



ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

**ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE:
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

YARA PALADINO TUMITAN

São Jose do Rio Preto – SP
2017

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
PÓS-GRADUAÇÃO “*LATO SENSU*” EM HEMATOLOGIA E BANCO DE
SANGUE

**ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE:
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

YARA PALADINO TUMITAN

Artigo científico apresentado à Academia de
Ciência e Tecnologia, curso de pós-graduação
“*lato sensu*” em Hematologia e Banco de Sangue,
como parte dos requisitos para a sua conclusão.

São José do Rio Preto - SP

2017

AGRADECIMENTOS

À Deus, Pai misericordioso que abençoa e protege a minha vida, por ter me concedido a oportunidade e coragem de enfrentar novos desafios e perseverança para concluí-los.

Aos meus pais, Joel e Ana Rita, pelo exemplo de vida e amor incondicional em todas as etapas da minha vida.

À Profa. Dra. Margarida Maria Silveira, pelo apoio, incentivo e confiança no trabalho realizado.

Enfim, agradeço a todas as pessoas que colaboraram direta e indiretamente para realização desse trabalho.

SUMÁRIO

I. RESUMO	5
II. INTRODUÇÃO	6
III. OBJETIVO	7
IV. METODOLOGIA	8
V. DIAGNÓSTICO DA AHAI	9
VI. TRATAMENTO DA AHAI	10
6.1 Tratamento da AHAI com hemólise compensada	10
6.2 Tratamento da AHAI induzida por drogas	10
6.3 Tratamento da AHAI por autoanticorpo a quente	11
6.4 Tratamento da AHAI por autoanticorpo a frio	12
6.5 Tratamento da AHAI por IgA	14
6.6 Tratamento da AHAI mista (IgG e IgM)	14
6.7 Tratamento específico da AHAI	14
VII. CONCLUSÃO	17
VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18

1. Resumo

A anemia hemolítica autoimune é uma doença em que autoanticorpos se ligam à superfície dos eritrócitos, ocasionando sua destruição. Esse tipo de anemia pode ser classificada de acordo com a temperatura de reatividade dos anticorpos aos eritrócitos (quente ou fria) ou com base em sua etiologia (primária ou secundária).

O diagnóstico da AHAI é baseado em parâmetros clínicos e laboratoriais; sendo que o principal teste realizado é o coombs direto.

O tratamento tem por objetivo reduzir a produção de anticorpos e diminuir ou cessar a hemólise causada por autoanticorpos e complemento. Sua eficácia depende do tipo de anticorpo (IgG, IgM, IgA, IgG e IgM) envolvido e da causa da AHAI (primária ou secundária); porém os tratamentos específicos para AHAI ainda necessitam de estudos clínicos para comprovar sua eficácia.

2. Introdução

A anemia hemolítica autoimune (AHAI) é uma patologia caracterizada pela presença de auto anticorpos ligados às hemácias, causando sua destruição por macrófagos ou pelo complemento, com diminuição de sua vida média (Dacie, 1992; Sokol et al.1981, Michel, 2011; Cançado et al., 2005).

A AHAI pode ser classificada de acordo com a temperatura em que os auto anticorpos reagem com as hemácias em quente ou fria.A AHAI à quente é caracterizada pela presença de auto anticorpos que reagem com as hemácias à temperatura de 37 °C, correspondendo a 50-70% de todos os casos (Packman, 2008; StahlandSibrowski, 2015). Esses anticorpos pertencem a classe IgG, não ativam o complemento e não aglutinam *in vitro*. A AHAI à frio é caracterizada pela presença de auto anticorpos que reagem com hemácias entre 3° C a 4 °C, pertencem a classe IgM, ativam o complemento e aglutinam *in vitro*(RosseeAdams, 1980; BerentseneTjonnfjord, 2012).

Outra forma de classificação da AHAI é baseada em sua etiologia, podendo ser primária ou secundária. Na primária, não se identifica a doença de base para explicar a presença de anticorpos, sendo a destruição dos glóbulos vermelhos o único achado clínico e o tratamento realizado com drogas imunossupressoras (Zanella e Barcellin, 2014). Na secundária, há uma patologia sistêmica de base, sendo a anemia hemolítica uma manifestação dessa doença, como por exemplo lúpus eritematoso sistêmico, neoplasias, infecções por vírus/bactérias ou uso de drogas (Zanella e Barcellin, 2014; Valent e Lechner, 2008; PetzeGarratty, 2004).

