esto conlleva a las manifestaciones clínicas propias de la anemia hemolítica.<sup>1</sup>

La incidencia de AHA varía entre 0,4 a 2,0 casos por 100,000 habitantes en Estados Unidos.<sup>2</sup> Su etiología es diversa, comprendiendo desde estados fisiológicos hasta idiosincrásicos. La AHA puede ser por anticuerpos fríos, calientes o inducida por fármacos. La AHA por anticuerpos calientes es la variante más común, correspondiendo al 70 % de los casos.<sup>2</sup> Recibe su denominación porque

los anticuerpos que causan la hemólisis actúan a temperatura corporal, 37° C.<sup>3</sup> Ésta puede ocurrir en cualquier grupo de edad, pero predomina en las mujeres en una proporción de 2:1. No existe predilección por razas. Se han reportado más de un caso en una misma familia. Los tipos de HLA asociados con mayor frecuencia son A1, B7 y B8.<sup>2-4</sup>

A continuación se presenta un caso de una paciente con diagnóstico de AHA por anticuerpos calientes.

#### CASO CLÍNICO

##### Enfermedad actual

Paciente femenina de 54 años de edad, procedente del distrito de San Miguelito, quien ingresa al Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid por presentar cuadro clínico de cinco meses de evolución caracterizado por debilidad generalizada, palidez progresiva, astenia, adinamia, disnea de moderados esfuerzos e ictericia



inicialmente escleral y luego generalizada, días previos a valoración médica ambulatoria y por lo cual es referida a esta institución.

### Historia Anterior

En sus antecedentes personales refiere hipertensión arterial y nefropatía hipertensiva, ambas diagnosticadas hace 12 años. Refiere histerectomía abdominal hace 24 años, atropello de auto hace 37 años sin secuelas. Niega transfusiones, alergias, tabaquismo, etilismo o uso de drogas.

Sus medicamentos habituales son atenolol, 50 mg vo qd y diazepam, 5 mg vo HS.

La paciente tiene más de 20 años de ser maestra de parvulario. Padre cardiópata, murió a los 89 años de edad; madre con hipertensión arterial, actualmente viva; hermana con hipertensión arterial y osteoporosis.

### Revisión por aparatos y sistemas

**General:** paciente refiere presentar debilidad generalizada, astenia y adinamia hace cinco meses, que ha ido en incremento.

**Ojos:** presbicia desde hace nueve años, por la cual utiliza anteojos para compensar el defecto; conjuntivas ictericas desde hace cinco días.

**Cardiopulmonar:** disnea de moderado esfuerzo desde hace cinco meses. Niega hemoptisis, tos, expectoración.

**Hematopoyético y Linfático:** niega adenopatías o masas.

**Neurológico:** episodios de nerviosismo y ansiedad durante hospitalización.

**Piel:** tinte icterico desde hace cinco días.

El resto no contribuyó al caso.

### EXAMEN FÍSICO

Signos vitales en rangos normales, PA: 110/70 mm Hg, FC: 80 cpm, FR: 16 cpm, T: 37° C. Peso: 161 lb. Talla: 1,48 m

• **Estado general:** paciente conciente, orientada en las tres esferas, cooperadora, cuya edad aparente concordaba con la edad cronológica.

- **Cabeza:** normocéfala, sin depresiones en cráneo, ni deformidades, alopecia o cicatrices.
- **Ojos:** pupilas isométricas normorreativas a la luz. Escleras con ligero tinte icterico, sin hemorragia. Fondo de ojo sin hallazgos patológicos.
- **Oídos:** conducto auditivo externo permeable, sin secreciones evidentes.
- **Nariz:** fosas nasales permeables, tabique central. No se observó rinorrea o rinorragia.
- **Boca:** mucosa oral hidratada, pálida. No se observaron úlceras, lesiones en paladar o en mucosa.
- **Cuello:** cilíndrico, simétrico sin limitación al movimiento, ni adenopatías. Sin ingurgitación yugular a más de 45 grados de angulación.
- **Tórax:** simétrico, sin tiraje intercostal.
- **Pulmones:** con buena entrada y salida de aire, sin ruidos agregados.
- **Corazón:** ruidos cardíacos rítmicos, soplo III/VI sistólico auscultable en todos los focos cardíacos.
- **Abdomen:** Globoso a expensas de panículo adiposo, se observó cicatriz quirúrgica de 10 cm de fosa iliaca derecha a fosa iliaca izquierda. Ruidos hidroaéreos presentes, normales en los cuatro cuadrantes. Blando, depresible sin rebote ni defensa.
- **Músculo-esquelético:** extremidades simétricas sin edema ni cianosis.
- **Neurológico:** Glasgow 15/15. Pares craneales con función conservada. Pruebas cerebelosas sin alteraciones. Tono muscular normal. Fuerza muscular normal: extremidades superiores e inferiores 5/5. Sensibilidad superficial y profunda conservada. Reflejos bicipitales, tricipitales, patelares y aquilianos 2/4. No presentaba Babinski, clonus, ni Hoffman.
- **Piel:** tinte icterico generalizado.

