

Tromboembolismo Pulmonar y Crisis Hemolítica. ¿Asociación Poco Frecuente? Reporte de Caso

Pulmonary Thromboembolism and Hemolytic Crisis. Under Frequent Association? Case Report

Fecha de recepción: January 08, 2021, Fecha de aceptación: March 31, 2021, Fecha de publicación: April 08, 2021

Oscar Vergara-Serpa¹, Daniel Rodriguez-Peralta², Oriana Arroyo-Ripoll³, Nehomar Pájaro-Galvis⁴, Nikolle Cedano-Vélez⁵, Thalia Herrera-Calvo⁶, María José Martínez-Viloria⁷, Alba Villacob-Oviedo⁷, Andrea Florez-Meneces⁸, José Correa-Guerrero⁹ and Jorge Rico-Fontalvo¹⁰

- 1 Residente de tercer año, Departamento de Medicina Interna, Universidad Del Sinú, Cartagena, Colombia
- 2 Médico internista, Fellow de Nefrología, Universidad pontificia Bolivariana, Medellín-Colombia
- 3 Médico Internista, Universidad Del Sinú Seccional Cartagena, Colombia
- 4 Residente de Tercer año, Departamento de Medicina Interna, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia
- 5 Médico, Universidad Javeriana, Cali, Colombia
- 6 Médico, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia
- 7 Médico, Universidad de Sucre, Sincelejo, Colombia
- 8 Médico, Universidad Libre, Barranquilla, Colombia
- 9 Médico Internista, Fellow de Medicina Crítica y Cuidados Intensivos, Universidad de Cartagena, Colombia
- 10 Nefrólogo, Asociación Colombiana de Nefrología, Medellín, Colombia

*Correspondencia:
Nehomar Pajaro Galvis

✉ neho94@hotmail.com

Resumen

La anemia hemolítica autoinmune, es un trastorno caracterizado por producción de autoanticuerpos dirigidos contra los antígenos de los eritrocitos que deriva en destrucción de los mismos y que supone un espectro heterogéneo de presentación clínica. Desde el año 1960 se ha descrito su asociación a eventos trombóticos por aumento en la liberación de fibrina y trombina. Se presenta el caso de una paciente femenina de 66 años a quien, en paralelo a episodio de anemia hemolítica autoinmune, con clínica de disnea y dolor torácico se documenta en tomografía de tórax contrastada defectos hipodensos irregulares múltiples en la arteria pulmonar derecha y sus ramas lobares en relación a trombos; hallazgos compatibles con tromboembolismo pulmonar. Aun no se conoce una fisiopatología clara. No obstante, se han relacionado los eventos hemolíticos a estado de hipercoagulabilidad coexistente. Resulta perentorio para el clínico tener presente el sustrato procoagulante que implica el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune para considerar la terapia anticoagulante y sospechar diagnósticos potencialmente mortales.

Palabras clave: Embolia pulmonar; Anemia Hemolítica; Anticoagulantes (DeCS).

Abstract

Autoimmune haemolytic anaemia is a disorder characterized by the production of autoantibodies directed against the antigens of erythrocytes that results in their destruction and that involves a heterogeneous spectrum of clinical presentation. Since 1960, its association with thrombotic events due to increased fibrin and thrombin release has been described. We present the case of a 66-year-old female patient who, in parallel to an episode of autoimmune haemolytic anaemia, with symptoms of dyspnoea and chest pain, is documented in a contrasted chest tomography multiple irregular hypodense defects in the right pulmonary artery and its lobar branches in relation to thrombi; findings consistent with pulmonary thromboembolism. A clear pathophysiology is not yet known. However, haemolytic events have been related to a coexisting hyper coagulable state. It is imperative for the clinician to keep in mind the pro-coagulant substrate that the diagnosis of autoimmune hemolytic anemia implies to consider anticoagulant therapy and suspect life-threatening diagnoses.

Keywords: Pulmonary embolism; Haemolytic anaemia; Anticoagulants (MeSH).