A incidência da AHAI é de 0,8 a 3 novos casos/100.000 indivíduos/ano e a prevalência estimada é 17/100.000 indivíduos, sendo mais comum em pessoas com mais de 50 anos (Aladjidi 2011; Gehrs e Friedberg, 2002).

O diagnóstico da AHAI baseia-se na identificação sorológica da presença de autoanticorpos e na evidência clínica e/ou laboratorial da hemólise. O tratamento apropriado da AHAI depende do diagnóstico correto e da classificação deste grupo de distúrbios hemolíticos. Quando é clinicamente indicado, o tratamento da AHAI pode incluir glicocorticóides, esplenectomia, agentes imunossupressores e transfusão de glóbulos vermelhos. (Cançado et al., 2005).

3. Objetivo

O presente estudo tem por objetivo realizar uma revisão sobre a anemia hemolítica autoimune, com ênfase nas novas perspectivas terapêuticas.

4. Metodologia

As buscas foram realizadas em quatro bases de dados bibliográficas: MedLine/Pubmed, Cochrane Library, LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature) e SCIELO (Scientific Eletronic Library Online).

No MedLine/Pubmed os termos ou palavras-chave utilizados foram: “Anemia, Hemolytic, Autoimmune” [Mesh] AND “Diagnosis” [Mesh] AND “Therapeutics” [Mesh], restringindo-se a estudos em humanos.

No LILACS e SCIELO foram utilizados os termos: “Anemia, Hemolítica” e “Anemia, Hemolytic, Autoimmune”.

Na Cochrane Library, utilizando-se a expressão “Autoimmune Hemolytic Anemia”, foi localizado um protocolo para Cochrane Review (Intervention).

Foram selecionados artigos publicados entre 2005 e 2017, escritos em inglês, português ou espanhol.

Foram selecionados nove artigos, sendo excluídas revisões desatualizadas.

5. Diagnóstico da AHAI

AHAI é diagnosticada com base em parâmetros clínicos e laboratoriais (Bass et al., 2014). Clinicamente suspeita-se de hemólise quando é detectada icterícia, juntamente com a palidez com ou sem a presença de esplenomegalia (Barcelini et al., 2014).

O diagnóstico laboratorial da AHAI é baseado no teste de coombs direto positivo, que detecta a presença de autoanticorpos revestindo as hemácias do paciente, entretanto é importante excluir outras causas de coombs positivo, como uso de imunoglobulina intravenosa, autoanticorpos induzidos por drogas, reação hemolítica à transfusão, talassemia, doença falciforme e mieloma múltiplo. Outros testes laboratoriais podem ser realizados para auxiliar a confirmação do caso, como: hemograma, contagem de reticulócitos, dosagem de LDH, identificação do anticorpo ligado à superfície das hemácias (IgG e IgM) e pesquisa de autocrioglutininas (Rose et al., 1997).

Alguns desses testes laboratoriais são úteis para determinar a presença e o tipo de hemólise: hemograma, dosagem de bilirrubina, lactato desidrogenase (LDH), haptoglobina e hemoglobina na urina. A presença de esquizócitos, haptoglobina baixa, methaemalbumin aumentada e hemoglobina na urina ocorre na hemólise intravascular; a presença de esferócitos, bilirrubina não conjugada aumentada ocorre na hemólise extravascular. Na AHAI a quente anticorpos anti-IgG são normalmente detectados no teste de coombs direto, enquanto que na AHAI a frio anticorpos anti-C3d geralmente estão presentes, devido a hemólise mediada por IgM (Barcelini et al., 2014).

O diagnóstico da AHAI primária depende da demonstração de hemólise, evidência sorológica de autoanticorpos contra os glóbulos vermelhos do próprio paciente e a exclusão de causas secundárias identificáveis em 20% a 80% dos casos (Gehrs 2002).

6. Tratamento da AHAI

O tratamento tem por objetivos reduzir a produção de anticorpos, diminuir a quantidade de anticorpos viáveis e diminuir ou cessar a hemólise mediada por auto anticorpos e complemento (Rose et al, 1997).

A eficácia do tratamento depende do tipo de anticorpo (IgG, IgM, IgA, IgG e IgM) e da causa (primária ou secundária). Geralmente as AHAI por IgM e de causa secundária respondem pior ao tratamento (Cançado et al, 2005).

