Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria
ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 09/12/2019
Data de Aprovação: 13/04/2020

ARTIGO ORIGINAL

Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes pediátricos portadores de anemia hemolítica autoimune em um serviço de referência

Clinical-epidemiological profile of pediatric patients with autoimmune hemolytic anemia in a reference center

Alan Gomes de Souza Contente[1], Fernanda Guedes de Carvalho[2], Thalita Cristina de Oliveira Brandão Campos[1], Tayana Aguiar Gomes[3]

Palavras-chave:
Anemia Hemolítica Autoimune,
Hematologia,
Palidez,
Criança.

Resumo

Objetivos: A anemia hemolítica autoimune (AHAI) é um grupo de doenças caracterizada pela presença de autoanticorpos que se ligam aos eritrócitos reduzindo o tempo de meia-vida dessas células. É uma condição rara que ocorre em cerca de 1-3 casos para cada 100.000 crianças ao ano, sendo mais comum no sexo masculino, na relação de 2:1 casos. Este estudo objetivou obter o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes pediátricos diagnosticados com anemia hemolítica autoimune, atendidos em um ambulatório de referência. **Métodos**: Participaram do estudo através de análise de prontuário e preenchimento do protocolo de pesquisa 24 crianças com AHAI atendidas no ambulatório de referência no período de 2009 e 2019 com idade entre 0 e 18 anos. Os dados clínicos, demográficos, laboratoriais e referentes à evolução dos pacientes foram obtidos retrospectivamente nos prontuários médicos. **Resultados:** Os resultados apontaram que a maioria das crianças é do sexo feminino (58%), recebe o diagnóstico precoce até os 2 anos de vida (58%). O teste de antiglobulina direta foi positivo em mais de 95% dos casos. Os pacientes apresentavam palidez cutaneomucosa (50%) como sintoma inicial. Contudo, deve-se avaliar as limitações inerentes ao trabalho, que apresentou uma casuística pequena devido à raridade da doença. **Conclusão:** O diagnóstico da AHAI deve ser feito precocemente, com base em uma história clínica detalhada, suspeitado pelo pediatra através dos sinais característicos de hemólise e iniciado o tratamento com corticoterapia, a qual apresenta altas taxas de remissão e cura da patologia.

Keywords:
Anemia,
Hemolytic,
Autoimmune,
Hematology,
Pallor,
Child.

Abstract

Objectives: The autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is a group of diseases characterized by the presence of autoantibodies that bind to erythrocytes reducing the half-life of these cells. It is a rare condition that occurs in about 1-3 cases per 100,000 children per year, more common in males in ratio of 2:1 cases. This study aimed to obtain the clinical and epidemiological profile of pediatric patients diagnosed with autoimmune hemolytic anemia (AIHA), treated at the reference outpatient clinic. **Methods:** Participated in the study through analysis of medical records and completion of the research protocol 24 children with AIHA attended at the reference outpatient clinic between 2009 and 2019, age from 0 to 18 years. Clinical, laboratory and outcome data were obtained from patients records. **Results:** The results showed that most of the children are female (58%), receive early diagnosis until 2 years of age (58%). The direct antiglobulin test was positive in over 95% of cases. The patients presented cutaneous-mucous pallor (50%) as the initial symptom. However, the limitations inherent in the study, which had a small sample due to the rarity of the disease, should be evaluated. **Conclusion:** The diagnosis of AIHA must be made early, based on a detailed clinical history, suspected by the pediatrician through the characteristic signs of hemolysis and initiated treatment with corticotherapy, which shows high rates of remission and cure of the pathology.

[1] Universidade Federal do Pará, Residência Médica em Pediatria - Belém - Pará - Brasil.
[2] fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Estado do Pará, Serviço de Hematologia Pediátrica - Belém - Pará - Brasil.
[3] Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, Residência Médica em Pediatria - Belém - Pará - Brasil.

Endereço para correspondência:
Alan Gomes de Souza Contente.
Universidade Federal do Pará. R. Augusto Corrêa, 01 - Guamá, Belém/PA, 66075-110. E-mail: alancont@hotmail.com

DOI: 10.25060/residpediatr-2021.v11n3-233

Este trabalho está licenciado sob uma Creative Commons Attribution 4.0 International License.