### PRUEBAS DE LABORATORIO Y GABINETE

**Pruebas de laboratorio:** ver tabla N° 1 y N° 2.

**Coombs directo:** positivo IgG 2+, positivo subespecífico 3+. Prueba confirmatoria.

**C3b, C3d:** No había reactivos.

**Electroforesis de proteínas en suero:** ver tablas N° 3.



Tabla N° 1: Biometría hemática completa

|                             | 8vo DIH                                   | 17mo DIH                               |
|-----------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|
| Hb                          | 3,5 g/dL                                  | 7,0 g/dL                               |
| Hcto                        | 10,8 %                                    | 22,3 %                                 |
| VCM                         | 113,4 fl                                  | 108,3 fl                               |
| HCM                         | 36,8 pg/cel                               | 34 pg/cel                              |
| CHCM                        | 32,4 g/dL                                 | 31,4 g/dL                              |
| ADE                         | 24,7                                      | 24,9                                   |
| Reticulocitos               | --                                        | 20, 62 %                               |
| PLQ                         | 192 x 10 <sup>3</sup> /uL                 | 237 x 10 <sup>3</sup> /uL              |
| Leucocitos                  | 3,5 x 10 <sup>3</sup> mm <sup>3</sup>     | 6,66 x 10 <sup>3</sup> mm <sup>3</sup> |
| Neutrófilos                 | 64 %                                      | 64,3 %                                 |
| Linfocitos                  | 26 %                                      | 28,2 %                                 |
| Monocitos                   | -                                         | 4,7 %                                  |
| Eosinófilos                 | 0,7 %                                     | 2,3 %                                  |
| Basófilos                   |                                           | 0,5 %                                  |
| 4to DIH                     |                                           |                                        |
| Frotis de sangre periférica | Normoblastos, neutrófilos polisegmentados |                                        |

Fuente: expediente clínico de la paciente, Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid.

Hb: hemoglobina, Hcto: hematocrito, VCM: volumen corpuscular medio eritrocitario, HCM: hemoglobina corpuscular media, CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media, ADE: índice de sedimentación, PLQ: plaquetas. DIH: día intrahospitalario.

Tabla N° 2: Química sanguínea

|                   | 8vo DIH | Unidades |
|-------------------|---------|----------|
| Glucosa           | 126     | mg/dL    |
| Creatinina        | 0,9     | mg/dL    |
| BUN               | 16,9    | mg/dL    |
| Sodio             | 140     | meq/L    |
| Potasio           | 4,4     | meq/L    |
| Cloruro           | 102     | mEq/L    |
| Calcio            | 8,6     | mg/dL    |
| Fósforo           | 3,7     | mg/dL    |
| Magnesio          | 2,2     | mg/dL    |
| Ácido úrico       | 8,3     | mg/dL    |
| BB Totales        | 3,4     | mg/dL    |
| BB indirecta      | 2,5     | mg/dL    |
| BB directa        | 0,88    | mg/dL    |
| LDH               | 1063    | UI/L     |
| Proteínas totales | --      | mg/dL    |
| Albumina          | --      | mg/dL    |
| Globulina         | --      | mg/dL    |
| AST               | 26      | UI/L     |
| ALT               | 20      | UI/L     |

Fuente: expediente clínico de la paciente, Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid.

BUN: nitrógeno de urea; BB totales: bilirrubina total; BB indirecta: bilirrubina indirecta; BB directa: bilirrubina directa; LDH: lactato deshidrogenasa; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa. DIH: día intrahospitalario.