Introducción

La anemia hemolítica autoinmune (AHA), es un trastorno autoinmune adquirido o congénito que da como resultado la producción de autoanticuerpos dirigidos contra los antígenos de los eritrocitos, lo que reduce la supervivencia de los glóbulos rojos [1-3]. Pueden presentarse como un trastorno primario (idiopático), o secundario a otras patologías autoinmunes, neoplasias malignas, o infecciones [4-6]. La clasificación de AHA tiene una base patofisiológica y la divide en subtipos cálidos, mixtos o reactivos al frío (enfermedad de aglutininas frías y hemoglobinuria fría paroxística). Esta clasificación de base térmica se basa en las temperaturas óptimas de reactividad de autoanticuerpos-RBC [7]. La patogénesis de la AHA consiste en una presentación defectuosa de antígenos de los eritrocitos a las células inmunocompetentes, lo que genera un proceso de poca tolerancia de los linfocitos T a los autoantígenos, inducción a producción de autoanticuerpos por los linfocitos B; provocando hemólisis y llevando a la presentación clínica frecuente de anemia aguda, ictericia, disnea y taquicardia [4,8-11]. Su incidencia es de 1-3 por 100.000 personas/año, con una prevalencia de 17:100.000 personas y una tasa de mortalidad del 11% [12]. Se presenta con mayor frecuencia entre los 50 a 60 años. Esta condición habitualmente se presenta como secundarismo de procesos mielo y linfoproliferativos 20%, enfermedades autoinmunes (Lupus eritematoso sistémico-LUES) 20%, inmunodeficiencias primarias, infecciones virales crónicas, tumores sólidos y fármacos, quedando hasta un 50% de etiología desconocida o idiopática [9].

Desde 1960 estas entidades han sido asociadas a eventos trombóticos como el tromboembolismo pulmonar (TEP), encontrándose para esta fecha que muchas de las causas de muerte dentro de estos pacientes fueron secundarias al TEP [9]. Generándose una oclusión parcial o total de las arterias pulmonares, en la mayoría de los casos por un coágulo proveniente de la circulación venosa profunda de miembros inferiores o de circulación pélvica [13]. La tasa anual de incidencia de TEP es de 39-115/100.000 habitantes; y la tasa de incidencia de Trombosis Venosa Profunda es de 53-162/100 000 habitantes [14]. Generalmente se presentan concomitantemente con otras enfermedades autoinmunes como síndrome antifosfolípido (SAF) o LES, sin embargo, en ocasiones se presentan sin condiciones predisponentes más que la anemia hemolítica. Los signos y síntomas clínicos de la TEP aguda son inespecíficos y comparten condiciones clínicas de crisis hemolítica por lo que, en la mayoría de los casos, no se sospecha. Hoy por hoy el manejo inicial implica el tratamiento de la causa desencadenante, corticoterapia, anticoagulación o tratamiento de reperfusión (trombólisis); siendo de elección pacientes de alto riesgo. Además, se puede plantear pacientes que han tenido síntomas durante 6-14 días [14-17].

Caso clínico

Se presenta el caso de paciente femenina de 66 años natural de la ciudad de Yopal (Casanare-Colombia), con antecedente de obesidad, hipotiroidismo y anemia megaloblástica diagnosticada

en el año 2015, recibía tratamiento con cianocobalamina según esquema de suplencia, quien fue remitida de la consulta externa de medicina interna al servicio de urgencias por presentar, ictericia mucocutánea, dolor torácico, palpitations, disnea de pequeños esfuerzos, y cansancio, por probable diagnóstico de agudización de cuadro anémico. Ingresó a urgencias normotensa, taquicárdica, con adecuada saturación de oxígeno, se documentó perfil de hemólisis positivo, con valor crítico en los niveles de hemoglobina y Coombs directo positivo (**Tabla 1**). Se consideró por lo anterior, AHA; se decidió inicio de tratamiento con esteroide sistémico (metilprednisolona 120 mg endovenoso). Adicionalmente por sintomatología respiratoria (disnea de pequeños esfuerzos y tos ocasional no productiva) de aparición en las últimas 24 horas, se dispuso en ampliar estudios y se inició cubrimiento antimicrobiano ante posible infección respiratoria concomitante y que haya sido el motivo de agudización y aparición de cuadro clínico.

