

Síndrome de aglutininas frías en asociación con un Linfoma no Hodgkin de bajo grado de malignidad linfocítico pequeño. Reporte de un caso

Autores:

Dr. MSc. Yrving Ernesto Figueredo Peguero

Especialista 2do grado Hematología y 1er grado Medicina Interna

Profesor e Investigador auxiliar

Dra. Clara María Luna Conde

Especialista 1er grado Hematología

Profesor asistente

RESUMEN

El síndrome de aglutininas frías o SAF es una forma de anemia hemolítica autoinmune poco común, representando el 20% de todas las anemias hemolíticas autoinmunes. En ésta entidad, la lisis de los glóbulos rojos es mediada por la activación del complemento. Esta hemólisis ocurre a temperaturas inferiores a 37°C. La presentación puede ser idiopática o secundaria y su tratamiento está relacionado con la causa. El tratamiento consiste en esquemas basados en esteroides asociados a la Ciclofosfamida o Clorambucil y la inmunoterapia como el Rituximab. Se presenta una paciente femenina de 53 años de edad, la cual acude a nuestro centro por presentar decaimiento marcado. Al realizar estudios complementarios se constata una gammapatía monoclonal y una prueba de Coomb directa positiva con títulos elevados de crioaglutininas tipo IgM. El diagnóstico definitivo se realizó post mortem, el cual arrojó un Linfoma no Hodgkin linfocítico pequeño.

Palabras clave: saf. síndrome de aglutininas frías, gammapatía monoclonal, anemia hemolítica autoinmune.

INTRODUCCIÓN:

La anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos fríos, también conocida como enfermedad por crioaglutininas, es una causa de hemólisis mediada por inmunoglobulinas tipo M (IgM), que van dirigidas contra antígenos polisacáridos de la membrana de los hematíes. Se trata de una enfermedad poco frecuente que representa un pequeño porcentaje de las anemias hemolíticas¹. Desde el

punto de vista etiológico, hay formas primarias (idiopáticas) y secundarias de la enfermedad. Estas últimas habitualmente se asocian a procesos linfoproliferativos y a infecciones, de las que las más frecuentes son la neumonía por *Mycoplasma pneumoniae* y la mononucleosis infecciosa².

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es un tipo de anemia hemolítica adquirida de baja incidencia (1/25 000 - 1/ 80 000 casos/año), producida por anticuerpos que reaccionan con los propios eritrocitos del paciente, lo que conduce a su destrucción.³

Según la temperatura óptima de reactividad del autoanticuerpo, las AHAI se clasifican en calientes y frías, si la temperatura es de 37 °C o 4°C, respectivamente. Las AHAI frías pueden presentarse como un síndrome de aglutininas frías (SAF) o como una hemoglobinuria paroxística a frío (HPF). La frecuencia del SAF es mucho menor que la de las AHAI por anticuerpos calientes, pero mayor que la de la HPF, y oscila entre el 7,7 % y el 25 % de todas las AHAI.⁴

Los anticuerpos involucrados en el SAF se definen como aglutininas frías por su capacidad de aglutinar eritrocitos a una temperatura óptima entre 0°C y 4°C, aunque la reactividad puede alcanzar temperaturas hasta de 30°C. La mayoría de estos anticuerpos son de la clase IgM, aunque ocasionalmente pueden hallarse algunos IgG.⁵

El SAF típico se observa en personas de mediana edad o ancianos, con signos y síntomas que se exacerban por las temperaturas frías, tales como astenia, disnea a pequeños esfuerzos, palidez cutáneomucosa, acrocianosis, hemoglobinuria y, ocasionalmente, hepatoesplenomegalia.⁶

Los primeros reportes de pacientes con AHAI asociada a púrpura trombocitopénica autoinmune (PTA), neutropenia, o ambas, los realizaron Evans y Duane en 1949⁷ y Evans et al en 1951,⁸ de aquí su denominación de síndrome de Evans.

