

11237 11237
Zej
90

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores
Hospital General Centro Médico
La Raza I. M. S. S.



ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE, ASPECTOS CLINICOS Y DE LABORATORIO. RESULTADOS PRELIMINARES EN 10 CASOS INFANTILES

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :
DR. MARTIN ARTURO IBARRA FONTES

MEXICO, D. F.

1982-1985

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	PAG.
OBJETIVOS -----	1
ANTECEDENTES-----	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA-----	8
HIPOTESIS-----	9
MATERIAL Y METODOS-----	10
RESULTADOS-----	11
GRAFICAS Y CUADROS-----	14
DISCUSION-----	25
CONCLUSIONES-----	28
BIBLIOGRAFIA-----	29

OBJETIVO GENERAL:

1. Encontrar factores útiles en el pronóstico, a través del análisis estadístico de casos de niños con anemia hemolítica autoinmune.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Efectuar la comparación en la evolución clínica de los casos, considerando los distintos tipos de hemaglutininas.
2. Correlacionar biometría hemática, reticulocitos, - plaquetas, precursores de series blanca y roja, así como otros datos de laboratorio con el tipo de anticuerpos.
3. Efectuar comparaciones entre distintas edades, forma de inicio (abrupto ó prolongado) con el curso - posterior de la enfermedad (aguda ó crónica).

ANTECEDENTES:

Uno de los mecanismos más importantes por el cual las células rojas pueden ser destruidas en el resultado del proceso inmunológico. En forma ocasional, debido a alguna malinterpretación de parte del sistema inmune, las células del huésped pueden ser destruidas por error. La anemia hemolítica autoinmune resulta cuando las células rojas se convierten en blanco del proceso inmunológico (1).

La anemia hemolítica autoinmune no es frecuente, en varios centros se estudian al año 15 a 30 casos con frecuencia de un caso por 75 000 a 80 000 personas en la población general. Sin embargo la anemia hemolítica autoinmune no es rara en niños (2).

En edades infantiles la mayor incidencia del padecimiento es en los primeros cuatro años de la vida, con predominio del sexo masculino en una relación 2:1; y se han reportado casos familiares (3).

La enfermedad de tipo agudo se observa generalmente en edades de 2 a 12 años, y el tipo crónico se observa más en edades menores de 2 años o mayores de 12 años. Se ha visto mayor cantidad de padecimientos asociados en pacientes de sexo femenino (4).

En 16 a 32% la anemia hemolítica se acompaña de transtor

nos inmunológicos ó enfermedades crónicas, pero en más del 50% es precedida de infección ó inmunización. La mayoría de los pacientes cursa con enfermedad aguda autolimitada (5,6).

Se cree que dos mecanismos principales intervienen en la destrucción de los eritrocitos: En primer lugar, la adherencia de los fagocitos a receptores del complemento, o a la porción Fc de la inmunoglobulina. En segundo lugar, la activación del complemento que conduce a lisis intravascular directa (7).

Los receptores para IgG en monocitos y macrófagos aumentan en pacientes con anemia hemolítica autoinmune. Los glucocorticosteroides producen un decremento de estos receptores en pacientes con anemia hemolítica autoinmune y en sujetos normales (8).

En padecimientos autoinmunitarios se ha reportado principalmente inhibición y disminución de linfocitos T "supresores" (9). Otros estudios señalan por el contrario, aumento en la actividad de linfocitos T "apoyadores" (10).

Cerca del 50% de los anticuerpos en la anemia hemolítica autoinmune tiene especificidad Rh, y los autoanticuerpos en el sistema Kell de grupos sanguíneos son menos frecuentes. Puede ocurrir depresión de los antígenos Rh y Kell (11); fenómeno cuya naturaleza transitoria se encuentra relacionada a uno de los episodios agudos de hemólisis (12). En algunos casos los autoanticuerpos no parecen causar destrucción acelerada de las células

rojas in vivo (13). En otros casos (14), anticuerpos de variedad "simuladora" pueden causar positividad de la prueba de anti globulina. Algunas veces, se puede comprobar acción inhibitoria del plasma hacia los progenitores eritroides en médula ósea, al parecer, mecanismos patogénicos similares a los de la anemia -- aplásica tipos I y II (15).

Las infecciones por citomegalovirus u otros agentes virales, y las anomalías cromosómicas, tal vez reflejan defectos inmunológicos predisponentes (16).

El cuadro clínico puede ser muy variable, pues puede ser insidioso o fulminante. Muchos de los síntomas son atribuibles a la presencia de la anemia. La hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia y linfadenopatías, tienden a variar de acuerdo a las enfermedades asociadas (2).

La clasificación de las anemias hemolíticas autoinmunes en la infancia comprende cuatro grupos:

1. Hemólisis por anticuerpos "calientes".
2. Hemólisis por anticuerpos "fríos".
3. Anemia hemolítica inducida por fármacos.
4. Hemoglobinuria paroxística nocturna (1).