Se solicitó durante su estancia en urgencias, ecografía abdominal total en la que se documentó hepatoesplenomegalia y cambios poscolecistectomía; doppler venoso de miembros superiores e inferiores sin hallazgos de TVP, tomografía de tórax contrastada (**Figura 1**) la cual concluyó, defectos hipodensos irregulares múltiples en la arteria pulmonar derecha y sus ramas lobares en relación a trombos; hallazgos compatibles con tromboembolismo pulmonar, asociado hallazgos a sintomatología respiratoria y se decidió suspender terapia antimicrobiana, y ecocardiograma transtorácico, que mostró signos de hipertensión pulmonar sin signos de disfunción del ventrículo derecho. Se determinó inicio de heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) a dosis de 1,0 mg/kg cada 12 horas subcutánea y se pasó a terapia vía oral esteroide (prednisolona 100 mg día - dosis de 2 mg/kg/día).

Durante su hospitalización se realizaron estudios tomográficos contrastados de cuello y de abdomen donde no evidenciaron masas y/o hallazgos compatibles con compromiso neoplásico, perfil inmunológico, así como serologías para virus hepatotropos, serología HIV con resultado negativo y perfil de ferrocínica, perfil inmunológico con resultado normal (**Tabla 2**); por lo que decidió realizar estudio de médula ósea, con reporte de cariotipo 46XX, sin deleciones, fusiones o translocaciones cromosómicas y electroforesis de proteínas (**Figura 2**) donde se encontró un perfil de migración proteico normal sin gammapatía monoclonal. Se consideró que paciente cursó con anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes con tromboembolismo pulmonar asociado, sin malignidad, autoinmunidad o proceso infeccioso. Paciente quien no presentó durante su estancia hospitalaria inestabilidad hemodinámica, con mejoría significativa en su patrón respiratorio y normalización en sus niveles de hemoglobina desde las 48 horas de estancia hospitalaria. Se realizó control de ecocardiograma a las 72 horas donde no se evidenció disfunción del ventrículo derecho. Fue dada de alta al quinto día de hospitalización con antagonista de vitamina K (warfarina) a dosis de 5 mg día y seguimiento ambulatorio por hematología.

Tabla 1. Paraclínicos 1.

Hemograma y reticulocitos	Leucocitos: 15970 cel/mm ³ , neutrófilos: 59%, monocitos: 2%, Hb 6,1 g/dl, hematocrito: 21.4% VCM 140.5 fl, HCM: 40.1 pg, plaquetas: 212000 cel/mm ³
Perfil de hemólisis	BT: 10,2 mg/dL, BI: 5.18 mg/dL, LDH: 1767 UI/L, Coombs directo: positivo
Perfil hepático	PT: 16.1 seg, INR 1.2, PTT: 37.1 seg, ASAT: 55 UI/L, ALAT: 29 UI/L
Química sanguínea	Sodio: 137.9 mEq/L, potasio: 3.5 mEq/L, calcio 8.3mg/dl, proteínas totales: 6.3 g/dl, albumina: 3.9 g/dl, troponina: negativa.

cel: Células; mm³: Centímetro Cubico; Hb: Hemoglobina; VCM: Volumen Corpuscular Medico; fl: Fentolitros; pg: Picogramos; HMC: Hemoglobina Corpuscular Media; g: Gramos; dl: Decilitros; BT: Bilirrubina Total; BI: Bilirrubina Indirecta; LDH: Lactato Deshidrogenasa; UI: Unidades Internacionales; L: Litro; PT: Tiempo de Protrombina; seg: Segundos; INR: Índice Internacional Normalizado; PTT: Tiempo Parcial de Tromboplastina; ASAT: Aspartato-aminotransferasa; ALAT: Alanino-aminotransferasa; mEq: Miliequivalentes.