O tipo de tratamento depende da gravidade da hemólise. Tratamentos de suporte incluindo suplementação de ácido fólico, transfusão de glóbulos vermelhos e evitar a exposição ao frio podem ser utilizados (Gehrs 2002). Na AHAI com causas secundárias identificáveis, o tratamento deve ser voltado para a condição subjacente (Liu e Cheuk, 2017).

6.1 Tratamento da AHAI com hemólise compensada

Nos casos de hemólise compensada quando o paciente apresenta sinais clínicos e laboratoriais de hemólise (icterícia, esplenomegalia, reticulocitose, esferócitos e policromasia), sem desenvolver anemia; recomenda-se reposição de ácido fólico (5mg/dia) e acompanhamento clínico e laboratorial (Bordin, 2001).

6.2 Tratamento da AHAI induzida por drogas

Várias drogas podem induzir a formação de anticorpos contra si e contra antígenos eritrocitários, causando AHAI. A droga pode ser adsorvida as hemácias (exemplo penicilina), funcionando como hapteno e ligando-se a proteínas da membrana eritrocitária e estimular a síntese de anticorpos contra as hemácias (Rose et al., 1997). As drogas quinidina, fenacetina e cefalosporinas de terceira geração podem reagir com anticorpos formando imunocomplexos que são adsorvidos na superfície das hemácias, ativando o complemento e desencadear hemólise intravascular (Petz e Garratliy, 1980). As drogas alfa-metildopa e procainamida podem ainda induzir a formação de auto anticorpos que reagem com os antígenos de grupos sanguíneos e Rh das hemácias

(Bordin, 2001; Petz e Garratly, 1980; GerhrseFriedberg, 2002; Schwartz et al, 2000).

Quando a parte principal do antígeno é a droga, a suspensão desta é suficiente para o término da hemólise. Quando o anticorpo tem atividade contra glicoproteínas dos eritrócitos, o quadro hemolítico só cessa 2 a 12 semanas após suspensão da droga (Rose et al, 1997).

6.3 Tratamento da AHAI por autoanticorpos a quente

AHAI a quente é a mais comum das AHAI, sendo causada por auto anticorpos eritrocitários da classe IgG. Aproximadamente 98% das AHAI a quente envolvem anticorpos da subclasse IgG1 contra antígenos do sistema Rh, de natureza policlonal(Bordin, 2001).

A indicação do tratamento específico depende do quadro hemolítico e se indicado consiste em suplementação com ácido fólico e uso de corticosteroides (prednisona) para suprimir a produção de IgG. A predinisona parece atuar sobre os linfócitos T, diminuindo sua ação sobre os linfócitos B e estimulando a apoptose. Os glicocorticóides atuam ainda alterando a membrana dos macrófagos, diminuindo sua atividade fagocítica. Drogas quimioterápicas citotóxicas como ciclofosfamida, azatioprina e ciclosporina A também atuam nos linfócitos T, regulando sua expressão e diminuindo a produção de auto anticorpos(Rose et al., 1997).

A dose preconizada de prednisona é de 1 mg/Kg/dia, com a qual se obtém remissão completa ou parcial em cerca de 70% dos casos e deve ser mantida por pelo menos 2 a 4 semanas, até a normalização da hemoglobina e negatificação do coombs direto. A dose deve então ser reduzida gradualmente num período de 30 a 90 dias, até a suspensão completa (Rose et al., 1997; Swartz et al., 2000; Gerhrs e Friedberg, 2002). Entretanto, 80 a 85% dos pacientes podem apresentar recidiva após retirada do corticóide. Nas recidivas, pode-se empregar o mesmo esquema, ajustando a dose de forma a manter a hemoglobina acima de 10g/dl (Rose et al., 1997; Schwarts et al., 2000).

Nos casos de resposta insatisfatória ou contra indicação de corticóides, indica-se a esplenectomia ou drogas citotóxicas. A remoção do baço, exclui o principal sítio primário de hemólise extravascular, além de diminuir a produção

de anticorpos (Schwartz et al., 2000; Gerhrs e Friedberg, 2002). Aproximadamente 60% a 70% dos pacientes mostram resposta completa ou parcial à esplenectomia. Um estudo comparando as respostas à esplenectomia de pacientes com AHAI primária e secundária mostrou 100% de remissão nos pacientes com AHAI primária e 50% a 55 % nos pacientes com AHAI secundária (Akpeck et al., 1999).