De acuerdo al tiempo de evolución y comportamiento clínico se puede distinguir a tres grupos:

1.- Baja edad, instalación aguda, rápida recuperación total e inmunoglobulinas normales.

II. Rango amplio de edad, instalación aguda, púrpura ocasional, recuperación eventual, inmunoglobulinas anormales.

III. Instalación indeterminada, retraso en el crecimiento y desarrollo, púrpura, neutropenia, linfadenopatías, varias enfermedades y complicaciones, alta mortalidad, duración indefinida e inmunoglobulinas anormales (16).

En la anemia hemolítica por anticuerpos "calientes" existe mejor interacción a 37G, puede ser postviral, idiopática o asociada a colagenopatías y desórdenes inmunológicos. La prueba de antiglobulina generalmente es positiva para IgG o C3, aunque también el tipo de anticuerpo depende de los padecimientos asociados. Los pacientes con síndrome de crioglobulinas (usualmente IgM que reacciona a temperaturas menores de 37G), casi siempre tienen el antecedente de infección por micoplasma o virus. La hemoglobinuria paroxística por exposición al frío, se debe a un anticuerpo IgG (Donath-Landsteiner), y puede ocurrir en sífilis congénita o terciaria, ser postviral o idiopática (1).

La anemia hemolítica por fármacos es producida por cuatro mecanismos fisiopatológicos: Tipo hapteno, tipo quinidina - (IgM), tipo alfametildopa (IgG) y revestimiento inespecífico -- (2).

La hemoglobinuria paroxística nocturna, es un trastorno raro de las células pluripotenciales que se manifiesta como --- anomalías de la membrana celular, con excesiva fijación y - destrucción por una vía anormal del complemento (1).

La historia clínica puede brindar valiosa información -- acerca de la etiología y enfermedades asociadas. Los hallazgos clásicos son palidez, ictericia y esplenomegalia. La púrpura -- puede encontrarse en el síndrome de Evans (anemia hemolítica autoinmune y púrpura trombocitopénica). Los principales criterios de laboratorio son la positividad de las pruebas de antiglobulina, sensibilidad a la temperatura y especificidad de anticuerpos. En forma complementaria puede detectarse reticulocitosis ó reticulocitopenia, bilirrubinas elevadas, haptoglobinas bajas ó ausentes y deshidrogenasa láctica elevada (17). La médula ósea puede mostrar hiperplasia eritroide en la mayoría de los casos, pero puede ser de celularidad normal ó hipocelular con infiltración de linfocitos. La biometría y el frotis en sangre periférica se relacionan en forma característica con el tipo de hemólisis aguda ó crónica (4).

Sólo aproximadamente 2 a 5% de todos los pacientes con anemia hemolítica autoinmune tendrán prueba de antiglobulina negativa (18). La forma de depuración de eritrocitos, el sitio de secuestración en órganos, la reacción al tratamiento y el -- pronóstico, guardan relación con el tipo de anticuerpos que causan la hemólisis (2).

El pronóstico en general es bueno y empeora en sujetos con trombocitopenia, hemorragias y con hallazgo de anticuerpo circulante positivo (5). Los casos fatales casi exclusivamente se encuentran en pacientes con anemia hemolítica de tipo crónica

co (3,4). El pronóstico se encuentra relacionado en gran parte a cualquier enfermedad subyacente (6,19). Debe hacerse notar -- sin embargo, que si la enfermedad ocurre en un episodio agudo - en un niño previamente sano que no tiene enfermedad subyacente demostrable, el pronóstico es excelente (19).

La mortalidad global en las series de casos infantiles - reportados en la literatura, oscila entre 10 y 25% (3-6).

En el tratamiento de los pacientes con enfermedad hemolítica autoinmune, la transfusión nunca debe considerarse contraindicada, incluso cuando la prueba de compatibilidad resulta fuertemente incompatible. Los valores del hematocrito y hemoglobina a menudo se sobreestiman como criterio de transfusión. Considerando los hallazgos clínicos, la evidencia de progresión de la anemia es de importancia crucial (20). La efectividad de los corticoesteroides en la fase aguda se ha calificado con un 68.6%, y en el tratamiento prolongado con un 35%. Se han obtenido resultados favorables con una asociación de corticoesteroides y ciclofosfamida ó azatoprina en un 60.5% de pacientes, mientras que la potencialidad de los corticoesteroides administrados solos - fué de 18.6%. La esplenectomía fue efectiva en un 81% de los pacientes (21).

Planteamiento del Problema:

El tipo de anticuerpo, la asociación ó no a trombocitopenia, el grupo etario y forma inicial de la instalación del cuadro clínico, son factores que se han involucrado en relación al pronóstico de la hemólisis inmunológica.

¿En que grado determinan el curso clínico de la enfermedad y el pronóstico?