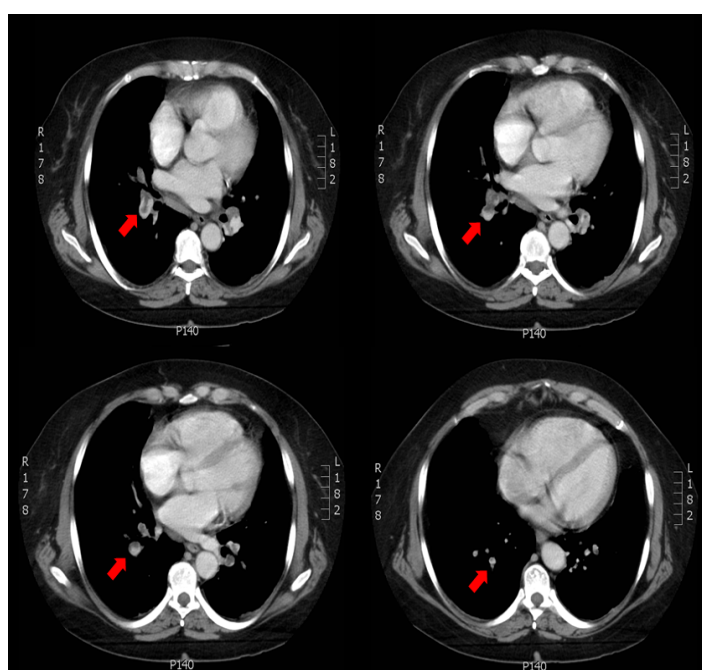


Figura 1 Tomografía de tórax contrastada: defectos hipodensos irregulares múltiples en la arteria pulmonar derecha y sus ramas lobares en relación a trombos (flechas rojas). Hallazgos compatibles con tromboembolismo pulmonar (TEP).

Tabla 2. Paraclínicos 2.

Hemograma y reticulocitos	Leucocitos: 5670 cel/mm ³ , Neutrófilos: 3030 cel/mm ³ , Hb: 12.4 g/dl, hematocrito: 37%, plaquetas: 227.000 cel/mm ³ , VCM: 93 fl, HCM: 30 pg, Reticulocitos: 40.63%
Función renal	Creatinina: 0,89 mg/dl
Perfil SAF	Anticuerpos Antifosfolípidos: IgM: 1.3 MPL.U/ml B2 Glioproteína IgG: 2.1UI/ml, B2 Glicoproteína IgM: 2.1 UI/ml, Acs anticardiolipina IgG: 7.1 GPL/ml IgM: 1.10 MPL/ml, anticoagulante lúpico: negativo
Auto anticuerpos	ANAs: negativo, ENAs: negativo (Ro: 5.10, La: 10.20 , Sm: 3.7, RNP: 2.90), AMA: negativos
Perfil ferrocínica	Ferritina: 717.90 ug/L, Transferrina: 1.87 g/dl, %Sat transferrina: 64%, hierro: 156.90 ug/dl, vitamina B12: 1258 pg/mL, ácido fólico: 16.88 ng/mL
Perfil de hemólisis	Haptoglobina: ≤10 mg/dL Coombs directo: positivo 4+, coombs fraccionado: IgG 3+, IgA-, IgM -, C3c-, C3d +1, ctl-
Serologías virus hepatotropos, HIV y sífilis	Ac anticore total hepatitis B: negativo; Antígeno de superficie hepatitis B: negativo anticuerpos hepatitis C: negativo, ELISA VIH: negativo, VDRL no reactivo
Factores de la coagulación:	Fibrinógeno: 315 mg/dl, Factor VIII: 113 %, Factor V mutación de Leiden: negativo, proteína C: 97%, Proteína S: 58.5%, antitrombina III: 83.2%
Cadenas Livianas	Kappa: 2.98 normal, Lambda 2.39 normal

cel: células; mm³: Centímetro Cubico; Hb: Hemoglobina; VCM: Volumen Corpuscular Medico; fl: Fentolitros; pg: Picogramos; HMC: Hemoglobina Corpuscular Media; g: gramos; dl: decilitros; UI: Unidades Internacionales; L: Litro; ml: mililitro; ANAs: Anticuerpos Antinucleares; ENAs: Aantígenos Nucleares Extractables; Ro: Antígeno A Relacionado con el síndrome anti-Sjögren; La: Aantígeno B relacionado con el síndrome anti-Sjögren; Sm: Proteína central de las riboproteínas nucleares pequeñas; RNP: Pequeñas Ribonucleoproteínas Nucleares; AMA: Anticuerpos Antimitocondriales; Ug: Microgramos; Ig: Immunoglobulina; C3: Complemento 3; Ac: Anticuerpo

