

## Síndrome de aglutininas frías y púrpura trombocitopénica autoinmune. Un caso inusual de síndrome de Evans

### Cold agglutinins syndrome and autoimmune thrombocytopenic purpura. An unusual case of Evans syndrome

Dra. María Elena Alfonso Valdés, DrC. Antonio Bencomo Hernández,  
Dr. Carlos Hernández Padrón, Dr. Onel M Avila Cabrera

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

El síndrome de Evans es un trastorno poco frecuente en el que se observan trombocitopenia y anemia, ambas de etiología autoinmune; las que pueden ocurrir de manera simultánea o sucesiva. Se presenta un caso poco usual de anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos asociada a púrpura trombocitopénica autoinmune. Paciente femenina de 22 años de edad con diagnóstico de púrpura trombocitopénica autoinmune, después de 7 años de evolución y un año en remisión, presentó una anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos, refractaria al tratamiento con esteroides y alcaloides de la Vinca, que requirió transfusiones de concentrado de eritrocitos y logró la remisión con la administración de anticuerpo monoclonal anti CD 20. Los restantes estudios de autoinmunidad fueron negativos. Actualmente se mantiene asintomática y sin tratamiento inmunosupresor.

**Palabras clave:** síndrome de Evans, anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos, síndrome de aglutininas frías, SAF, púrpura trombocitopénica autoinmune.

## ABSTRACT

Evans syndrome is a rare disorder in which thrombocytopenia and anemia are observed, both of autoimmune aetiology, which may occur simultaneously or successively. A rare case of cold autoimmune hemolytic anemia associated to autoimmune thrombocytopenic purpura is presented. A 22-year-old female patient with diagnosis of autoimmune thrombocytopenic purpura, after 7 years of evolution and one year in remission, has a cold autoimmune hemolytic anemia, refractory to steroid treatment and vinca alkaloids, which requires transfusions of packed erythrocytes and achieves remission with anti CD 20 monoclonal antibody. The remaining studies of autoimmunity are negative. Currently the patient is asymptomatic and without immunosuppressive therapy.

**Keywords:** Evans syndrome, autoimmune hemolytic anemia cold antibody, cold agglutinins syndrome, CAS, autoimmune thrombocytopenic purpura.

---

## INTRODUCCIÓN

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es un tipo de anemia hemolítica adquirida de baja incidencia (1/25 000 - 1/ 80 000 casos/año), producida por anticuerpos que reaccionan con los propios eritrocitos del paciente, lo que conduce a su destrucción.<sup>1,2</sup>

Según la temperatura óptima de reactividad del autoanticuerpo, las AHAI se clasifican en calientes y frías, si la temperatura es de 37 °C o 4°C, respectivamente. Las AHAI frías pueden presentarse como un síndrome de aglutininas frías (SAF) o como una hemoglobinuria paroxística a frío (HPF). La frecuencia del SAF es mucho menor que la de las AHAI por anticuerpos calientes, pero mayor que la de la HPF, y oscila entre el 7,7 % y el 25 % de todas las AHAI.<sup>2</sup>

Los anticuerpos involucrados en el SAF se definen como aglutininas frías por su capacidad de aglutinar eritrocitos a una temperatura óptima entre 0°C y 4°C, aunque la reactividad puede alcanzar temperaturas hasta de 30°C. La mayoría de estos anticuerpos son de la clase IgM, aunque ocasionalmente pueden hallarse algunos IgG.<sup>3,4</sup>

El SAF típico se observa en personas de mediana edad o ancianos, con signos y síntomas que se exacerban por las temperaturas frías, tales como astenia, disnea a pequeños esfuerzos, palidez cutáneomucosa, acrocianosis, hemoglobinuria y, ocasionalmente, hepatoesplenomegalia.<sup>3,5</sup>

Los primeros reportes de pacientes con AHAI asociada a púrpura trombocitopénica autoinmune (PTA), neutropenia, o ambas, los realizaron Evans y Duane en 1949<sup>6</sup> y Evans et al en 1951,<sup>7</sup> de aquí su denominación de síndrome de Evans.