Hipótesis:

1. La anemia hemolítica autoinmune en niños tiene mal pronóstico cuando se produce por hemaglutininas IgM.
2. La anemia hemolítica autoinmune asociada a trombocitopenia tiene mal pronóstico.
3. La anemia hemolítica autoinmune tiene mejor pronóstico en niños pequeños y cuando la instalación del cuadro clínico es súbito.

MATERIAL Y METODOS:

En forma retrospectiva se analizaron 10 casos infantiles de anemia hemolítica autoinmune acontecidos desde Enero de 1976 a Diciembre de 1984. Todos estos pacientes fueron manejados a base de esteroides, transfusiones y tratados en el servicio de Hematología Pediátrica del Centro Médico La Raza.

Los criterios utilizados en el diagnóstico son clínicos y de laboratorio (17). La evidencia de anticuerpos calientes se obtuvo por la positividad de la prueba de Coombs. Las observaciones se realizaron correlacionando edades, inmunoglobulinas y datos de laboratorio, así como también si el padecimiento fué crónico ó agudo. Se acepta generalmente que la enfermedad es crónica cuando se prolonga por más de 3-6 meses (en este caso por más de 6 meses), y que la instalación del cuadro sea insidiosa (3,4). Si bien la intención inicial era incluir a todos los tipos los tipos de hemólisis inmunológica de la infancia -- (1); en el presente estudio sólo se trata de casos de hemólisis por anticuerpos calientes.

Por el tamaño reducido de la muestra y el carácter nominal y cualitativo de muchos de los datos, el análisis estadístico requiere de métodos no paramétricos en forma simple y directa.

RESULTADOS:

La edad de los pacientes variaba de 4 meses a 15 años. Hubo 3 pacientes masculinos y 7 femeninos, con predominio del sexo femenino en relación 2.3:1 (véase fig. 1). Todos los pacientes - con enfermedad crónica ó IgM (casos 1,2,6 y 8), tenían edades entre 11 y 15 años.

De los casos agudos, la mayoría presentó inicio súbito, y en el resto la instalación fue prolongada aunque no por más de una semana. En los casos crónicos el inicio siempre fue prolongado. Comparativamente hubo mayor cantidad de pacientes con prodromo infeccioso de rinofaringitis ó faringoamigdalitis, en el padecimiento de tipo agudo. Los signos y síntomas clásicos, a excepción de la casi total ausencia de esplenomegalia, estuvieron constantes en ambos tipos de padecimientos (tabla 1). La duración de la hemólisis varió en un rango de 1 semana a 10 meses, detectándose dos casos de síndrome de Evans (casos 2 y 8), entre los pacientes con tipo crónico (Fig. 2).

La positividad de inmunoglobulinas IgG ó IgC3 se encontró en un alto porcentaje de los pacientes, asimismo en menores porcentajes se detectó positividad para IgM, IgA e IgC4. La especificidad Rh de los anticuerpos se encontró en 80%, y el porcentaje de anticuerpos circulantes fue de 60% en el total de pacientes (véase tabla 2). La proporción de casos con IgM, complemento y anticuerpo circulante positivos, fue mayor entre los pacientes con tipo crónico. Los pacientes con IgM, también tuvieron positi

vidad para IgA. (casos 1 y 2); (véase tabla 3). La persistencia inicial de hemólisis verificada mediante cifras de hematocrito fué mayor entre pacientes con IgG, asimismo en estos pacientes se observó mayor fluctuación de las cifras en los primeros 2 meses (figs. 3 y 4). Los niveles de bilirrubina directa en promedio fueron mayores en pacientes con autoanticuerpo IgM, comparados a los de pacientes con IgG (fig. 5).

En todos los pacientes se observó elevación de alguna de las enzimas hepáticas, por otra parte, no se encontró ninguna relación de TGP ó TGO con la forma crónica ó aguda, tipo de autoanticuerpo ó grado de hemólisis (tabla 4). La elevación de la DHL en pacientes con IgM no es uniforme, por el contrario hay valores en extremos opuestos, incluso bajos (caso 2), y sólo se aprecia un notable descenso en el paciente con IgM y tipo agudo (caso 1), (véase fig. 6).

Al inicio de la enfermedad las cifras promedio de hemoglobina entre pacientes con IgM e IgG, no son muy disímiles, -- sin embargo, existe mayor amplitud de rango en pacientes con -- IgG. La cuenta inicial de reticulocitos en promedio fué mayor -- para pacientes con IgM, y también su amplitud de rango. La presencia de precusores de series blanca y roja ocurrió siempre en pacientes con IgM, y en una alta proporción de casos con IgG. -- Las cifras de leucocitos son similares, y en promedio la cuenta plaquetaria fué menor en pacientes con IgM, pero dentro de límites normales a excepción del caso con trombocitopenia - - -

(Caso 8). Sólo se efectuó médula ósea en 5 pacientes, - una de estas resultó normal (caso 6); los hallazgos comunes son hiperplasia o hipoplasia eritroide, incluso ausencia de serie roja (caso 4); megacariocitos aumentados ó disminuídos, cambios megaloblásticos (caso 9); sin relación con el tipo de autoanticuerpo y formas crónicas ó agudas.