Tabla N° 3: Electroforesis de proteínas en suero

| Proteína | Unidades | Valor | Referencia | g/dL           | Ref. concentración |
|----------|----------|-------|------------|----------------|--------------------|
| Alb      | g/dL     | 58,2  | 52 - 65    | 4,7            | 3,20 - 5,60        |
| α1       | g/dL     | 4,9   | 2,5 - 5    | 0,34           | 0,10 - 0,40        |
| α2       | g/dL     | 7,1   | 7 - 13     | 0,50           | 0,40 - 1,20        |
| β        | g/dL     | 10,1  | 8 - 14     | 0,71           | 0,50 - 1,10        |
| Á        | g/dL     | 19,7  | 2 - 22     | 1,38           | 0,50 - 1,60        |
| A/g      | g/dL     | 1,39  |            | Prot. total: 7 |                    |

Fuente: expediente clínico de la paciente, Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid.

Alb: Albúmina; α1: alfa1 globulina; α2: alfa 2 globulina; β: beta globulina; Á: gamaglobulinas A/g: Relación albumina/gamaglobulinas.

**Química en orina 18vo día intrahospitalario:** proteínas totales en orina: 33 mg/dL, proteína en orina en 24 horas: 726 mg/24h, volumen de orina en 24 horas: 2200 cc.

**Biopsia de médula ósea:** hiperplasia eritroide severa; predominio de células rojas microcíticas 66 %; el pequeño porcentaje de componente mieloide se aprecia con morfología normal, predominio de elementos maduros.

#### Sonograma hepatoesplénico:

Esplenomegalia: 14,4 cm de diámetro mayor, ligeramente por encima del valor de referencia utilizado;

múltiples cálculos vesiculares, coleditiasis, aumento de ecogenicidad homogénea; hígado graso.

#### Tomografía computada de abdomen:

Hallazgo patológico de esplenomegalia. No hay signos de colecciones, masas ni adenopatías en el resto de las estructuras.

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los pacientes con síndromes anémicos suelen cursar con fatiga, dolor abdominal, ictericia de intensificación progresiva, coluria a consecuencia de la hemoglobinuria, fiebre, debilidad general, artralgias,



mareos, confusión, intolerancia a la actividad física, hepatoesplenomegalia, taquicardia y disnea.

Todos estos signos y síntomas son comunes en múltiples patologías como:

- 1 **Síndrome mielodisplásico:** ante su sospecha, se practicó una biopsia de médula ósea a la paciente en la cual no se observó infiltrado medular ni celularidad de morfología anormal por lo que fue descartado.
- 2 **Anemia megaloblástica:** a pesar de presentar valores elevados de volumen corpuscular medio, los niveles séricos de vitamina B12 y ácido fólico se encontraban normales por lo que fue excluida.
- 3 **AHAI inducida por fármacos:** La paciente niega uso de penicilinas, cefalosporinas, alfa metildopa, quinidina o hidantoína, por lo cual no se consideró la anemia hemolítica autoinmune inducida por fármacos como causa de la patología.
- 4 **AHAI por anticuerpos fríos:** fue excluida debido a que la evolución del cuadro anémico de la paciente se dio a temperatura ambiente y la prueba de laboratorio fue negativa para anticuerpos fríos (IgM).
- 5 **Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes:** los pacientes cursan con signos y síntomas anémicos, ictericia y esplenomegalia. Los laboratorios se caracterizan por macrocitosis, reticulocitosis, hiperbilirrubinemia indirecta, aumento del VCM, IgG y Coombs directo positivo. Todos estos hallazgos estaban presentes en esta paciente.

## TRATAMIENTO

Transfusión sanguínea una unidad (séptimo día intrahospitalario). Se administró prednisona vía oral, iniciando con dosis de 100 mg por día, disminuyéndola gradualmente durante ocho semanas hasta una dosis de 5 mg por día.

## REVISION BIBLIOGRÁFICA

### Etiología

Cerca del 60 al 70 % de los casos de AHAI por anticuerpos calientes son idiopáticos.<sup>3</sup> En el

30 % restante, la AHAI se puede asociar a causas o condiciones subyacentes, como infecciones virales (generalmente en niños), enfermedades del tejido conectivo, linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, pacientes con transfusiones alogénicas o trasplante hematopoyético.<sup>5-8</sup> También se asocian casos relacionados a ciertos fármacos como son los análogos de purina, penicilinas, cefalosporinas y quinidina.<sup>9-11</sup>

### Fisiopatología

Es un desorden adquirido en el cual se forman autoanticuerpos IgG que se unen a la membrana celular del eritrocito. El anticuerpo se dirige comúnmente contra un componente básico del sistema Rh presente virtualmente en la membrana celular sanguínea.<sup>12, 13</sup>