Pacientes que recaem após esplenectomia ou que não apresentam condições clínicas para a cirurgia, são candidatos ao uso de drogas imunossupressoras como ciclofosfamida (60 mg/m²/dia) ou azatioprina (80 mg/m²/dia) por pelo menos três a seis meses, comumente associada a prednisona, até obter redução da hemólise, estabelecendo-se então a dose mínima de imunossupressor. A taxa de resposta desses pacientes é de 40% a 60% (Rose et al., 1997; Gerhrs e Friedberg, 2002).

A plasmaférese terapêutica pode ser indicada nos casos de hemólise fulminante, como tratamento coadjuvante, até que a ação farmacológica do corticoide ou da droga citotóxica seja alcançada. A transfusão de hemácias deve ser evitada, pois os auto anticorpos destruíram também as hemácias transfundidas, ficando este procedimento limitado apenas a situações extremas com risco de óbito. Nestes casos preconiza-se pulsoterapia com metilprednisolona associada à transfusão de hemácias (Rose et al., 1997; Gerhrs e Friedberg, 2002; Garratty e Petz, 2002).

Outras drogas podem ser utilizadas em pacientes refratários aos corticoides como: danazol, ciclofosfamida, em alta dose e mais recentemente ciclosporina A e anticorpo monoclonal anti-CD 20, rituximab (Rose et al., 1997; Gerhrs e Friedberg, 2002; Morselli et al., 2002; Zecca et al., 2001).

6.4 Tratamento da AHAI por autoanticorpos a frio

A AHAI a frio é causada por anticorpos IgM contra antígeno I presente nas hemácias. Esses anticorpos ligam-se as hemácias nas regiões corpóreas mais frias e fixam o complemento. Ao retornar à áreas mais aquecidas, esses anticorpos se desligam deixando fragmentos do complemento na superfície das hemácias, que são removidas por células fagocitárias no fígado e raramente no baço (Bordin, 2002; GerhrseFriedberg, 2002).

Os pacientes com AHAI a frio geralmente não respondem bem aos corticóides e à esplenectomia e são resistentes também aos imunossupressores e ao uso de imunoglobulinas endovenosa, entretanto essas opções podem prevenir a diminuição da hemoglobina a níveis com risco de vida (Bordin, 2002; GerhrseFriedberg, 2002).

Na AHAI a frio a hemólise pode estar relacionada à infecção por vírus ou mycoplasma. Neste caso há resolução espontânea do quadro, com a melhora da infecção e não há necessidade de tratamento. Geralmente a AHAI a frio é devida a proliferação clonal de linfócitos secundária a presença de doença neoplásica. Nesses casos o diagnóstico e tratamento quimioterápico da doença de base são fundamentais para resolução do quadro hemolítico (GerhrseFriedberg, 2002).

Os auto anticorpos IgM se encontram predominantemente no espaço intravascular e assim os pacientes com AHAI a frio são candidatos a plamaférese, embora esse procedimento não proporcione resposta duradoura (Bordin, 2002; GerhrseFriedberg, 2002).

Em pacientes clinicamente estáveis, o tratamento consiste em medidas de proteção ao frio e reposição de ácido fólico. Nos casos de hemólise grave, imunossupressão com clorambucil ou ciclofosfamida pode trazer benefício, bem como a administração de interferon alfa, que em alguns casos se mostrou eficiente na redução do grau de hemólise (Rose et al., 1997; GerhrseFriedberg, 2002; Sansonno et al., 2003). Nos casos de AHAI secundária a doença linfoproliferativa, tratamentos com quimioterápicos e mais recentemente com anticorpo monoclonal anti-CD20 tem se mostrado satisfatórios (Gerhrs e Friedberg, 2002; Morselli et al., 2002; Zecca et al., 2001).

Nos casos extremos pode ser necessário a transfusão de hemácias que deve ser precedida de pulso terapia com metilprednisolona e/ou da infusão de imunoglobulina endovenosa (Gerhrs e Friedberg, 2002; Garratty e Petz, 2002).