El paciente con trombocitopenia e IgG (caso 8), mostraba médula ósea con hipercelularidad y megacariocitos aumentados, - datos compatibles con púrpura trombocitopénica.

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO

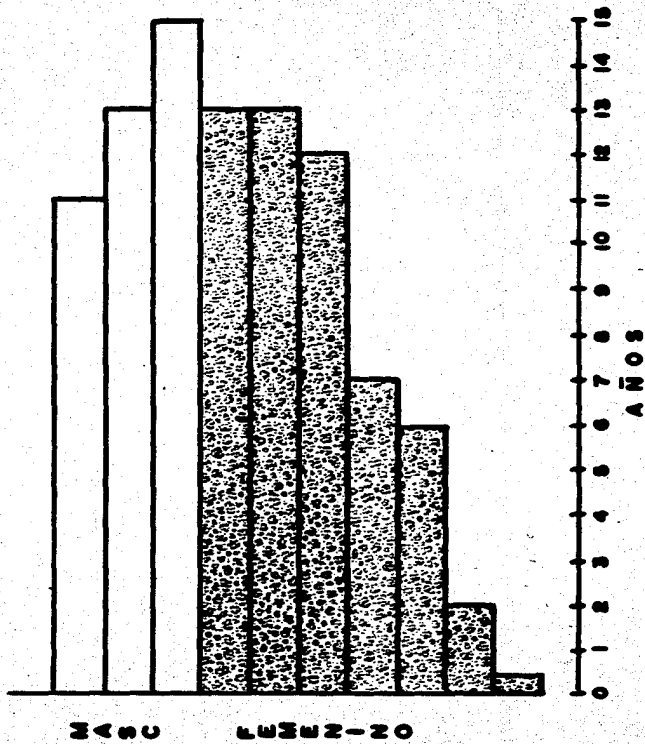


FIG. 1

ASPECTOS CLINICOS INICIALES EN PACIENTES CON ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE.

	AGUDA (N = 7)	CRONICA (N = 3)
INSTALACION DE SINTOMAS:		
ABRUPTA	5	
PROLONGADA	2	3
DATOS DE PRODROMO INFECCIOSO	4	1
SIGNOS Y SINTOMAS:		
PALIDEZ	6	3
ICTERICIA	6	3
LETARGO	5	3
ORINA OSCURA	4	3
CEFALEA	2	1
PERDIDA DE PESO	1	1
FIEBRE		2
HEPATOMEGALIA	3	3
ESPLENOMEGALIA		1
LINFADENOPATIAS	2	
TAQUICARDIA	2	1
SOPLO SISTOLICO	2	1

CURSO DE LA ENFERMEDAD DESDE EL INICIO HASTA EL MOMENTO DE LA REVISION.