El síndrome de Evans puede ser primario o secundario a enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y síndrome de Sjögren); infecciones (citomegalovirus, virus de la Influenza, parvovirus, virus de las hepatitis, varicela, nocardia, leishmaniasis, virus de epstein

---

barr); enfermedades malignas (leucemia linfocítica crónica, mieloma, linfomas no Hodgkinianos de células B y T, amiloidosis, leucemia mielomonocítica crónica, sarcoma de Kaposi, adenocarcinoma pancreático), inmunodeficiencias (inmunodeficiencia variable común, deficiencia de IgA) y otras (enfermedad de Grave, dermatomiositis, embarazo, síndrome de Guillain Barré, colitis ulcerativa, enfermedad de Castleman, poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, enfermedad celíaca).<sup>5, 8-10</sup>

Aunque existen algunas investigaciones que niegan su efectividad, los esteroides continúan siendo, desde la década de los años 50 del siglo pasado, la opción estándar de tratamiento del síndrome de Evans. Usualmente se emplea prednisona en dosis de 1 - 2 mg/kg de peso corporal por día, hasta que el hematocrito alcance una cifra mayor del 30 % o el nivel de hemoglobina sea mayor de 100 g/L.<sup>5</sup>

En la terapia de segunda línea del síndrome de Evans se ha empleado: IgG endovenosa (generalmente asociada al tratamiento esteroideo), Rituximab (anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD 20 de los linfocitos B), Danazol, agentes inmunosupresores (micofenolato de mofetil, ciclosporina), quimioterapia (vincristina, ciclofosfamida), azatioprina y trasplante de médula ósea.<sup>4,5</sup>

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 22 años de edad con diagnóstico de PTA desde hacía 7 años, en remisión por más de un año y antecedentes familiares de artritis reumatoidea y vitiligo, que refirió que después de estar durante una hora en un laboratorio de computación expuesta a temperaturas frías, le aparecieron manchas violáceas en miembros superiores e inferiores que se fueron acentuando con el transcurso de las horas, cefalea y decaimiento progresivo, por lo que decidió acudir al cuerpo de guardia del Instituto de Hematología e Inmunología.

Al examen físico los elementos positivos fueron: palidez cutáneo mucosa, aumento del ritmo cardiaco, pigmentación cutánea violácea, moteada, distribuida con un patrón reticular en miembros superiores e inferiores, características de livedo reticular, hígado que rebasaba 2 cm el reborde costal, FC 100/min y FR 20/min.

Se decidió su ingreso.

El hemograma con diferencial mostró una cifra de hemoglobina de 62 g/L (VR: 120 -150 g/L), leucocitos totales:  $9 \times 10^9/L$  (VR:  $5 -10 \times 10^9/L$ ), conteo de reticulocitos: 6 % (VR:  $\leq 3$  %) y conteo de plaquetas de  $190 \times 10^9/L$  (VR:  $150-350 \times 10^9/L$ ).

En la lámina de periferia se observó anisocitosis, poiquilocitosis, presencia de algunos esferocitos y aglutinación de hematíes. Los leucocitos eran de apariencia normal.

La prueba de antiglobulina directa fue positiva con anti C3, el eluido eritrocitario fue no reactivo y el grupo sanguíneo O RhD+, que se determinó después del tratamiento de los hematíes con ditiotreitol al 0,1 % para eliminar la intensa autoaglutinación de los hematíes por los autoanticuerpos IgM. La prueba de antiglobulina indirecta fue negativa. Crioprecipitación: positiva con títulos de 1:10 000 a 4 °C y de 1:4000 a 30°C, con hematíes de fenotipo OI y Oi.

El coagulograma fue normal, con tiempo de coagulación de 6 min (VR: 5 -10 min), coágulo retráctil, tiempo de protrombina de 13,7 s (control 12,7 s) y TPT caolín 29,6 s (control 30 s).

El estudio de química sanguínea mostró: glicemia 6,2 mmol/L (VR: 3,0 - 6,3), creatinina 54  $\mu$ mol/L (VR: 53 - 97), urea 77 (VR: 2,6 - 6,7), TGP 156 UI/L (VR: < 49), TGO 80 UI/L (VR: < 32), bilirrubina total 61,8 (VR: <17), bilirrubina directa 34,1 (VR: <5), albúmina 35,3 g/L (VR: 34 - 48), FAL 134 UI/L (VR: <240), GGT 86 UI/L (VR: 10 -66), LDH 6052,5 UI/L (VR: 200 - 400).

La prueba de bencidina fue intensamente positiva.

La proteína C reactiva fue positiva y la VDRL no reactiva.

Los estudios de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C y del virus de la inmunodeficiencia humana 1 y 2, fueron negativos.

Al segundo día de ingreso, la hemoglobina descendió a 39 g/L, por lo que se decidió transfundir 2 unidades de concentrado de eritrocitos.

Se le impuso tratamiento con prednisona: 60 mg/día y ciclofosfamida 1g/m<sup>2</sup>.

Debido a la elevación de las enzimas hepáticas se le indicó una hemodiálisis.

En la biopsia de médula ósea se observó 50 - 55 % de celularidad, hiperplasia eritropoyética, sistema eritromegacariopoyético paratrabecular, retículo normal y hemosiderina nula, por lo que se concluyó como una hiperplasia eritropoyética ligera.

Los componentes C3 y C4 del sistema del complemento se encontraron dentro del rango de valores normales. El valor de C3 fue de 0,98 g/L (VN: 0,90 - 1,70 g/L), mientras que el de C4 fue de 0,21 g/L (VN: 0,20 - 48 g/L).