INTRODUÇÃO

A anemia hemolítica autoimune (AHAI) é um grupo de doenças caracterizada pela presença de autoanticorpos que se ligam aos eritrócitos reduzindo o tempo de meia vida dessas células. É uma condição rara que ocorre em cerca de 1-3 casos para cada 100.000 crianças ao ano, sendo mais comum no sexo masculino, na relação de 2:1 casos. Entretanto, em adolescentes é mais comum no sexo feminino. Não há predisposição quanto a raça ou relação com consanguinidade entre os pais[1-4]. A maioria dos diagnósticos é realizado na fase pré-escolar, nos primeiros 4 anos de vida[4,5].

A AHAI pode ser dividida em dois tipos de acordo com o tipo de autoanticorpos envolvidos. AHAI por anticorpos quentes é o tipo mais comum, ocorrendo em cerca de 70% dos casos e se manifesta na temperatura corpórea (em torno de 37ºC), geralmente por uma imunoglobulina do tipo IgG. Já a forma causada por anticorpos frios ocorre em torno de 30% dos casos, sendo esta ativada por imunoglobulina IgM[3,4,6].

Outra forma de classificação é quanto à primária e secundária. Na AHAI primária a anemia hemolítica é o único achado laboratorial e não se identificam doenças sistêmicas para explicar a presença dos autoanticorpos. Na AHAI secundária, a anemia hemolítica autoimune é apenas uma manifestação de uma doença de base, a exemplo do lúpus eritematoso sistêmico, doenças linfoproliferativas, exposição a medicamentos, após infecções e nos estados de imunodeficiência. Vale ressaltar que as principais causas na infância são infecções virais e bacterianas, enquanto que em adolescentes é mais frequentemente associada a imunodeficiências e doenças autoimunes[1,3-6].

O diagnóstico é clínico e laboratorial. As principais queixas relacionadas a doença costumam ser sintomas secundários a anemia em diferentes graus como astenia, palidez cutaneomucosa, icterícia e colúria. Ao exame físico, os sintomas mais encontrados são palidez e icterícia identificadas na conjuntiva e região palmar, hepato e esplenomegalia[7-9].

Os exames laboratoriais podem mostrar hemoglobina frequentemente inferior a 7g/dL associado à hiperbilirrubinemia à custa de bilirrubina indireta e elevação do desidrogenase lática (DHL). O número absoluto de reticulócitos estará elevado refletindo a hiperplasia medular secundária e a destruição periférica dos eritrócitos. No esfregaço de sangue periférico pode ser verificada a presença de esferócitos, esquizócitos e policromasia[1, 6, 10, 11]. Entretanto, o exame mais importante para o diagnóstico da AHAI é o teste de antiglobulina direta (TAD) que estará positivo em mais de 95% dos casos, agindo também como marcador de prognóstico da doença. Ressalta-se que em cerca de 5% dos casos o paciente pode possuir o diagnóstico de anemia hemolítica autoimune com TAD negativo, sendo o diagnóstico um desafio para os profissionais de saúde[4].

O tratamento depende da gravidade clínica e do tipo da AHAI. A transfusão de concentrado de hemácias deve ser criteriosa devido à dificuldade em achar um tipo compatível secundária à reação hemolítica transfusional concomitante[12].

A medicação de escolha para cerca de 80% dos pacientes de acordo com os principais *guidelines* será o corticosteroide que levará a uma resposta positiva de tratamento em mais de 80% dos pacientes em até três semanas do início da medicação. Outras opções de tratamento utilizadas para pacientes que não respondem à terapia com corticosteroides são imunoglobulina intravenosa, esplenectomia, ciclosporina e rituximabe apresentando respostas distintas ao tratamento, e plasmaférese no caso de AHAI por anticorpos frios[7, 8, 12].

O presente estudo terá como objetivo obter o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes diagnosticados com anemia hemolítica autoimune entre fevereiro de 2009 e fevereiro de 2019, atendidos em um ambulatório de referência, com idade entre 0 e 18 anos.

MÉTODOS

Aspectos éticos

O estudo foi realizado segundo os preceitos da declaração de Helsinki e do código de Nuremberg, respeitando as normas de pesquisa envolvendo seres humanos (Resolução CNS nº 466/2012) do Conselho Nacional de Saúde e a pesquisa somente foi iniciada após a aprovação do comitê de ética com o protocolo de aprovação 3.599.225.