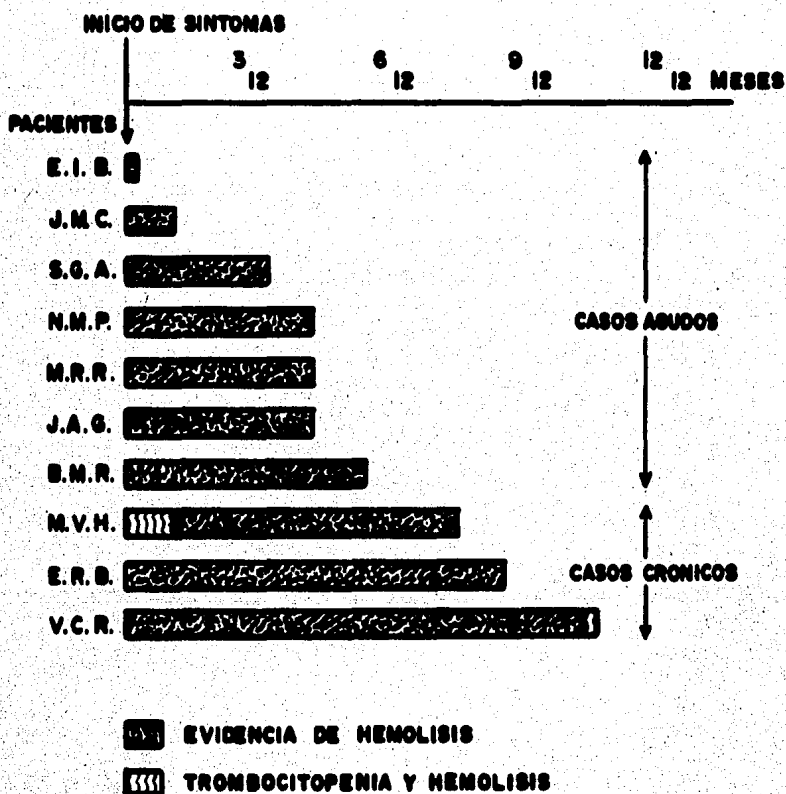


FIG. 2

**PORCENTAJES DE PACIENTES CON POSI
TIVIDAD MONOESPECIFICA, ESPECIFICIDAD
Rh y ANTICUERPO CIRCULANTE.**

ANTICUERPO	PORCIENTO
I g G	80 %
I g M	30 %
I g A	20 %
Ig C3	50 %
Ig C4	20 %
ESPECIFICIDAD Rh	80 %
Ac CIRCULANTE	60 %

TABLA-2

ASPECTOS SEROLOGICOS DE PACIENTES CON ENFERMEDAD CRONICA Y AGUDA.

ANTICUERPOS	AGUDA (N=7)	CRONICA (N=3)
Ig G	5	3
Ig M	1	2
Ig A	1	1
Ig C3, C4	3	2
Ac CIRCULANTE	2	3
ESPECIF. Rh	5	3

TABLA - 3

HEMATOCRITO EN PACIENTES CON POSITIVIDAD MO' :SPECIFICA
PARA IgM BAJO TRATAMIENTO CON ESTEROIDES y' :FUSIONES.