Na necessidade de transfusão, preconiza-se: utilizar hemácias o menos incompatível possível; empregar hemácias lavadas para remover proteínas séricas e complemento; transfundir lentamente pequenas quantidades (100 ml) em intervalos curtos; acompanhar o paciente durante a transfusão devido ao risco de agravamento da hemólise e de coagulação intravascular disseminada

(Bordin, 2002; Rose et al., 1997; Gerhs e Friedberg, 2002; Petz e Garratty, 1980; Garratty e Petz, 2002).

6.5 Tratamento da AHAI por IgA

Auto anticorpos a quente do tipo IgA raramente causam AHAI. A produção deste tipo de anticorpo depende é T-dependente e assim sendo os pacientes se beneficiam com o uso de corticosteróides. A esplenectomia pode ser útil nesses casos uma vez que predomina a hemólise extravascular (Rose et al, 1997; Gerhs e Friedberg, 2002).

6.6 Tratamento da AHAI mista (IgG e IgM)

A AHAI mista (por anticorpos a quente e a frio) ocorre em 5% dos casos. Quando os auto anticorpos IgM apresentam grande amplitude térmica e reagem intensamente em temperaturas acima de 37° C, o quadro tende a ser mais grave (Schwartz e Berkman, 2000; Gerhs e Friedberg, 2002).

6.7 Tratamento específico da AHAI

O tratamento específico para a AHAI idiopática inclui imunossupressores ou imunomoduladores. Tradicionalmente, os glicocorticóides são a terapia de primeira linha para pacientes com AIHA com até três quartos dos pacientes, demonstrando melhora dentro de três semanas. A recaída é, no entanto, comum (15% a 40%) após os glicocorticóides nos primeiros seis meses a um ano e, portanto, a maioria dos pacientes, respondendo aos glicocorticóides deve continuar com uma dose baixa de manutenção (Aladjidi 2011; Zanella 2014).

Efeitos adversos da terapia prolongada com glicocorticóides incluem Cushing, hipertensão, hiperglicemia, úlceras pépticas e redução da densidade óssea. A esplenectomia é considerada a terapia de segunda linha para pacientes com falha na terapia com corticóides. A resposta pós-esplenectomia varia de 60% a 75%, mas há riscos de trombose e infecções por bactérias capsuladas e parasitas, incluindo a malária (Katkhouda 1998).

Em pacientes com doença refratária, uma série de intervenções foram testadas com vários graus de sucesso. Estas incluem agentes imunossupressores, como ciclofosfamida, danazol, ciclosporina e micofenolato de mofetil (Hershko 1990;Moyo, 2002), bem como anticorpos monoclonais, incluindo anti-CD20 (rituximab) e anti-CD52 (alemtuzumab) (Zecca 2003; Cheung 2006). O rituximab com uma taxa de resposta de 80% a 90%, é cada vez mais utilizado em pacientes com AHAI nos quais falharam os glicocorticóides. Cada medicamento possui seus próprios efeitos colaterais (Cheung 2006;Moyo, 2002; Zecca 2003). As intervenções que visam remover os autoanticorpos circulantes incluem imunoglobulina intravenosa e troca do plasma (Flores, 1993; Smith 2003). A acessibilidade às medidas acima pode ser limitada em países pobres em recursos.

A imunossupressão ou a imunoterapia funciona interferindo na destruição dos glóbulos vermelhos, mas há poucos estudos sobre os efeitos desses tratamentos em pessoas com AHAI.

Pak-yin Liu e Cheuk (2017) possuem o protocolo de um estudo para a Cochrane Review (Intervention), visando determinar os efeitos de vários tratamentos modificadores da doença em pessoas com AHAI. Esses autores estudarão tratamentos imunossupressores e imunomoduladores, incluindo corticosteroides, imunoglobulinaintravenosa (IGIV), rituximab, alemtuzumab, azatioprina, ciclosporina, micofenolato de mofetil (MMF), troca do plasma e esplenectomia. Os tratamentos serão comparados entre si, com placebo, com tratamento de suporte isolado e com o não tratamento.

Os componentes do complemento são importantes alvos para inibição dependendo do tipo de AHAI. A modulação do complemento para tratamento da AHAI ainda não é uma modalidade de terapia baseada em evidências, entretanto vários estudos experimentais e pré-clínicos estão em andamento e algumas observações clínicas têm sido relatadas. Os estudos clínicos com novos inibidores do complemento provavelmente ainda não estão muito a frente (Berentsen and Sundic, 2015).