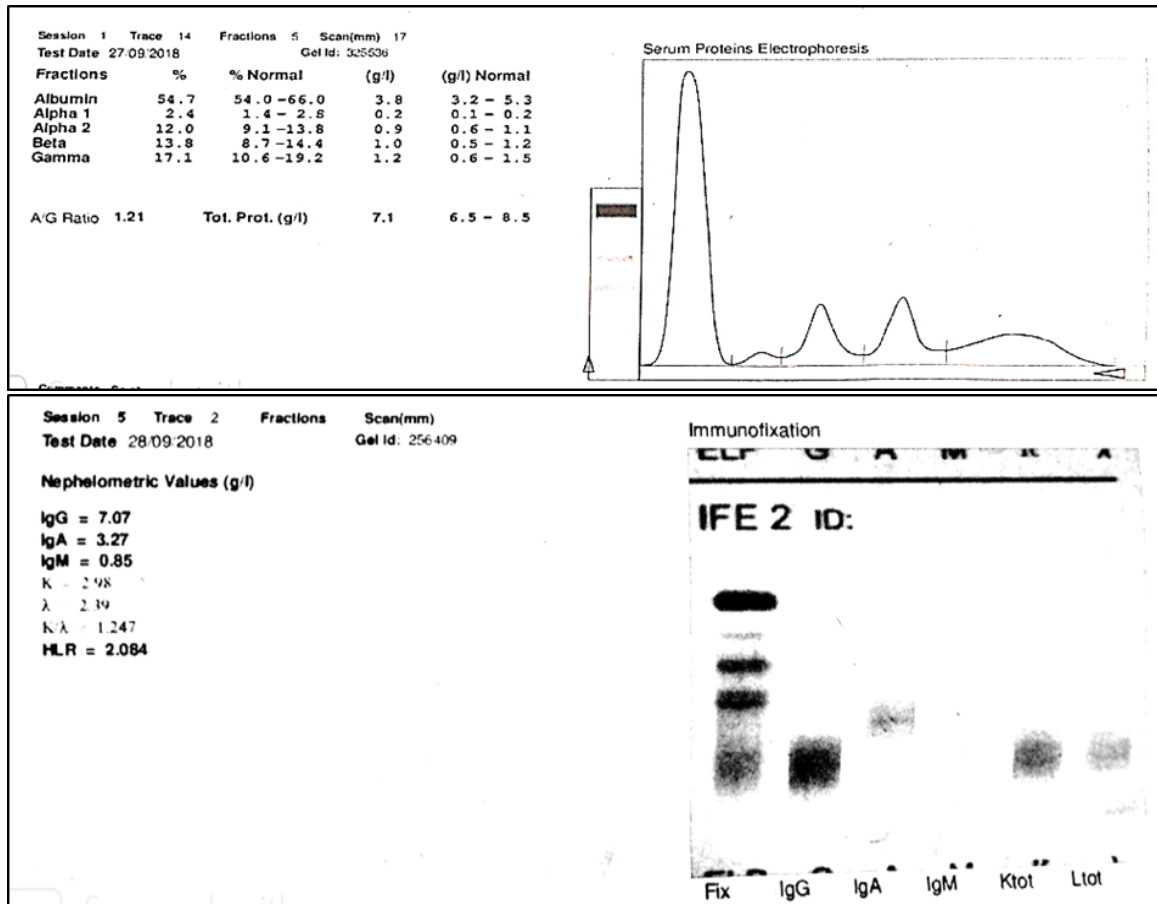


Figura 2 Electroforesis de proteínas: Perfil de migración proteico normal. No gammapatía monoclonal.

Discusión

La anemia hemolítica autoinmune puede ser clasificada basada en las características de reactividad térmica de los autoanticuerpos implicados, en nuestro caso la paciente presentó una anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes (IgG), que corresponden al 70% de los casos. El 30% restante corresponde a anticuerpos fríos (IgM) (enfermedad por hemaglutininas frías y hemoglobinuria paroxística fría); y en menos del 10% de los casos por características mixtas e inducidas por fármacos [12,18-20].