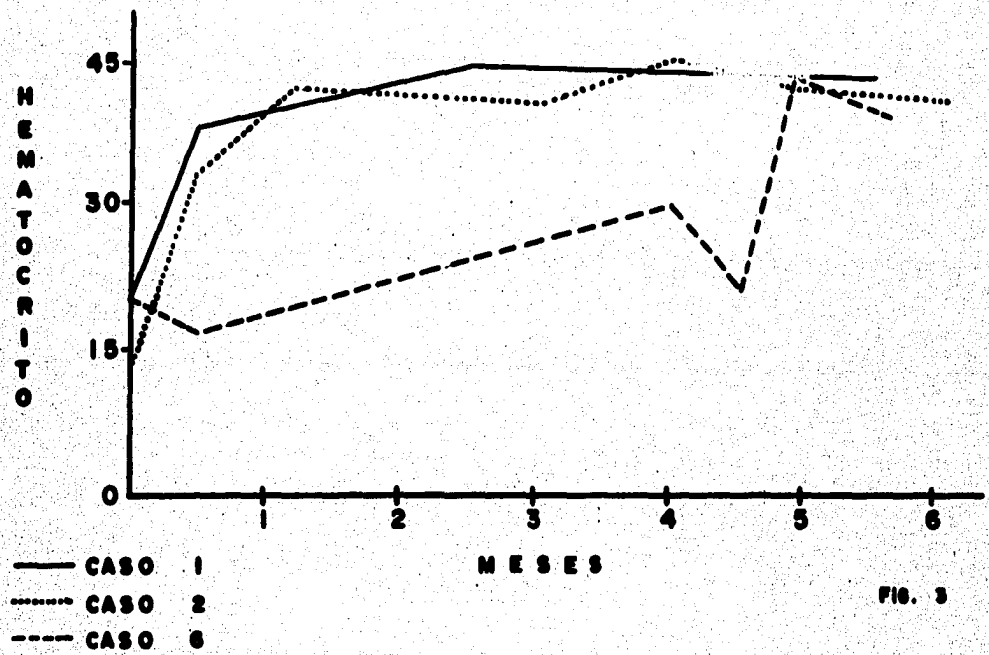


FIG. 3

**HEMATOCRITO EN PACIENTES CON POSITIVIDAD MONOESPECIFICA
PARA IgG BAJO TRATAMIENTO CON ESTEROIDES y TRANSFUSIONES.**

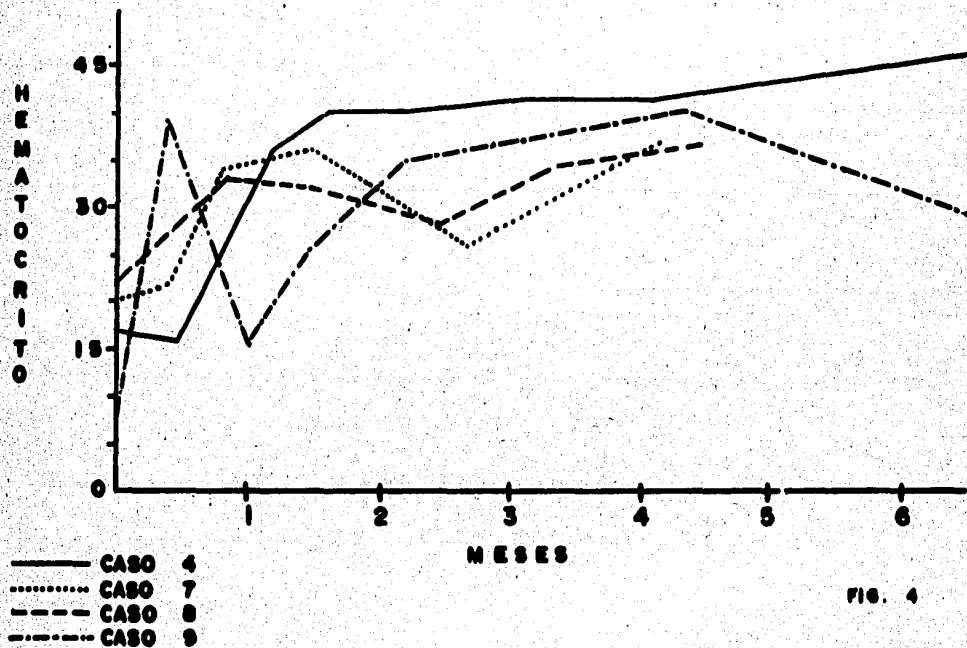


FIG. 4

BILIRRUBINAS Y AUTOANTICUERPOS AL INICIO DE LA ENFERMEDAD

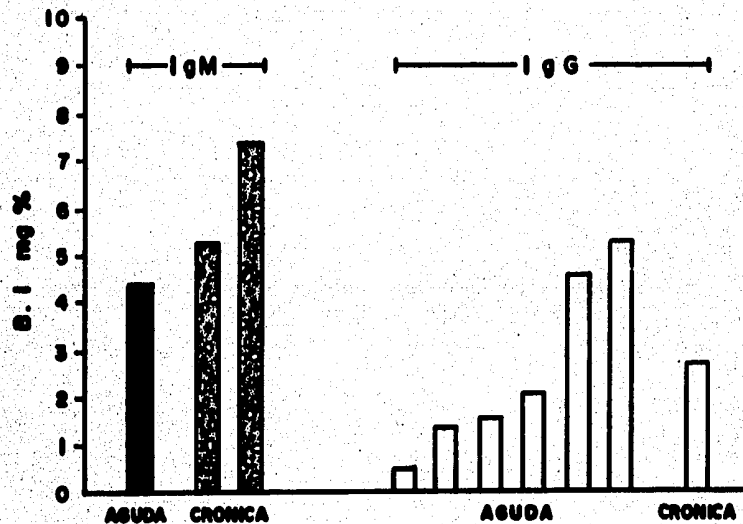


FIG. 9

**PACIENTES CON ANEMIA HEMOLITICA AUTO
INMUNE y ELEVACION DE PRUEBAS DE FUN.
CIONAMIENTO HEPATICO.**

	TGO	TGP	DHL
I g M.	2	2	2
I g G	6	4	6

TABLA - 4

DESHIDROGENASA LACTICA EN PACIENTES CON AUTOANTICUERPO IgM

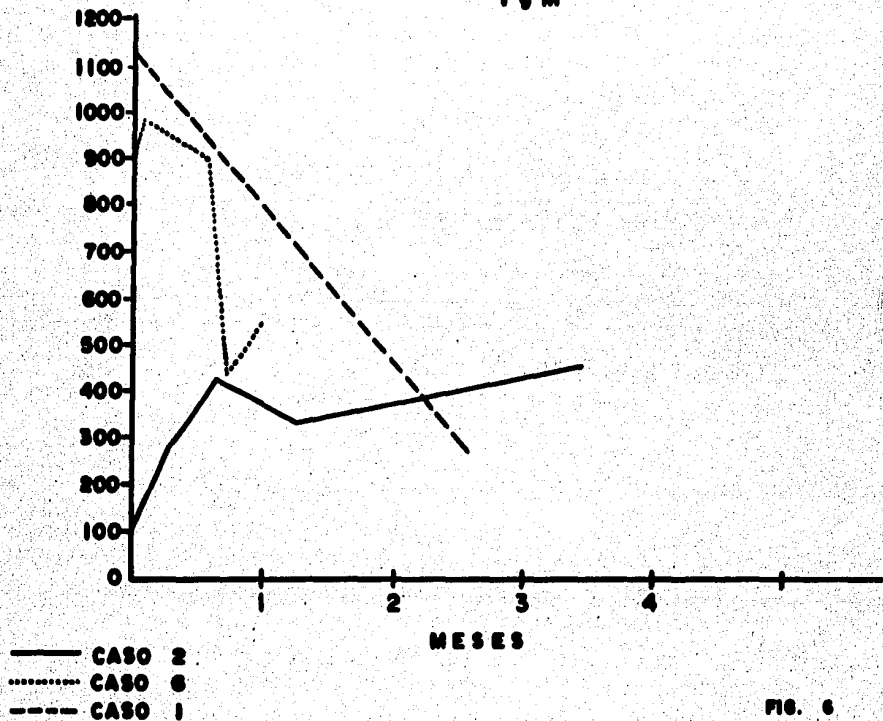


FIG. 6

AUTOANTICUERPOS Y DATOS DE LABORATORIO AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