El diagnóstico preciso de la anemia hemolítica autoinmunitaria es obligatorio y para establecer el diagnóstico deben estar presentes dos principales criterios: la evidencia serológica de autoanticuerpos y la evidencia clínica o de

laboratorio de hemólisis. Las manifestaciones clínicas más comunes en estos pacientes son los síntomas en relación con la anemia, como fatiga, palidez y disnea. Asimismo, principalmente en casos de anemia hemolítica autoinmunitaria secundaria se observa fiebre, dolor articular y hemorragias.⁹

Los pacientes con anemia hemolítica crónica pueden encontrarse asintomáticos y la hemólisis sólo se documenta en pruebas de laboratorio. En este escenario, deben solicitarse las siguientes pruebas de laboratorio: biometría hemática completa, cuenta de reticulocitos, frotis de sangre periférica, prueba de Coombs directa, lactato deshidrogenasa (LDH), incremento de bilirrubina indirecta y reducción de la haptoglobina.¹⁰

Los autoanticuerpos fríos de células rojas pueden fijar el complemento cuando los pacientes están expuestos a temperaturas bajas, usualmente ocurre en las extremidades del paciente, se manifiesta con acrocianosis y orinas oscuras acompañada de un síndrome anémico agudo y en ocasiones ictericia.¹¹

La hemoglobinuria paroxística fría es un raro trastorno transitorio que afecta a pacientes pediátricos seguido de infecciones de las vías respiratorias superiores u otras infecciones. Está asociado con hemólisis intravascular severa aguda acompañada de fiebre, dolor en el abdomen, la espalda y las extremidades inferiores, además de orina oscura.¹²

Es muy importante instruir al paciente para que evite la exposición al frío. Las formas agudas, asociadas a infecciones, son autolimitadas y no requieren ningún tratamiento específico. En las formas crónicas resulta útil el tratamiento con el AcMo anti-CD20 (rituximab) o con ciclofosfamida o clorambucilo, si bien la respuesta puede ser sólo parcial o transitoria.¹³ En la hemólisis aguda que amenace la vida del paciente está indicado el recambio plasmático. En los pacientes con enfermedad por crioaglutininas que deban someterse a cirugía cardíaca deberá evitarse la hipotermia y el enfriamiento de la sangre dentro de la circulación coronaria.¹⁴ Los glucocorticoides no son eficaces en esta variedad de AHAI.

Presentamos el caso por **la importancia** que denota con relación a lo poco frecuente que se presenta el síndrome de aglutininas frías o SAF en la práctica clínica y a su asociación con los síndromes linfoproliferativos crónicos..

CASO CLÍNICO:

Nombre: MPP Edad: 53 Sexo: F Color de la piel: Blanca

Ocupación: Abogada Estado civil: Soltera

Lugar de residencia: Cárdenas, Matanzas

Antecedentes patológicos personales:

1. HTA esencial, sistodiastólica, compensada no complicada, diagnosticada hace 3 años. Tratamiento con enalapril (20mg) 1 tableta en la mañana y ½ tableta en la noche.

2. Hepatitis viral en la infancia, el cual la paciente no sabe precisar.

Antecedentes patológicos familiares: madre (viva): HTA padre (fallecido): cardiopatía isquémica

Operaciones: cesárea hace 21 años

Transfusiones: 2 unidades de glóbulos rojos por presentar cifras de Hb: 84 g/l.

Traumatismos: No refiere. **Alergia a medicamentos:** No refiere.

Hábitos tóxicos: café, 2 tazas al día. **Vacunas:** actualizadas.

Motivo de ingreso: Decaimiento

Historia de la enfermedad actual:

Paciente femenina de 53 años que acude por presentar decaimiento marcado, náuseas y eventos febriles de 38 °C de forma intermitente de un mes de evolución. Niega pérdida de peso, prurito y sudoraciones nocturnas.

Examen físico positivo:

Palidez cutánea mucosa. Presencia de subictero.

Esplenomegalia 3cm

Hepatomegalia 2cm.

TCS: infiltrado en ambos miembros inferiores hasta el 1/3 medio, frío de fácil godet, sin cambios de coloración.

Se ingresa en sala de medicina y en los estudios realizados se diagnosticó anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos. Se descartó causa

infecciosa por micoplasma pneumoniae, sífilis y mononucleosis. Se les realizó biopsia de médula ósea y hepática por aumento de enzimas hepáticas con patrón predominantemente colestásico, arrojando resultados negativos.

La prueba de antiglobulina directa positiva a C3, la presencia de crioaglutininas IgM y las alteraciones en la lámina de periferia, fueron consistentes con el diagnóstico de AHAI por anticuerpos fríos, tipo síndrome aglutininas frías.