Tipo de pesquisa

Trata-se de um estudo descritivo, quantitativo, retrospectivo de corte transversal, aplicado em pacientes com diagnóstico confirmado de anemia hemolítica autoimune, cadastrados na Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA).

Período de estudo

O estudo foi realizado no período de março de 2019 a dezembro de 2019.

Local e amostra

O estudo foi realizado na Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará, no município de Belém, estado do Pará, com pacientes diagnosticados com anemia hemolítica autoimune com idade entre 0 e 18 anos. Critérios de inclusão

Foram incluídos na pesquisa os pacientes com diagnóstico de anemia hemolítica autoimune entre 0 e 18 anos e diagnosticadas entre fevereiro de 2009 e fevereiro de 2019, sem distinção de cor, classe social e gênero após assinatura do termo de consentimento de utilização de dados (TCUD) pelo HEMOPA.

Critérios de exclusão

Foram excluídos da pesquisa os que não possuíam diagnóstico confirmado de anemia hemolítica autoimune, os maiores de 18 anos, os que possuíam outra citopenia ou os que tiveram seu diagnóstico antes de fevereiro de 2009 e após fevereiro de 2019.

Instrumentos e materiais

Foi aplicado o protocolo de pesquisa de elaboração própria dos autores para coleta dos dados nos prontuários.

Coleta de dados

Após o aceite da instituição, assinatura do termo de consentimento de utilização de dados e aprovação pelo comitê de ética em pesquisa, os dados foram coletados através da análise dos prontuários médicos dos pacientes diagnosticados e atendidos no período compreendido entre fevereiro de 2009 a fevereiro de 2019. Estes dados foram transcritos para o protocolo de pesquisa realizado pelos pesquisadores. Durante a pesquisa foram coletados dados de identificação como sexo, idade e naturalidade, bem como dados clínicos de cada paciente.

Análise de dados

Os dados foram, inicialmente, tabulados e posteriormente tratados estatisticamente através do programa Bioestat v. 5.3.

RESULTADOS

O presente estudo contou com 24 pacientes atendidos no período de 2009 a 2019 na Fundação HEMOPA no município de Belém no Estado do Pará, dos quais a maior parte dos pacientes é do sexo feminino 14 (58%), enquanto o sexo masculino apresenta 10 casos (42%).

A Tabela 1 apresenta o percentual, por faixa etária, dos pacientes diagnosticados com anemia hemolítica autoimune (AHAI) atendidos no período de 2009 a 2019 na Fundação HEMOPA. Observa-se que 14 pacientes estão na faixa de até 2 anos de idade (58%), entretanto, as faixas etárias com a menor quantidade de pacientes são as com idade entre 2 a 6 e 7 a 11 anos com distribuição igualitária, 3 casos (13%).

Tabela 1. Quantidade e percentual dos pacientes, por faixa etária, diagnosticados com AHAI e que foram atendidos no período de 2009 a 2019 na Fundação HEMOPA.

Faixa Etária	Quantidade	Percentual
Até 2 anos	14	58%
2 a 6 anos	3	13%
7 a 11 anos	3	13%
12 a 18 anos	4	16%
Total	24	100%

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Em relação ao tipo de anemia hemolítica autoimune, os pacientes diagnosticados com anemia hemolítica autoimune (AHAI) atendidos no período de 2009 a 2019 na fundação HEMOPA, ressalta-se que 12 (50%) dos pacientes apresentaram testes inconclusivos, seguido dos pacientes com anticorpos quentes que foram 10 (42%) e os mistos com 8% dos casos.

Quanto à história de doença autoimune, dos pacientes diagnosticados com anemia hemolítica autoimune (AHAI) atendidos no período de 2009 a 2019. Nota-se que 18 (75%) dos pacientes não tem nenhum histórico de doenças desse tipo, enquanto 6 (25%) apresentam histórico de lúpus eritematoso sistêmico. A maioria, 66% dos pacientes, não possui outras comorbidades infectocontagiosas, seguido de pacientes com Epstein-Barr vírus (EBV) 3 casos (13%) e HTLV com 2 pacientes (8%).