O inibidor de C1 (C1-INH) derivado de plasma ou recombinante tem sido estudado e verificou-se que na AHAI a produção desse componente é normal, indicando que esse componente não bloqueia a hemólise mediada por complemento. Eculizumab, um anticorpo monoclonal humanizado contra C5,

tem se mostrado eficiente em inibir o complemento e portanto pode bloquear o complexo de ataque à membrana (MAC) e prevenir a hemólise intravascular. Entretanto o estudo de Hillman et al, (2006), avaliando a hemoglobinúria paroxística noturna, mostrou que a hemólise não é completamente evitada, provavelmente porque nesses pacientes faltam tanto inibidores da sequência terminal lítica, como inibidores da fase inicial da via clássica e portanto ocorre moderada hemólise mediada por fagócitos, após opsonização com C3b (Hill et al, 2010).

Algum novo inibidor do complemento tem sido estudado em fase pré-clínica, porém não ainda *in vivo*. Compstatin Cp40 é um inibidor da clivagem de C3, que tem se mostrado eficiente em evitar a hemólise de hemácias de pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna *in vitro* (Rizitano et al., 2014). O TNT003, um anticorpo monoclonal de camundongo anti-C1s tem se mostrado eficiente em evitar completamente a hemólise induzida por crioaglutininas *in vitro* (Shi et al, 2014).

7. Conclusão

Os tratamentos específicos para AHAi ainda carecem de estudos clínicos comparando as diversas drogas entre si e com controles e de revisões sistemáticas posteriores para comprovar sua eficiência no tratamento, baseada em evidências.

8. Referências Bibliográficas

1. Dacie J. The auto-immune haemolytic anaemias: introduction, in *The Haemolytic Anaemias*, J. Dacie, Ed., vol. 3, pp. 1–5, Churchill Livingstone, London, UK, 1992.
2. Sokol RJ, Hewitt S, Booker DJ, Morris BM. Patients with red cell autoantibodies: selection of blood for transfusion. *Clin Lab Haematol.* 1988;10:257–64 [[PubMed](#)]
3. Michel M, Classification and therapeutic approaches in auto immune hemolytic anemia: an update. *Expert Review of Hematology*, 2001, 4(6): 607–18.
4. Cançado RD, Langhi Jr DM, Chiattoni CS. Tratamento da anemia hemolítica auto-imune. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo* 2005; 50(2):56-60.
5. Packman CH, Hemolytic anemia due to warm auto antibodies, *BloodReviews*, 2008, 22 (1): 17–31.
6. Stahl D and Sibrowski W. Warm auto immune hemolytic anemia is an IgM-IgG immune complex disease. *Journal of Autoimmunity*, 2005, 25 (4): 272–82.
7. Berentsen S, Tjønnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated auto immune hemolytic anemia. *BloodReviews*. 2012;26:107–15 [[PubMed](#)]
8. Rosse WF and Adams JP. The variability of hemolysis in the cold agglutinin syndrome. *Blood*, 1980, 56 (3): 409–16.
9. Berentsen S and Sundic T, Red blood cell destruction in autoimmune hemolytic anemia: role of complement and potential new targets for therapy. *Bio Med Research International*, 2015, 2015 (2015), Article ID 363278, 11 pages
10. Zanella A, Barcellini W. Treatment of auto immune hemolytic anaemias. *Haematologica*, 2014;99:1547–1554. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
11. Valent P, Lechner K. Diagnosis and treatment of auto immune haemolytic anaemias in adults: a clinical review. *Wien Klin Wochenschr.* 2008;120:136–151. [[PubMed](#)]
12. Petz LD and Garratty G, Eds., *Immune Hemolytic Anemias*, Churchill Livingstone, New York, NY, USA, 2004.
13. Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T et al. New insights into childhood auto immune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica*. 2011, 96(5):655-63.