Con todos estos elementos se decidió comenzar tratamiento para el síndrome de aglutininas frías evitando exposición al frío, uso esteroides y alquilantes como el clorambucil sin respuesta en los niveles de Hb.

Se decide comenzar con anticuerpos monoclonales anti CD20 (Rituximab) a 375 mg /metro cuadrado 1 vez por semana a completar 4 semanas.

PARACLINICA AL DEBUT:

- Hemograma completo y lámina periférica: se constata anemia normocítica-normocrómica con cifras de Hb en 58 g/l. Anisopoiquiloctosis moderada y anisocromía. Aglutinación de eritrocitos. Normoblastos 5% . Leucocitosis de 13 000 con neutrofilia 85%. No desviación izquierda.No células linfomonocitarias. No blastos. Trombocitopenia moderada de 80000 con macroplaquetas,
- Reticulocitosis 10%
- Haptoglobina disminuida.
- Prueba de Coombs: positiva para aglutinina fría. (Patróm tipo 3: Anti IgG - ,anti C3 + , poliespecífico +)
- Dosificación de crioaglutininas: Titulos elevados IgM
- FAL: 437 U/l-----Valor de referencia:0-117 U/l
- TGO: 103 U/l-----Valor de referencia:0-46 U/l
- GPT: 220 U/l----- Valor de referencia:0-40 U/l
- GGT: 966U/l-----Valor de referencia:0-60 U/l
- VLDL: 2.97 mmol----- Valor de referencia:0.00-1.16 mmol
- LDH: 610U/l-----Valor de referencia:200-400 U/l
- Creatinina: 110 umol/l
- Ácido úrico: 8.57 umol-----Valor de referencia:202-416 umol
- Urea: 430 mmol-----Valor de referencia:2.14-8.07mmol

- Bilirrubina total: 30 directa : 10 Indirecta : 20 aumentada
- Estudios serológicos: VDRL, Micoplasma y Eptein BARR negativos
- Medulograma: Médula hipercelular reactiva a predominio de las series eritro/granulocíticas. No infiltración maligna.
- Biopsia de médula ósea: Médula hipercelular reactiva.No infiltración maligna en la muestra enviada
- Biopsia hepática: Negativa..
- Electroforesis de proteínas en suero con Inmunofijación :
- Patrón monoclonal en región gamma. Aumentado en alfa 1. Gammapatía monoclonal IgG Lambda.
- TAC de Tórax: No lesiones pleuropulmonares. No ganglios mediastinales
- TAC de abdomen: Hepatomegalia 3 cm. Imagen quística hacia parte media del riñón izquierdo. Riñón derecho normal. Esplenomegalia de 16 cm. Útero heterogéneo, de aspecto miomatoso. No ganglios abdominales.

La evolución clínica y humoral se caracterizó por:

- Transfusiones de glóbulos rojos lavados fenotipados y calentados solo en dos ocasiones por inestabilidad hemodinámica.
- Bronconeumonía bacteriana con Antibióticoterapia de amplio espectro (Cefepime y Amikacina).
- Anemia refractaria con disminución de los niveles de leucocitos y plaquetas, esto último de posible etiología medicamentosa (quimioterapia oral) que requirió tratamiento con factor estimulantes de colonias granulocíticos (LeuKocim) por neutropenia moderada con buena respuesta.
- Finalmente la paciente después de 7 días de haber comenzado con el Rituximab amanece con disnea, dolor abdominal en hipocondrio izquierdo y letargia. Al examen físico los cirujanos y clínicos de guardia constatan la presencia de un shock de posible etiología hipovolémico donde hace parada cardiorrespiratoria, realizando las maniobras de RCP sin éxitos.