La presentación clínica de anemia hemolítica autoinmune es variable, Sin embargo, al igual que con otros tipos de anemias dependerá del tiempo de instauración. La presentación aguda de mayor riesgo de mortalidad es el estado de choque agudo y “cor anémico”, que en nuestra paciente nunca se presentó; mientras que en los cuadros crónicos de presentación se puede tener síntomas como deterioro de la clase funcional y palidez mucocutánea [21]. Los síntomas de nuestra paciente fueron ictericia mucocutánea, dolor torácico, palpitations, disnea de pequeños esfuerzos, y cansancio, sospechando probable diagnóstico de agudización de cuadro anémico por antecedente patológico de anemia megaloblástica, no concordando el signo clínico de ictericia, lo que nos hizo pensar en otras condiciones desencadenantes. Para el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune en los estudios paraclínicos tendremos la evidencia

de anemia, con un perfil de hemólisis positivo (niveles elevados de deshidrogenasa láctica, hiperbilirrubinemia indirecta e hiperreticulocitosis), con evidencia serológica positiva de auto anticuerpos frente al eritrocito, mediante la prueba de Coombs directo. También para el diagnóstico se podrá realizar el test específico o fraccionado que permita la identificación de los auto anticuerpos implicados [21-23]. No se midieron niveles séricos de haptoglobina en nuestra paciente, que se encuentra severamente disminuida en procesos de hemólisis intra y extravascular debido a la unión con la hemoglobina libre en plasma [23].

El riesgo trombótico relacionado con anemia hemolítica autoinmune fue reconocido inicialmente en 1960 cuando se determinó que la causa de muerte de 47 pacientes fue por TEP [9]. Aun no se conoce una fisiopatología clara, se han relacionado los eventos hemolíticos a estado de hipercoagulabilidad coexistente, en anemia de células falciformes, talasemia y hemoglobinuria paroxística nocturna [24]. Ataga, Cappellini y col, explican que la hemólisis por si misma contribuye a alteraciones de la coagulación a través de 3 vías: 1) daño en la membrana celular específicamente en la expresión de moléculas de adhesión (fosfatidilserina); 2) incremento en las concentraciones de micropartículas plasmáticas; como, por ejemplo, el complemento anclado en glucosil fosfatidilinositol (CD59 y CD55) en la membrana de los glóbulos rojos y 3) disfunción endotelial [21,25]. Adicionalmente, se considera que el aumento de arginasa de los

glóbulos rojos y la liberación de hemoglobina libre en plasma disminuye la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO) que juega un papel fundamental en la hemostasia del flujo sanguíneo, lo que predispone a la vasoconstricción especialmente en vasos distales de menor calibre originando mayor hipertensión pulmonar y disfunción cardíaca [26]; que por fortuna nuestra paciente no llegó a presentar documentándose por ecocardiograma el no hallazgo de disfunción ventricular derecha e izquierda.

A la fecha, pese a la escasa literatura con respecto a la AHAI primaria como factor de riesgo tromboembólico, diferentes series han demostrado esta asociación. La publicación más reciente demuestra que el 20% de los pacientes con AHAI, presentaron eventos trombóticos venosos, complicados con TEP en casi todos los casos, relacionados principalmente con los episodios hemolíticos agudos [16]. Sugiriendo además que la prevalencia del TEP al diagnóstico de la anemia hemolítica inmune por anticuerpos calientes puede ser del 10% [17], como fue el caso presentado. Muchos de los pacientes son subdiagnosticados debido a que los síntomas pueden estar relacionados con la severidad de la anemia, lo que conlleva a alta morbilidad por complicaciones de TEP crónico sobre la función cardíaca y estados hipoxicos.

Como tratamiento de primera línea en AHAI, se considera usar esteroides a una dosis inicial equivalente a prednisolona de 1 a 2 mg/kg por día. En nuestra paciente se utilizó metilprednisolona endovenosa de manera inicial, con posterior paso a terapia oral a dosis de 2 mg/kg. En un estudio realizado por Mathilde Roumier y col. El tratamiento con corticosteroides se asoció con complicaciones frecuentes y a veces graves, incluida la diabetes de novo en 11 pacientes (20%) o el empeoramiento de la diabetes preexistente (n=5); osteoporosis con fracturas en cinco casos (10%); osteonecrosis de la cabeza femoral (n=2); y reactivación de la hepatitis B en un paciente [26]. Como tratamiento de segunda línea en AHAI se propone usar rituximab, azatioprina; que se podrían considerar en pacientes mayores de 65 años con comorbilidades, para reducir la dosis acumulada de corticosteroides y, por tanto, el riesgo de complicaciones. Los fármacos como el danazol o la ciclofosfamida oral ya no se recetan o solo se consideran como tratamiento de tercera o cuarta línea [27].