14. Gehrs BC and Friedberg RC, Auto immune hemolytic anemia, American Journal of Hematology, 2002, 69 (4): 258–271.
15. Bass GF, Tuscano ET, Tuscano JM. Diagnosis and classification of auto immune hemolytic anemia. Autoimmun Rev. 2014;13:560-564. [PubMed]
16. Barcellini W, Fattizzo B¹, Zaninoni A et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary auto immune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. Blood, 2014, 124(19):2930-6.
17. Rose W, Bussel J, Ortel T. Challenges in managing auto immune disease. In: McArthur JR, Schechter GP, Platt OS, editors. Hematology. Washington (DC): American Society of Hematology; 1997, 92-4. [The American Society of Hematology Program Book]
18. Liu, AP e Cheuk DKL. Disease-modifying treatments for primary autoimmune haemolytic anemia (Protocol, Intervention). Cochrane Haematological Malignancies Group, 2017. DOI: 10.1002/14651858.CD012493
19. Bordin JO. Anemias hemolíticas imunes. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia: fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu; 2001, p. 329-37.
20. Petz LD, Garratty G. Management of auto immune hemolytic anemias. In: Petz LD, Garratty G, editors. Acquired immune hemolytic anemias. New York: Churchill Livingstone; 1980. p.392-440.
21. Schwartz RS, Berkman EM, Silberstein LE. Auto immune hemolytic anemias. In: Hoffman RH, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein, LE, editors. Hematology: basic principles and practice. 3rd ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2000. p.611-30.
22. Akpek G, McAneny D, Weintraub L. Comparative response to splenectomy in Coombs-positive auto immune hemolytic anemia with or without associated disease. Am J Hematol 1999; 61:98-102.
23. Garratty G, Petz LD. Approaches to selecting blood for transfusion to patients with auto immune hemolytic anemia. Transfusion 2002; 42:1390-2.
24. Morselli M, Luppi, M, Potenza L, Facchini L, Tonelli S, Dini D, et al. Mixed warm and cold autoimmune hemolytic anemia: complete recovery after 2 courses of rituximab treatment. Blood 2002; 99:3478-9.
25. Zecca M, De Stefano P, Nobili B, Locatelli, F.- Anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of severe, immunemediated, pure red cell aplasia and hemolytic anemia. Blood 2001; 97:3995-7.

26. Sansonno D, Lauletta G, Tucci FA, Boiocchi M, Dammacco F. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon α with an anti-CD20. *Blood* 2003; 101:3818-26.
27. Zanella A¹, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica*. 2014 Oct;99(10):1547-54.
28. Katkhouda N, Hurwitz MB, Rivera RT, Chandra M, Waldrep DJ, Gugenheim J, Mouiel J. Laparoscopic splenectomy: outcome and efficacy in 103 consecutive patients. *Ann Surg*. 1998 228(4):568-78.
29. Hershko C, Sonnenblick M, Ashkenazi J. Control of steroid-resistant autoimmune hemolytic anemia by cyclosporine. *British Journal of Haematology*. 1990, 10 (111):1365-2141.
-
30. Moyo VM, Smith D, Brodsky I, Crilley P, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2002; 100:704-6.
31. 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 [[PubMed](#)]
32. Cheung WW, Hwang GY, Tse E, Kwong YL. Alemtuzumab induced complete remission of autoimmune hemolytic anemia refractory to corticosteroids, splenectomy and rituximab. *Haematologica*. 2006;91(Suppl 5):ECR13. [[PubMed](#)]
33. Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients. *Am J Hematol*. 1993 44(4):237-42.
34. Smith JW, Weinstein R for the AABB Hemapheresis Committee: Therapeutic Apheresis: A summary of current indication categories endorsed by the AABB and the American Society for Apheresis. *Transfusion*. 2003;43:820–2 [[PubMed](#)]
35. Berentsen R, Sundic T. Red blood cell destruction in autoimmune hemolytic anemia: role of complement and potential new targets for therapy. *Biomed Research International*, v. 2015, 11 pages, 2014.
36. Hillmen P, Young NS, Schubert J et al., "The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria," *The New England Journal of Medicine*. 2006, 355(12):1233–1243.
37. Hill A, Rother RP, Arnold L, Kelly R, Cullen MJ, Richards SJ, Hillmen P. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmask slow-level extra vascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica*. 2010;95:567–573. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

38. Risitano AM, Ricklin D, Huang Y, et al. Peptideinhibitors of C3 activation as a novel strategy of complement inhibition for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014;123(13):2094-2101.

39. Shi J, Rose EL, Singh A, Hussain S, Stagliano NE, Parry GC, Panicker S. TNT003, an inhibitor of the serine protease C1s, prevents complement activation induced by cold agglutinins. *Blood*. 2014; 123:4015–4022. [\[PubMed\]](#)