➤ Se le realiza necropsia a la paciente y en el encuentro interactivo con anatomía patológica nos informan:

1. Infiltración difusa de la médula ósea, hígado, ambos riñones y bazo por un linfoma no Hodgkin de bajo grado de malignidad linfocítico pequeño.
2. La causa que lo llevó a la muerte fue una ruptura esplénica espontánea que lo llevó al shock hipovolémico.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO IMPUESTO:

- A. Esteroides: Prednisona 60 mg diarios
- B. Quimioterapia oral: Ciclofosfamida 150 mg diarios como tratamiento específico para el síndrome de aglutininas frías. (SAF),
- C. Rituximab (100mg) a una dosis de $375\text{mg}/\text{m}^2$ 1 vez a la semana por 4 semanas con tratamiento de elección en el síndrome de aglutininas frías.(SAF).
- D. EPOCIM (bulbo-10000 unidades) 1 bulbo subcutáneo L-M-V para estimule la eritropoyesis.
- E. Antibióticoterapia de amplio espectro por la infección pulmonar de posible etiología bacteriana.
- F. Ácido fólico 10 mg diarios por el proceso hemolítico autoinmune

DISCUSIÓN:

La lámina de sangre periférica, las pruebas de coagulación y la prueba de antiglobulina directa son importantes para determinar la causa de las anemias hemolíticas.¹⁵ En esta paciente, la prueba de antiglobulina directa positiva a C3, la presencia de crioaglutininas IgM, las alteraciones morfológicas en la lámina de periferia y los resultados normales del coagulograma, fueron consistentes con el diagnóstico de AHAI por anticuerpos fríos, tipo SAF.

Muchos pacientes con SAF presentan acrocianosis cuando se exponen a bajas temperaturas, la que desaparece con el calentamiento. Este signo se produce por éxtasis sanguínea debida a la auto aglutinación de los eritrocitos en los capilares de la piel. La acrocianosis asociada al SAF debe diferenciarse del fenómeno de Raynaud. En la primera, la coloración azul oscura de las regiones distales se revierte rápidamente con el calentamiento o puede progresar a

blanquecina si se prolonga o intensifica la exposición al frío. En el fenómeno de Raynaud, los extremos distales se tornan blancos por vaso espasmo y cuando se resuelve la isquemia, toman inicialmente una coloración azulada y posteriormente roja. Por otra parte, el cambio de coloración por el frío en el SAF puede afectar todos los dedos a la vez, mientras que en el fenómeno de Raynaud se expresa en uno o dos dedos y los restantes permanecen normales.¹⁶

La palidez y la ictericia pueden estar presentes en estos pacientes y su intensidad depende del ritmo de hemólisis y la capacidad del hígado de excretar la bilirrubina. La frecuencia de hepatomegalia y la esplenomegalia en las diferentes investigaciones es variable.¹⁷ La paciente presentó esplenomegalia, sin hepatomegalia.

Aunque el SAF crónico idiopático suele ser un desorden moderado, existen varios reportes de enfermedad grave con hemólisis severa y fallo de la terapéutica convencional.¹⁸ Ocasionalmente, una intensificación de la hemólisis con un aumento del rango térmico del anticuerpo puede conducir a la muerte. Causa que pudo provocar el fallecimiento de la paciente que presentamos.

La morfología de las células de la sangre periférica, está menos afectada en el SAF que en los pacientes con AHAI por anticuerpos calientes. Existe un grado menor de anisocitosis y poiquilocitosis y hay menos esferocitosis, mientras que los leucocitos y las plaquetas suelen tener un aspecto normal,¹⁹ lo que coincide con lo observado en el sujeto estudiado.

La mayoría de los casos de SAF solo presentan una anemia hemolítica moderada con niveles de hemoglobina entre 90 y 120 g/L y solo requieren evitar la exposición a las temperaturas frías y en caso de estar expuesto a estas, emplear vestimenta apropiada (abrigo, medias gruesas, bufandas, etc), para evitar los cuadros agudos de hemólisis. Los pacientes con anemias moderadas o severas requieren tratamiento medicamentoso.¹⁵ No siendo el caso este de nuestra paciente cuyas cifras de Hb siempre estuvieron por debajo de 7 g/l, llegando a valores de 55g/l.