A Tabela 2 apresenta os sintomas iniciais, em percentual e números absolutos, dos pacientes diagnosticados com anemia hemolítica autoimune (AHAI) atendidos no período de 2009 a 2019. Nota-se que 9 pacientes (38%) apresentaram palidez cutâneo mucosa de forma isolada e 17 (70%) associado a outro sintoma ao diagnóstico, seguido por icterícia (16%).

Tabela 2. Quantidade e percentual dos sintomas apresentados ao diagnóstico pelos pacientes diagnosticados com AHAI e que foram atendidos no período de 2009 a 2019 na Fundação HEMOPA.

Sintomas iniciais	Quantidade	Percentual
Palidez cutâneo mucosa	9	38%
Icterícia	4	16%
Palidez cutâneo mucosa/febre	4	16%
Febre	3	13%
Palidez cutâneo mucosa/esplenomegalia/ febre	1	4%
Palidez cutâneo mucosa/esplenomegalia	1	4%
Palidez cutâneo mucosa/icterícia /esplenomegalia	1	4%
Palidez cutâneo mucosa/icterícia /febre	1	4%
Total	24	100%

Fonte: Protocolo de pesquisa.

A Tabela 3 apresenta o tratamento realizado, em percentual e números absolutos, dos pacientes diagnosticados com anemia hemolítica autoimune (AHAI) atendidos no período de 2009 a 2019. Nota-se que 12 (50%) dos pacientes fez tratamento com prednisona isolada (50%) e que 22 (92%) dos pacientes apresentou resposta ao tratamento, e apenas 2 (8%) não teve melhora.

DISCUSSÃO

A anemia hemolítica autoimune (AHAI) é um distúrbio causado pela presença de autoanticorpos que se ligam às hemácias e reduzem a meia-vida delas, sendo uma condição rara na infância. Entre 2009 e 2019 foram acompanhados 24 pacientes na Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Pará (HEMOPA) com diagnóstico confirmado desta patologia.

A maior parte dos pacientes é do sexo feminino (54%) discordando dos principais estudos, que mostram uma prevalência um pouco maior para o sexo masculino, porém concordando com outros como o de Naithani et al. (2007)[7]. Essa diferença pode ser explicada pela maior prevalência no sexo feminino nos casos de AHAI secundária e em adolescentes, sendo o segundo grupo mais prevalente em nosso

estudo, além do sexo feminino apresentar maior prevalência de doenças autoimunes[7,8,4,14].

Tabela 3. Quantidade e percentual dos tratamentos realizados pelos pacientes diagnosticados com AHAI e que foram atendidos no período de 2009 a 2019 na Fundação HEMOPA.

Tratamentos realizados	Quantidade	Percentual
Prednisona/prednisolona	12	50,00%
Imunoglobina humana/prednisona/prednisolona/pulsoterapia (metilprednisolona)	7	29%
Imunoglobina humana/prednisona/prednisolona/pulsoterapia (dexametasona)	2	8%
Imunoglobina humana/pulsoterapia (metilprednisolona)	1	4%
Prednisona/prednisolona/pulsoterapia (metilprednisolona)	1	4%
Pulsoterapia (dexametasona)	1	4,17%
Total	24	100%

Fonte: Protocolo de pesquisa.

A maioria dos indivíduos recebeu o diagnóstico de AHAI antes dos primeiros seis anos de vida, correspondendo a 70% dos casos. Esse resultado corrobora com grande parte dos estudos sobre o tema, como os de Wolowiec e Aladjidique (2015)[2], que mostraram uma idade média de diagnóstico inferior aos seis anos, traduzindo assim um surgimento e diagnóstico precoce para a doença[4,5]. O presente estudo também se assemelhou a outro trabalho brasileiro sobre o assunto que apresentou idade média de diagnóstico aos 10,5 meses de vida, levando a crer que na população brasileira a AHAI pode se manifestar de forma ainda mais precoce[1].

Quanto ao teste de antiglobulina direta (TAD) ele foi presente em mais de 95% dos casos, em concordância com o relatado por diversos outros estudos sobre a patologia, reforçando este exame como de fundamental importância para o diagnóstico da patologia[2,4,7,9,10].

Em relação ao tipo de AHAI encontrada, em nosso estudo a metade dos testes teve como resultado inconclusivo (50%). Tais resultados podem ser interpretados por uma limitação do serviço no qual o estudo foi realizado, porém, entre os pacientes que apresentaram teste positivo, a maior parte corresponde a anticorpos quentes, estando de acordo com a literatura vigente que mostra uma prevalência superior de AHAI por anticorpos quentes[2,4,5,7,9,15].