DATOS DE LABORATORIO	Ig M (N = 3)	Ig G (N = 7)
HEMOGLOBINA (MEDIA)	5.6 RANGO 4.6 - 6.6	6.95 RANGO 2.2 - 16.3
RETICULOCITOS (MEDIA)	10.7 RANGO 0.2 - 30	6.4 RANGO 0.4 - 17.4
PRESENCIA DE NORMOBLASTOS	3	4
LEUCOCITOS (MEDIA)	11800 RANGO (3500-20000)	11000 RANGO (4900-24300)
PRECURSORES TEMPRANOS DE SERIE GRANULOCITICA	3	5
PLAQUETAS (MEDIA)	179,000 RANGO (137000-270000)	269,000 RANGO (144000- 59000)
TROMBOCITOPENIA < 150,000	1	0

TABLA - 5

DISCUSION

En nuestro estudio, la mayor incidencia de casos femeninos de anemia hemolítica autoinmune se encuentra en contraposición a los hallazgos de Habibi y col. (3), la serie de casos pediátricos más extensa que se ha reportado.

El tipo de padecimiento crónico, al igual que los hallazgos previos en los reportes de la literatura (4,5) se observó en pacientes púberes ó con edades cercanas a la pubertad. En los pacientes, el inicio súbito del cuadro clínico y evolución aguda posterior, coinciden con los hallazgos del grupo I de Zuelzer y col. (16). En forma similar los casos crónicos tuvieron inicio prolongado de signos y síntomas. La mayor asociación de pródromo infeccioso probablemente viral en los pacientes del tipo agudo, es compatible con los resultados de varios autores (1,5,6).

No se explica satisfactoriamente la ausencia casi total de uno de los síntomas cardinales como es la esplenomegalia, -- aunque Schrefber (2) menciona la variabilidad de las manifestaciones clínicas principales relacionadas al padecimiento subyacente (¿infección?). La trombocitopenia es atribuible a mala -- evolución ó cronicidad (3,5,16,19). De hecho uno de los pacientes (caso 8), ha evolucionado mal y se ha vuelto dependiente de esteroides. El caso 1 tiene antecedentes de un episodio de púrpura trombocitopénica antes de desarrollar anemia hemolítica autoinmune (¿existe relación entre IgM y mayor tasa de trombocito

penia?).

La mayor incidencia de anticuerpos calientes, IgC, IgC3 y menor incidencia de IgM, es totalmente compatible con los datos de autores y series de casos (1-3,5,6). La serie de Habibi y -- col. (3) reporta mayor incidencia de tipo crónico, y dentro de esta patología, mayor cantidad de reacciones tipo II positivas de antiglobulina poliespecífica (Coombs), es decir IgG e IgC3. La positividad para IgA es la excepción (3); y la deficiencia de IgA se ha asociado a disgammaglobulinemia y anemia hemolítica autoinmune (16).

El alto porcentaje de especificidad Rh, es congruente -- con las cifras reportadas por Issitt y col. (11). El anticuerpo circulante positivo por sí sólo es dato de mal pronóstico (5); todos los pacientes con IgM tuvieron anticuerpo circulante positivo. La mayor persistencia de reticulocitosis, esferocitosis en sangre periférica e inhibición de la eritropoyesis, ha sido descrito por Schreiber (2); en los casos observados, se detectó -- además mayor fluctuación en las cifras de hematocrito durante la evolución, por lo cual es probable la estrecha relación con este fenómeno.

No puede aseverarse que los mayores niveles de bilirrubina indirecta promedio en los pacientes con IgM sea significativa, debido al número reducido de pacientes. Esto representa una dificultad similar en la observación del comportamiento de las

enzimas hepáticas (TGO, TGP, DHL), a lo sumo puede afirmarse -- que existe elevación inicial constante en todos los casos (17), de alguna de ellas, y su utilidad sería en el monitoreo de la función sistémica.

No se encontraron los patrones característicos de las cifras de precursores de serie blanca para el tipo agudo ó crónico, descritos por Heisel y Ortega (4); lo cual es posible que sea más evidente con un número mayor de casos, y comparando (como es en el presente estudio), con el tipo de anticuerpo, también es factible que los resultados sean distintos.

La menor cifra de plaquetas en promedio de pacientes con IgM, el caso de trombocitopenia y hemólisis (caso 2); así como los antecedentes de púrpura trombocitopénica anterior al cuadro de hemólisis en el paciente 1 son sugestivos, por lo que cabe preguntarse de nuevo la posibilidad de una relación entre IgM y trombocitopenia.