Cuando los anticuerpos IgG cubren la célula sanguínea, la porción Fc del anticuerpo es reconocida por los macrófagos presentes en el bazo y otras porciones del sistema reticuloendotelial. La interacción entre el macrófago esplénico y el eritrocito da lugar al desprendimiento de la membrana celular del eritrocito y a la formación de un esferocito, debido a la disminución del cociente de superficie/volumen de la célula sanguínea. Estas células esferocíticas sufren disminución de su deformabilidad y se atrapan en la pulpa roja del bazo debido a su inhabilidad de atravesar las fenestraciones de 2 x 2 um. Cuando existen grandes cantidades de IgG presentes en las células sanguíneas, el complemento puede fijarse. La lisis directa de células es rara, pero la presencia de C3b en la superficie de las células sanguíneas permite que las células de Kupffer en el hígado participen en el proceso hemolítico debido a la presencia de los receptores de C3b en estas.<sup>13</sup>

En la AHAI de aglutininas calientes, la hemólisis es casi siempre debida a los anticuerpos de IgG que reaccionan con los antígenos de la proteína en la superficie del eritrocito a temperatura corporal normal, con un predominio de IgG1 y en menor proporción IgG3, que son las dos subclases que fijan con mayor avidez el complemento. Es rara la combinación de IgG con IgA ó IgM, y excepcionalmente estas aparecen en forma única.<sup>14-16</sup>



## Manifestaciones clínicas

La AHAI por anticuerpos calientes puede manifestarse en un amplio espectro, desde severa a clínicamente insignificante. Muchos pacientes experimentan un cuadro insidioso de cansancio, fatiga y disnea al ejercicio. Otros síntomas y signos pueden incluir fiebre inexplicable, dolor abdominal, cefalea, anorexia y confusión.<sup>17-18</sup> En pacientes ancianos con menor reserva cardíaca, la angina puede ser un síntoma fatal. También se reportan casos de tromboflebitis. Se debe procurar obtener una historia cuidadosa sobre la ingesta reciente de medicamentos prescritos o uso de drogas ilícitas.<sup>19</sup>

Si la hemólisis es continua o agresiva, la ictericia puede ser notable, tanto como la esplenomegalia y hepatomegalia, palidez y edema.<sup>19, 20</sup>

En relación a este punto, se observó que la paciente cursó con debilidad progresiva, adinamia, ictericia, disnea de moderado esfuerzo, anorexia y leve esplenomegalia manifestaciones producidas por la hemólisis extravascular.

## Diagnóstico

La prueba de Coombs forma la base para el diagnóstico de este desorden hemolítico autoinmune. Más del 99 % de pacientes con AHAI de anticuerpos calientes exhibirá un resultado positivo con el anti-IgG, anti-C3 o ambos.<sup>21</sup> En este caso, el Coombs directo resultó positivo para IgG 2+ y subespecífico 3+ confirmando el diagnóstico.

En los laboratorios, se observa generalmente un descenso de hemoglobina entre los rangos de 7 a 10 g/dL, reducción de la concentración de haptoglobina y elevación de la cuenta del reticulocitos, lactato deshidrogenasa y bilirrubina indirecta.<sup>22</sup>

El frotis de sangre periférica demuestra generalmente la presencia de esferocitos, esquistocitos, poiquilocitos y eritrocitos nucleados, aunque esto puede no ser obvio en casos más leves. La concentración corpuscular media de la hemoglobina puede encontrarse elevada debido a la presencia del esferocito.<sup>2,4</sup>

La trombocitopenia es vista con poca frecuencia, generalmente en los niños (síndrome de Evans-Duane). Los hallazgos de hemólisis intravascular

como hemoglobinuria y hemosiderinuria, aunque no son típicos de AHAI, pueden observarse en casos severos.<sup>4</sup>

## Tratamiento médico

### • Glucocorticoides

Se consideran los medicamentos de primera elección para los pacientes con AHAI por anticuerpos calientes. La dosis usual es 40 mg/m<sup>2</sup> /día ó 1 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente. Dosis mayores no han demostrado ser mejores e incluso las evidencias indican que dosis mínimas (0,25 a 0,5 mg/Kg/día) ofrecen los mismos resultados que las dosis tradicionales.<sup>23</sup> En esta paciente se inició con dosis de 100 mg durante 15 días, la cual fue disminuida en forma escalonada durante ocho semanas.