Uno de los mayores retos es realizar la aproximación terapéutica a la terapia anticoagulante. En la actualidad no existen ensayos clínicos sobre DOAC (anticoagulantes directos) y su uso en anemia hemolítica autoinmune. En trombofilias, un ensayo clínico de no inferioridad aleatorizado, abierto y de 3 años, cuyo objetivo era determinar si el rivaroxabán a dosis de 20 mg/día o 15 mg/día, ajustado según la función renal, no es inferior a los antagonistas de la vitamina K (warfarina) ajustada a la dosis según INR objetivo, 2,0 a 3,0 o 3,1 a 4,0 en pacientes con antecedentes de trombosis recurrente para el SAF trombótico. El resultado primario de eficacia fue nuevos eventos trombóticos; el resultado primario de seguridad fue una hemorragia mayor. Concluyendo que el rivaroxabán no mostró inferioridad a warfarina ajustados a la dosis para el SAF trombótico y, de hecho, mostró una casi duplicación no estadísticamente significativa del riesgo de trombosis recurrente [28]. Otro estudio realizado por Sylvain Audia y col,

se cribaron anticuerpos antifosfolípidos positivos en 9 de los 11 pacientes que presentaron TEP asociado a anemia hemolítica autoinmune por hemaglutininas caliente con TVP negativa (como el caso presentado) y dado que no lograron identificar factores predictivos clínicamente relevantes de TVP, recomiendan de una anticoagulación profiláctica en caso de hemólisis activa y se debe considerar su mantenimiento después del alta hospitalaria [30]. En el caso presentado a nuestra paciente se decidió dar egreso hospitalario con antagonista de vitamina K con controles periódicos de INR y cita por hematología [29]. Otros estudios recientes describen que el uso de trombolíticos puede mejorar los resultados hemodinámicos, disminuir la mortalidad y reducir el riesgo de embolismo recurrente, sin embargo, aumentan el riesgo de sangrado mayor [30].

Uno de los tratamientos propuestos en anemia hemolítica es la realización de esplenectomía, en nuestro caso la paciente presentaba esplenomegalia, condición que predispone a mayor riesgo de anemia por secuestro esplénico. Pero en caso de eventos embólicos previos, un estudio retrospectivo en California, demostró, que la esplenectomía en AHAI se asoció con un riesgo trombótico temprano significativo y morbilidad a largo plazo. Las investigaciones futuras deben evaluar el papel de la esplenectomía en los pacientes con AHAI. De esta manera, todos los pacientes AHAI requieren tromboprofilaxis en el momento del diagnóstico y en caso de instaurado un evento trombótico, requerirá anticoagulación [31].

Nuestra paciente no requirió la realización de trombólisis o trombectomía por el diagnóstico de TEP, por no presentar disfunción ventricular derecha, alteración en la saturación de oxígeno ni descompensación hemodinámica; considerando un TEP submasivo de bajo riesgo.

Conclusión

Se puede determinar la anemia hemolítica autoinmune como un estado de hipercoagulabilidad con un origen multifactorial, relacionado con el aumento en la producción de trombina y fibrina, así como con anomalías estructurales de la membrana de los eritrocitos, incluida la exposición de partículas de adherencia (fosfatidilserina) y la presencia de micropartículas circulantes, derivado de la hemólisis con disfunción endotelial secundaria, que origina liberación de factor tisular y la consiguiente activación de la cascada de coagulación. Estas circunstancias hacen posible que se manifiesten complicaciones trombóticas ya sean TVP, eventos cerebrovasculares isquémicos o como en el caso presentado TEP, dada la similitud clínica entre ambas entidades se debe realizar un examen físico exhaustivo y sospecharlo, además, tener en cuenta que, por el riesgo de mantener un estado procoagulante en contexto de hemólisis autoinmune, debe definirse el beneficio de anticoagulación permanente ante el riesgo de nuevo eventos trombóticos.

References

1. Liebman HA, Weitz IC (2017) Autoimmune hemolytic anemia. *Med Clin North Am* 101: 351-359.
2. Hill QA (2015) Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology* 20: 553-554.