El tratamiento efectivo es en ocasiones difícil, ya que pueden ocurrir exacerbaciones y remisiones espontáneas de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, incluso en diferentes episodios de un mismo paciente, es variable. Por otra parte, no están bien establecidos los criterios para definir una

respuesta completa y la estrategia de tratamiento suele basarse en la establecida para casos de PTA o AHAI aisladas.¹⁸

En el caso de estudio se empleó prednisona como tratamiento de primera línea en la dosis usualmente recomendada, pero la falta de respuesta y la exacerbación del cuadro clínico condujo al empleo de una transfusión de concentrado de eritrocitos, y terapia con drogas de segunda línea, como la ciclofosfamida, lo cual coincide con lo ocurrido en otros casos con hemólisis severa reportados en la literatura.¹⁸ Existen reportes de algunos casos severos que con el decursar de los años desarrollaron linfomas de bajo grado., entre ellos el linfocítico pequeño , de ahí la importancia del seguimiento clínico y de laboratorio de estos enfermos. Los síndromes linfoproliferativos, entre ellos los linfomas de bajo grado foliculares y de células pequeñas, en múltiples ocasiones son los detonadores en el desarrollo del síndrome de aglutininas frías y a su vez también de la gammapatía monoclonal, en este caso IgG lamda.²⁰

El tratamiento del SAF primario era, en general, poco exitoso, hasta el advenimiento de algunas nuevas opciones terapéuticas, como el anticuerpo monoclonal anti CD 20.²⁰

Varios estudios señalan al Rituximab como un tratamiento. La duración de la respuesta varía entre 11 semanas y 42 meses y se han reportado segundas y terceras remisiones con dosis repetidas.²¹ Sus principales efectos adversos incluyen: reacción a la infusión, reactivación del virus de la hepatitis B, infecciones y en raras ocasiones, encefalopatía multifocal progresiva.¹⁵

En los últimos 5 años se ha empleado también de forma exitosa el tratamiento combinado de Rituximab y Fludarabina (derivado de las purinas). Con esta combinación se logra prolongar el período de remisión producido por el Rituximab solo.²²

Diagnóstico diferencial:

Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes: Es el tipo de AHAI más frecuente. Está producida por auto-Ac que reaccionan preferentemente a 37 °C y que se dirigen contra Ag de naturaleza proteica presentes en los hematíes de todas las personas. El auto-Ac es generalmente de clase IgG, y sólo en raras ocasiones es de clase IgM (AHAI por Ac IgM

«calientes»). Predomina en las mujeres y puede aparecer a cualquier edad. En la mayoría de los casos la AHAI no se asocia con ninguna otra enfermedad (AHAI idiopática); en el resto, las enfermedades concomitantes más frecuentes son Lupus eritematoso sistémico (LES) y Leucemia linfocítica crónica (LLC). La presentación puede ser aguda o insidiosa y tanto el cuadro clínico como los parámetros de laboratorio son los típicos de la hemólisis extravascular. Puede haber esplenomegalia en 1/3 de los casos, sobre todo cuando la presentación es subaguda. El hallazgo de adenopatías, hepatomegalia o exantema cutáneo debe alertar sobre la presencia de enfermedades concomitantes.

Hemoglobinuria paroxística a frigore: Está producida por auto-Ac de clase IgG que se unen a los hematíes a baja temperatura y producen hemólisis intravascular cuando la sangre se calienta de nuevo (hemolisinas bifásicas). Existen dos variedades de AHAI por hemolisinas bifásicas: la forma clásica, asociada a la sífilis secundaria y terciaria, de curso crónico y que prácticamente ha desaparecido, y la forma aguda, autolimitada, que se observa en niños en coincidencia con infecciones víricas y que constituye el tipo de AHAI más frecuente en la infancia. La forma clásica se manifiesta por brotes de hemólisis intravascular tras la exposición al frío. Típicamente, el paciente presenta fiebre, escalofríos y dolor lumbar pocos minutos después de exponerse al frío, seguido de la emisión de orinas oscuras (hemoglobinuria). Los síntomas remiten espontáneamente cuando cesa la exposición al frío.

Anemia hemolítica autoinmune asociada a medicamentos: El ejemplo más típico de inducción de auto-Ac eritrocitarios es el antihipertensivo α -metildopa, actualmente en desuso, que a veces también producía LES. El mecanismo de los haptenos es típico de los antibióticos que se emplean en dosis altas por vía intravenosa. La mayoría de los medicamentos asociados con AHAI actúan por el mecanismo de los inmunocomplejos. La sospecha diagnóstica se fundamenta en la historia clínica, que revelará la relación temporal entre la introducción del medicamento y la aparición de la hemólisis, y en los exámenes inmuno hematológicos.