Na AHAI pode ocorrer a associação com outras doenças. No presente estudo, 25% dos pacientes acompanhados apresentaram o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES) durante o curso da investigação e tratamento; e cerca de 12% apresentou história familiar de doença autoimune (LES), sendo estes números superiores aos encontrados em todos os outros estudos, no entanto, reforçando a associação da AHAI com doenças autoimunes, principalmente em adolescentes[7-10,14].

A AHAI também pode ser desencadeada por doenças infectocontagiosas, sendo encontradas sorologias positivas em 35% dos pacientes no nosso estudo, resultado este superior aos estudos da clínica Mayo nos Estados Unidos[3] e ao banco de dados Francês[4] sobre AHAI com 14% e 22%, respectivamente, podendo traduzir uma maior incidência de doenças infectocontagiosas em nosso país, principalmente no estado que a pesquisa foi realizada, onde a assistência à saúde e condições socioeconômicas ainda são precárias. A infecção mais prevalente é o Epstein-Barr vírus, concordando com outros estudos sobre o tema[3,4,16,17].

Quanto à sintomatologia encontrada, a grande maioria dos pacientes apresentava como principal sintoma ao diagnóstico a palidez cutaneomucosa, referida isoladamente ou associada a outros sintomas em 70% dos pacientes acompanhados. Outros sintomas como febre e icterícia também foram relatados como queixas iniciais, o que está de acordo com a maior parte dos estudos já realizado. Tal fato deve-se a fisiopatologia da doença em decorrência da hemólise intensa[7-10,18].

O tratamento mais utilizado foi o uso de prednisona/prednisolona de forma isolada, que foi realizado em 50% dos pacientes estudados, estando em consonância com literatura como a primeira opção para o tratamento clínico[8-10,13,19,20]. Outras terapias empregadas em nosso estudo para casos refratários ao tratamento com prednisona isolada foi o uso combinado de esteroides com imunoglobulina humana em 41% dos pacientes. Tal tratamento é apresentando nos principais *guidelines* como terapia de primeira linha para casos refratários[1,3,13,20]. Outros tratamentos considerados de segunda linha e que não foram utilizados em nenhum dos pacientes estudados foram rituximabe com taxas de eficácia de 84-100% e a esplenectomia[20,21].

O tempo médio de tratamento foi menor que três meses em 38% dos casos estudados, mostrando a efetividade do uso de corticosteroides como primeira linha, corroborando com a literatura que apresenta em vários estudos remissão dos sintomas em 80% dos casos em até três semanas de tratamento. É possível que o tempo mais longo para o controle da doença tenha ocorrido pela dificuldade de retorno e má adesão dos pacientes ao tratamento após o início dos corticosteroides[3,10,12,20]. Dentre os 24 pacientes acompanhados, aproximadamente 91% teve resposta ao tratamento com melhora da hemoglobina mantida após o término da corticoterapia, sendo que os dois que não obtiveram foi por ainda estar em tratamento durante o período da pesquisa ou por provável abandono de tratamento.

Contudo, deve-se avaliar as limitações inerentes ao trabalho, que apresentou uma casuística pequena devido à raridade da doença, o que torna difícil encontrar estudos com números de pacientes elevados em um único centro de pesquisa. O fato de o estudo ser retrospectivo também leva a certas limitações, pois depende do correto preenchimento de prontuário e impede o controle, por parte dos pesquisadores, sobre as variáveis estudadas.

O diagnóstico da AHAI deve ser feito precocemente, com base em uma história clínica detalhada, suspeitado pelo pediatra através dos sinais característicos de hemólise e iniciado o tratamento com corticoterapia, a qual apresenta altas taxas de remissão e cura da patologia. Também deve

ser sempre investigado outras patologias associadas pela alta prevalência de AHAI secundária.