La respuesta puede ser vista en tres a cuatro días, pero es prudente esperar hasta siete días ya que alcanzan su mayor efecto en la tercera a cuarta semana. Los pacientes que no responden dentro de la primera semana, independientemente de la dosis empleada, muy probablemente no lo harán en el futuro. La respuesta inicial es excelente en el 80 % de casos.<sup>13</sup> Los corticoides actúan reduciendo la hemólisis al disminuir el consumo de hematíes por el bazo y la cantidad de anticuerpos producidos en el bazo y la médula ósea.<sup>21-23</sup>

### • Esplenectomía

Se indica sólo en caso de resistencia a esteroides. Las tasas de respuesta a la esplenectomía varían entre 60 a 75 % de casos, aunque muchos de estos presentarán recaídas o requerirán corticoides de mantenimiento, pero a dosis menores.<sup>22</sup>

Se debe evitar la esplenectomía en pacientes pediátricos, ya que el riesgo de recaída a largo plazo es mayor; esto sin considerar el aumento en la susceptibilidad a infecciones por organismos Gram negativos asociada a este procedimiento. La mortalidad operatoria es menor de 1 % cuando la esplenectomía es abierta.<sup>23</sup> En los pacientes que fracasan al tratamiento con esplenectomía o recaen luego de un éxito inicial, debe descartarse la presencia de bazos accesorios (50 % de los casos). Las recaídas post esplenectomía pueden ocurrir en semanas o luego de años de la esplenectomía inicial.<sup>23</sup>



### • Otras Terapias

Los pacientes refractarios al tratamiento con prednisona y a la esplenectomía pueden ser tratados con una variedad de agentes. El tratamiento con el rituximab, un anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD20 del linfocito B, es eficaz en algunos casos. La dosis sugerida es 375 mg/m<sup>2</sup> intravenoso semanales por cuatro semanas.<sup>24</sup>

El danazol, un esteroide sintético, debido a su baja toxicidad puede ser utilizado a largo plazo. La dosis sugerida es de 600 a 800 mg/d. La globulina inmune intravenosa es altamente eficaz controlando la hemólisis, a dosis de un gramo diario por uno o dos días. Las transfusiones de sangre se recomiendan con el fin de reducir la posibilidad de sobrecarga circulatoria y para conseguir un hematocrito mayor a 18 %. Los agentes inmunosupresivos, incluyendo la ciclofosfamida, azatioprina, o ciclosporina, pueden también ser utilizados.<sup>23</sup>

### Pronóstico

La supervivencia a diez años es de 73 %. Procesos tromboembólicos como las trombosis venosas profundas o infartos esplénicos son relativamente comunes durante las fases activas de la enfermedad.<sup>25</sup> Las principales causas de muerte son los émbolos pulmonares, las infecciones y los eventos cardiovasculares.<sup>26</sup>