CONCLUSIONES

1. El anticuerpo IgM como causante de anemia hemolítica autoinmune en niños, aumenta las probabilidades de que el padecimiento siga un curso crónico, y puede asociarse a trombocitopenia.
2. La trombocitopenia se asocia a la cronicidad del padecimiento y es signo de mal pronóstico.
3. El riesgo de padecer la variante crónica de anemia hemolítica autoinmune, es mayor conforme la edad es más cercana a la pubertad.
4. El inicio súbito del cuadro se relaciona más con la variante aguda y autolimitación de la enfermedad.
5. La elevación inicial de las enzimas hepáticas (TGO, TGP, -- DHL), no continúa un patrón característico de acuerdo con el tipo de anticuerpo, variantes crónica ó aguda de la anemia hemolítica autoinmune, por lo que su utilidad puede ser en el monitoreo de la función sistémica.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFIA

1. Rosse WF: Immune hemolytic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. En Nathan DG. Oski FA. (Eds): Hematology of infancy and childhood, second ed., Philadelphia, W.B. Saunders Company. 1981; Vol I, pp 419-432.
2. Schreiber AD: Anemia hemolítica autoinmunitaria. Clínicas pediátricas de Norteamérica. México, ed. Interamericana. 1980; Vol 2, pp 259-272.
3. Habibi B. Homberg JC. Schaison G. Salmon C: Autoimmune Hemolytic anemia in children, a review of 80 cases. Am J Med. - 1974; 56: 61-69.
4. Heisel MA. Ortega JA: Factors influencing prognosis in childhood autoimmune hemolytic anemia. Am J pediatr. Hematol Oncol. 1983; 5:147-152.
5. Zupánska B. Lawakowickz W. Górska B. Kozłowska J. Óchocka - M. Rokicka-Milewska R. et al: Autoimmune haemolytic anaemia in children. Br J Haematol. 1976; 34: 511-520.
6. Buchanan GR. Boxer LA. Nathan DG: The acute and transient nature of idiopathic immune hemolytic anemia in childhood. J Pediatr 1976; 88: 780-783.
7. Selama A. Bhakdi S. Mueller-Eckhardt C. Kayser W: Deposition of the terminal C5b-9 complement complex on erythrocytes by

- human red cell autoantibodies. Br J Haematol. 1983; 55: 161-169.
8. Fries LF. Brickman CM. Frank MM: Monocyte receptors for the Fc portion of IgG increase in number in autoimmune hemolytic anemia and other hemolytic states and are decreased by glucocorticoid therapy. J Immunol. 1983; 13: 1240-1245.
 9. Dianoff LS. Fundenberg HH: Familial autoimmunity: twenty -- years later. J Clin Lab Immunol. 1983; 11: 105-111.
 10. Molaro G. Santini G. De Paoli P. De Ponte C: Sottopopolazioni linfocitarie te malattie emolitiche autoimmuni. Haematologica. 1983; 68; 167-178.
 11. Issitt PD. Gruppo RA. Wilkinson SL. Issitt CH: Atypical presentation of acute phase, antibody-induced haemolytic anaemia in and infant. Br J Haematol. 1982; 52: 537-543.
 12. Issitt PD. Wilkinson SL. Gruppo RA: Depression of Rh antigen expression in antibody-induced haemolytic Anaemia. Br J Haematol. 1983; 53: 688.
 13. Marsh WM. Brown PJ. Di Napoli J: Anti-Wj: an autoantibody - that defines a high incidence antigen modified by the In -- (Lu) gene. Transfusion (Philadelphia). 1983; 23: 128-130.
 14. Ellis S. Reid ME. O'Day T: Autoantibodies mimicking anti Jk^b plus anti-Jk³ associated with autoimmune hemolytic ane-

mia in a primipara who delivered an unaffected infant. Vox Sang. 1983; 45: 53-59.

15. Haik G. Fauser AA. Weber S. Mass D: Reticulocytopenia in - severe autoimmune hemolytic anemia (AIHA) of the warm antibody type. Blut. 1983; 46: 321-327.
16. Zuelzer WW. Nastrangelo R. Stulberg CS. Poulik MD. Page RH. Thompson RI: Autoimmune hemolytic anemia, natural history - and viral immunologic interactions in childhood. Am J med. 1970; 49: 80-93.
17. Petz LD. Garratty G. The diagnosis of hemolytic anemia. -- Acquired immune hemolytic anemias. New York, Churchill Livingstone. 1980; pp 1-25.
18. Kulkarni GA. Wagner RF: The Coombs test and autoimmune hemolytic anemia. JAMA. 1983; 249: 1564-1565.
19. Klemperer MR: Hemolytic anemia: immune defects. En Smith CH (Ed): Smith's blood diseases of infancy and childhood, -- fourth ed., St. Louis Missouri, The C.V. Mosby Company. 1978; pp 260-286.
20. Petz LD: Transfusing the patient with autoimmune hemolytic Anemia. Clin Lab Med. 1982; 2: 193-210.
21. Zupánska B. Sylwestrowickz T. Pawłski S: The results of prolonged treatment of autoimmune haemolytic anaemia. Haematologica. 1981; 14: 425-433.