REFERÊNCIAS

1. Oliveira MC, Oliveira BM, Murao M, Vieira ZM, Gresta LT, Viana MB. Clinical course of autoimmune hemolytic anemia: an observational study. J Pediatr (Rio J). 2006;82(1):58-62.
2. Wolowiec M, Adamowicz-Salach A, Gołębiowska-Staroszczyk S, Demkow U, Skrzypczak-Pamięta M, Michalewska B, et al. Autoimmune hemolytic anemia in children during 2004-2014 in the Department of Pediatrics, Hematology and Oncology, Warsaw Medical University. Polish Ann Med. 2015 Set;22(2):119-23.
3. Sankaran J, Rodriguez V, Jacob EK, Kreuter JD, Go RS. Autoimmune hemolytic anemia in children: MayoClinic experience. J Pediatr Hematol Oncol. 2016 Abr;38(3):e120-e4.
4. Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, Picat MQ, Michel G, Bertrand Y, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. Haematologica. 2011;96(5):655-63.
5. Vaglio S, Arista MC, Perrone MP, Tomei G, Testi AM, Coluzzi S, et al. Autoimmune hemolytic anemia in childhood: serologic features in 100 cases. Transfusion. 2007 Jan;47(1):50-4.
6. Cardoso MAT, Veríssimo MPA, Leite IPR, Sampaio JAM. Anemia hemolítica autoimune. In: Braga JAP, Tone LG, Logetto SR, eds. Hematologia e hemoterapia pediátrica. São Paulo: Atheneu; 2014. p. 129-38.
7. Naithani R, Agrawal N, Mahapatra M, Kumar R, Pati HP, Choudhry VP. Autoimmune hemolytic anemia in children. Pediatr Hematol Oncol. 2007 Jun;24(4):309-15.
8. Yaral N, Bilir AO, Erdem AY, Çulha V, Kara A, Ozbek N. Clinical features and treatment of primary autoimmune hemolytic anemia in childhood. Transfus Apher Sci. 2018;57(5):665-8.
9. S RJ, Hewitt S, Stamps BK, Hitchen PA. Autoimmune haemolysis in childhood and adolescence. Acta Haematol. 1984;72(4):245-57.
10. Becheur M, Bouslama B, Slama H, Toumi NEH. Anémie hémolytique auto--immune de l'enfant. Transf Clin Biol. 2015;22:291-8.
11. Habibi B, Homberg JC, Schaison G, Salmon C. Autoimmune hemolytic anemia in children. Am J Med. 1974;56(1):61-9.
12. Sackey K. Hemolytic anemia: Part 1. Pediatr Rev. 1999 Mai;20(5):152.
13. Tantawy AA, Al-Tawil MM. Spectrum and out come of autoimmune hemolytic anemia in children: single-center experience in 10 years. Egypt J Haematol. 2014;39(1):20-4.
14. Ware RE. Nathan and Oski's haematology of infancy and childhood. 7a ed. Philadelphia: WB Saunders; 2009.
15. Ladogana S, Maruzzi M, Samperi P, Perrotta S, Del Vecchio GC, Notarangelo LD, et al. Diagnosis and management of newly diagnosed childhood autoimmune haemolytic anaemia. Recommendations from the red cell study group of the paediatric haemato-oncology Italian association. Blood Transfus. 2017 Mai;15(3):259-67.
16. Videbaek A. Auto-imunne haemolytic anemia in systemic lupus erythematosus. Acta Med Scand. 1962;171:187-94.
17. Palanduz A, Yildirmark Y, Telhan L, Arapoglu M, Urganci N, Tüfekci S, et al. Fulminant hepatic failure and autoimmune hemolytic anemia associated with Epstein-Barr virus infection. J Infect. 2002 Ago;45(2):96-8.
18. Singh A, Mandal A, Patel A, M Sataroopa. Autoimmune haemolytic anaemia - a spectrum of presentation in children. J Clin Diagn Res. 2017 Set;11(9):SR01-SR02.
19. Alonso HC, Manuel AAV, Amir CGC, Sergio RR, Allan P, Xavier LK, et al. Warm autoimmune hemolytic anemia: experience from a single referral center in Mexico City. Blood Res. 2017 Mar;52(1):44-9.
20. Ladogana S, Maruzzi M, Samperi P, Condorelli A, Casale M, Giordano P, et al. Second-line therapy in paediatric warm autoimmune haemolytic anaemia. Guidelines from the associazone italiana onco-ematologia pediatrica (AIEOP). Blood Transfus. 2018 Jul;16(4):352-7.
21. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol. 2017 Fev;176(3):395-411.