CONCLUSIONES

- ✓ El SAF o síndrome de aglutininas frías es un diagnóstico infrecuente que constituye el 20 % de todas las anemias hemolíticas autoinmunes.
- ✓ Las causas secundarias de SAF se observan en personas jóvenes y pueden obedecer a infecciones específicas como el micoplasma pneumoniae, mononucleosis infecciosa y la sífilis.
- ✓ Los síndromes linfoproliferativos crónicos, entre ellos los Linfomas no Hodgkin de bajo grado de malignidad pueden desencadenar un síndrome de aglutininas frías y estar muy asociado al desarrollo de gammapatías monoclonales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol.* 2002;69:258–71.
2. Petz LD. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. *Blood Rev.* 2008 1–15.
3. Muñiz E, Canals C, Nogués N. Anemia hemolítica autoinmune y transfusión. En: Cortés A, León G, Muñoz M, Jaramillo S, Eds. *Aplicaciones y práctica de la Medicina Transfusional.* 1a ed. Santiago de Cali: GCIAMT;2012. p.135-752.
4. Murphy MF, Stanworth SJ. Haematological disease. En: Michael F, Murphy MF, Pamphilon DH, ed. *Transfusion Medicine.* 2nd ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2005. p.119-31.
5. Berentsen S, Tjønnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Rev.* 2012;26:107–15.
6. Wright DE, Rosovsky RP, Platt MY. Case 36-2013: A 38-Year-Old Woman with Anemia and Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2013;369 (21):2032-43.
7. Evans RS, Duane RT. Acquired hemolytic anemia; the relation of erythrocyte antibody production to activity of the disease; the significance of thrombocytopenia and leukopenia. *Blood.* 1949;4:1196-213.
8. Evans RS, Takahashi K, Duane RT, Payne R, Liu C. Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia: evidence for a common etiology. *AMA Arch Intern Med.* 1951;87:48-65.

9. Seidel MG. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. *Blood*. 2014 Oct;124(15):2337-44.
10. Dacie JV. Auto-immune haemolytic anaemia (AIHA): cold antibody syndromes. I: idiopathic types: clinical presentation and haematological and serological findings. En: *The Haemolytic Anaemias*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1992. p. 210–39.
11. Perez O, Reyes OI, Forero ED. Anemia hemolítica por aglutininas frías y púrpura trombocitopénica inmune: presentación no usual del síndrome de Evans?. *Resúmenes XXII Congreso Colombiano de Medicina Interna. Acta Médica Colombiana*. 2012 oct-dic;37(4):113-39.
12. Lopez J. Presentation of case. *N Engl J Med* 2013;369:2032-43.
13. Jaime-Pérez JC, Guerra-Leal LN, López-Razo ON, Méndez-Ramírez N, Gómez-Almaguer D. Experiencia con el síndrome de Evans en un centro de referencia académica. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2015;37:230-235.
14. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin A, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood* 2009;114:3167-3172.
15. Wright DE, Rosovsky RP, Platt MY. Case 36-2013: A 38-Year-Old Woman with Anemia and Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2013;369(21):2032-43.
16. Petz LD. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. *Blood Rev*. 2008;22:1–15.
17. Berentsen S. How I manage cold agglutinin disease. *Br J Haematol*. 2011;153(3):309–17.
18. Rousey SR, Smith RE. A fatal case of low titer anti-PR cold agglutinin disease. *Am J Hematol*. 1990;35:286–7.
19. Perez O, Reyes OI, Forero ED. Anemia hemolítica por aglutininas frías y púrpura trombocitopénica inmune: presentación no usual del síndrome de Evans?. *Resúmenes XXII Congreso Colombiano de Medicina Interna. Acta Médica Colombiana*. 2012 oct-dic;37(4):113-39.
20. Yoshimura T, Nakane T, Kamesaki T, Inaba A, Nishimoto M, Mukai S, et al. Diffuse large B-cell lymphoma with hemolytic crisis developed twenty

years after the onset of Evans syndrome. *Rinsho Ketsueki*. 2014 May;55(5):546-51.

21. Lopez J. Presentation of case. *N Engl J Med* 2013;369:2032-43.

22. Stasi R. Rituximab in autoimmune hematologic diseases: not just a matter of B cells. *Semin Hematol* . 2010 Apr;47(2):170-9.