### RECONOCIMIENTO

Quisiéramos agradecer a la Dra. Francis Guerra por su valiosa colaboración en la realización de este artículo, al igual que a la revista Médico Científica por ser el medio de publicación. No podemos dejar de reconocer a nuestros padres por ser el apoyo financiero y emocional incondicional, que nos guía en nuestro andar.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stahl D, Lacroix-Desmazes S, Heudes D, Mouthon L, Kaveri D, Kazatchkine M. Altered control of self-reactive IgG by autologous IgM in patients with warm autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2000; 95: 328-35.
2. Bunn F, Wendell R. Hemolytic anemias and acute blood loss. In: Braunwald, E, Hauser S, Fauci A, Longo D, Kasper D, Jameson J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Mexico: Mc Graw Hill; 2002. p. 807-18.
3. García K, Arcay A, Lenny Ch, Laine L, Rojas V, Guinand R. Anemia hemolítica autoinmune idiopática. *Index medico Journal* [Publicado en 2004]. Disponible en: [http://www.indexmedico.com/publicaciones/indexmed\\_journal/edicion10/anemia\\_hemolitica/garcia.htm](http://www.indexmedico.com/publicaciones/indexmed_journal/edicion10/anemia_hemolitica/garcia.htm)
4. McKenzie S. *Hematología clínica*. Segunda edición. Santa Fe de Bogotá- México DF: Manual Moderno; 2000. p. 306-28.
5. Thomas A. Autoimmune hemolytic anemia. In: Lee R, Foester J, Lukens J, Paraskevas F, Greer J, Rodgers G, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Houston: Lippincott- Williams & Wilkins; 1999. p. 51-4.
6. Sans S. *Hematología clínica*. Quinta edición. Madrid: Hartcourt; 2001.
7. Sallah, S, Sigounas, G, Vos, P, Wan JY, Nguyen NP. Autoimmune hemolytic anemia in patients with non-Hodgkin's lymphoma: characteristics and significance. *Ann Oncol*. 2000; 11:1571-7.
8. Heaney M. Myelodysplasia. *N Engl J Med*. 1999; 340: 1649-60.
9. Weiner M. *Pediatric Hematology/ Oncology Secrets*. Segunda edición. Hanley & Belfus; 2002.
10. Wood, M. *Secretos de Hematología y Oncología*. Segunda edición. Interamericana; 2000.
11. Gonzalez H, Leblond V, Azar N, Sutton L, Gabarre J, Binet JL et al. Severe autoimmune hemolytic anemia in eight patients treated with fludarabine. *Hematol Cell Ther*. 1998; 40(3):113-8.
12. Aster J. Anemias hemolíticas. In: Cotran R, Kumar V, Collins T, editors. *Robbins Patología Estructural y Funcional*. McGraw- Hill; 2000. p. 650-1.
13. Wendell R, Stanley L. Treatment of autoimmune hemolytic anemia: Warm agglutinins. *UpToDate*. [Publicado en Marzo de 2006]. Disponible en: [http://patients.uptodate.com/topic.asp?file=red\\_cell/14732](http://patients.uptodate.com/topic.asp?file=red_cell/14732)
14. Bardill B, Mengis C, Tschopp M, Wullemmin W. Severe IgA-mediated auto-immune haemolytic anaemia in a 48-yr-old woman. *Eur J Haematol*. 2003; 70(1):60-3.
15. Salama A. Acquired immune hemolytic anemias. *Ther Umsch*. 2004; 61(2): 178-86.
16. Stahl D, Sibrowski W. Regulation of the immune response by natural IgM: lessons from warm autoimmune hemolytic anemia. *Curr Pharm Des*. 2003; 9 :1871-80.
17. Malva H, Mejia A. Anemias hemolíticas autoinmunes. *Revista Médica del Instituto Mexicano de Seguridad Social*. 2005; 43: 2-8.
18. Díaz D. Síndromes anémicos. In: Andreatta P, Rammonet M, Alda E, Ciriaci C, editors. *De lo Prevalente a lo Prevenible*. *Revista Diagnóstico*. 2005: 33avo Congreso de Pediatría; 2003 Octubre 1-4; Buenos Aires, Argentina; 2005. 173.
19. Genty I, Michel M, Hermine O, Schaeffer A, Godeau B, Rochant H. Characteristics of autoimmune hemolytic anemia in adults: retrospective analysis of 83 cases. *Rev Med Interne*. 2002; 23: 901-9.
20. Packman C. Acquired hemolytic anemia due to warm-reacting autoantibodies. In: Litchman M, Collier B, Beutler



- E, editors. Williams Hematology. New York: Mc Graw-Hill; 2001. p. 323-34.
21. Linker C. Current medical diagnosis and treatment. Blood. 2000; 43: 133-5.
  22. Hernández-Nieto L, Hernández M, Juncà J, Vives-Corrons J, Martín-Vega C. Anemias hemolíticas autoinmunes por anticuerpos calientes. In: Hurst W, editors. Tratado de Medicina Interna Farreras Rozman. Buenos Aires: Sabiston; 2000. p. 1646-72.
  23. Petz, L. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. Curr Opin Hematol. 2001; 8: 411-6.
  24. Zecca M, Nobili U, Ramenghi S, Perrotta G, Amendola P, Rosito M et al. Locatelli Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. Blood. 2003; 101(10): 3857-61.
  25. Pullarkart V, Ngo M, Igbal S, Espina B, Liebman H. Detection of lupus anticoagulant identifies patients with autoimmune haemolytic anaemia at increased risk for venous thromboembolism. Br J Haematol. 2002; 118(4): 1166-9.
  26. Moraleda J, Corral M. Anemias hemolíticas, corpusculares o intrínsecas. In: Jiménez, J. editor. Hematología: Patología Médica. Madrid. Luzán S.A.; 1996. p. 81-96.



Fotografía cortesía de Emmy Arrue.