3. Haley K (2017) Congenital hemolytic anemia. *Medical Clinics of North America* 101: 361-374.
4. Čermák J, Písačka M (2018) Autoimmune hemolytic anemia. *Vnitr Lek* 64: 514-519.
5. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, et al. (2020) Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the first international consensus meeting. *Blood Reviews* 41: 100648.
6. Hill QA, Hill A, Berentse S (2019) Defining autoimmune hemolytic anemia: A systematic review of the terminology used for diagnosis and treatment. *Blood Adv* 3: 1897-1906.
7. Karasawa M (2008) Autoimmune hemolytic anemia. *Nihon Rinsho* 66: 520-523.
8. Lecouffe-desprets M, Néel A, Graveleau J, Leux C, Perrin F, et al. (2018) Autoimmunity reviews venous thromboembolism related to warm autoimmune hemolytic anemia : A case – control study. *Autoimmunity Reviews* 14 : 1023-1028.
9. Phillips J, Henderson AC (2018) Hemolytic anemia: Evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician* 98: 354-361.
10. Müller A, Zimmermann R, Krause SW (2011) Hämolytische anämien beim erwachsenen [Hemolytic anemias in adults]. *Dtsch Med Wochenschr* 136: 2308-2312.
11. Bass GF, Tuscano ET, Tuscano JM (2014) Autoimmunity reviews diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. *Autoimmunity Reviews* 13: 560–564.
12. Konstantinides S (2008) Clinical practice. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 359: 2804-2813.
13. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, et al. (2020) 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 41: 543-603.
14. Hendrick AM, Tyneside S, Hospital D, Lane H, Shields S (2003) Auto-immune haemolytic anaemia a high-risk disorder for thromboembolism? *Hematology* 8: 53–56.
15. Audia S, Bach W, Samson M, Lakomy D, Bour J-B, et al. (2018) Venous thromboembolic events during warm autoimmune hemolytic anemia. *PloS One* 13: e0207218.
16. Sir D (2008) Autoimmune haemolytic anaemia – an under-recognized risk factor for venous thromboembolism, *Transfus Med* 377–378.
17. Brodsky RA (2019) Warm autoimmune hemolytic anemia. *New England Journal of Medicine* 381: 647-654.
18. Berentsen S, Tjønnfjord GE (2012) Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Reviews* 26: 107-115.
19. Murakhovskaya I (2020) Rituximab use in warm and cold autoimmune hemolytic anemia. *J Clin Med* 9: 4034.
20. Ataga KI (2009) Hypercoagulability and thrombotic complications in hemolytic anemias. *Haematologica* 94: 1481-1484.
21. Zanella A, Barcellini W (2014) Review treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica* 99: 1547–1554.
22. Niss O, Ware RE (2018) Treatment of autoimmune hemolytic anemia. En: Despotovic JM, (ed.) *Immune Hematology*. Cham: Springer International Publishing.
23. Barcellini W, Fattizzo B (2015) Clinical applications of hemolytic markers in the differential diagnosis and management of hemolytic anemia. *Disease Markers* 2015: 635-670.
24. Cappellini MD (2007) Coagulation in the pathophysiology of hemolytic anemias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007: 74-78.
25. Roumier M, Loustau V, Guillaud C, Languille L, Mahevas M, et al. (2014) Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights based on a single-center experience with 60 patients. *Am J Hematol* 89: 150-155.
26. Crowther M, Chan YL, Garbett IK, Lim W, Vickers MA, et al. (2011) Evidence-based focused review of the treatment of idiopathic warm immune hemolytic anemia in adults. *Blood* 118: 4036-4040.
27. Lechner K, Jäger U (2010) How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 116: 1831-1838.
28. Woodson KA, Lee Y, Gopalratnam K, Halene S (2016) Adding insult to injury: Autoimmune haemolytic anaemia complicated by pulmonary embolism. *Case Reports* 2016: 10-13.
29. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, Vidal X, Riera-Mestre A, et al. (2019) Rivaroxaban Versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome: A randomized noninferiority trial. *Ann Intern Med* 171: 685-694.
30. Mukhopadhyay S, Johnson TA, Duru N, Buzza MS, Pawar NR, et al. (2019) Fibrinolysis and inflammation in venous thrombus resolution. *Front Immunol* 10: 1348.
31. Ho G, Brunson A, Keegan THM, Wun T (2020) Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with autoimmune hemolytic anemia. *Blood Cells Mol Dis* 81: 102388.