Los niveles de inmunocomplejos circulantes (ICC) se encontraban elevados: 0,140 (VN< 0,13).

No se detectaron anticuerpos anti-ADN de doble cadena ni anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) y el factor reumatoideo fue negativo.

Con el tratamiento impuesto no se logró la remisión hematológica, por lo que se instauró tratamiento con Rituximab, en la dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> una vez a la semana, durante 4 semanas. A partir de la segunda semana de tratamiento se observó mejoría clínica con desaparición de los signos clínicos de anemia. En el hemograma se observó una cifra de hemoglobina de 96 g/L, leucocitos totales: 5,6 x 10<sup>9</sup>/L y un conteo de plaquetas de 250 x 10<sup>9</sup>/L.

Se decidió continuar el tratamiento ambulatorio con prednisona: 60 mg/día.

Cuando se alcanzó un nivel de hemoglobina de 100 g/L, se redujo progresivamente la dosis de prednisona a razón de 5 mg cada 3 días, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 5 mg/día.

A los 4 meses de tratamiento se produjo un descenso de la cifra de plaquetas ( $50 \times 10^9/L$ ) y ligera caída de la hemoglobina, por lo que fue necesario aumentar la dosis de prednisona a 20 mg/día durante 7 días y posteriormente reducirla progresivamente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento.

Seis meses después de la remisión se suspendió el tratamiento esteroideo. Actualmente la paciente se encuentra en remisión, sin tratamiento.

## DISCUSIÓN

La lámina de sangre periférica, las pruebas de coagulación y la prueba de antiglobulina directa son importantes para determinar la causa de las anemias hemolíticas.<sup>5</sup> En esta paciente, la prueba de antiglobulina directa positiva a C3, la presencia de crioaglutininas IgM, las alteraciones morfológicas en la lámina de periferia y los resultados normales del coagulograma, fueron consistentes con el diagnóstico de AHAI por anticuerpos fríos, tipo SAF.

En el caso de estudio no existieron manifestaciones clínicas de infecciones por virus o micoplasma, los estudios microbiológicos fueron negativos y no había evidencia de asociación a enfermedad autoinmune sistémica, inmunodeficiencia o neoplasias, lo que apoyaba el diagnóstico de síndrome de Evans primario.

Muchos pacientes con SAF presentan acrocianosis cuando se exponen a bajas temperaturas, la que desaparece con el calentamiento. Este signo se produce por éstasis sanguínea debida a la autoaglutinación de los eritrocitos en los capilares de la piel. La acrocianosis asociada al SAF debe diferenciarse del fenómeno de Raynaud. En la primera, la coloración azul oscura de las regiones distales se revierte rápidamente con el calentamiento o puede progresar a blanquecina si se prolonga o intensifica la exposición al frío. En el fenómeno de Raynaud, los extremos distales se tornan blancos por vasoespasmo y cuando se resuelve la isquemia, toman inicialmente una coloración azulada y posteriormente roja. Por otra parte, el cambio de coloración por el frío en el SAF puede afectar todos los dedos a la vez, mientras que en el fenómeno de Raynaud se expresa en uno o dos dedos y los restantes permanecen normales.<sup>3</sup> En el caso analizado las manifestaciones vasculares se presentaron en forma de livedo reticular.

La palidez y la ictericia pueden estar presentes en estos pacientes y su intensidad depende del ritmo de hemólisis y la capacidad del hígado de excretar la bilirrubina. La frecuencia de hepatomegalia y la esplenomegalia en las diferentes investigaciones es variable.<sup>11-14</sup> La paciente presentó hepatomegalia moderada, sin esplenomegalia.

Aunque el SAF crónico idiopático suele ser un desorden moderado, existen varios reportes de enfermedad grave con hemólisis severa y fallo de la terapéutica convencional.<sup>15,16</sup> Ocasionalmente, una intensificación de la hemólisis con un aumento del rango térmico del anticuerpo puede conducir a la muerte.<sup>3</sup> El caso de estudio presentó un cuadro grave, con hemólisis intensa con peligro para la vida.

La morfología de las células de la sangre periférica, está menos afectada en el SAF que en los pacientes con AHAI por anticuerpos calientes. Existe un grado menor de anisocitosis y poiquilocitosis y hay menos esferocitosis, mientras que los leucocitos y las plaquetas suelen tener un aspecto normal,<sup>12,17-19</sup> lo que coincide con lo observado en el sujeto estudiado.

La reticulocitosis generalmente es proporcional a la severidad de la hemólisis.<sup>3</sup>

Con frecuencia los títulos de crioaglutininas se encuentran elevados por encima de 256, pero excepcionalmente no se observa en algunos casos,<sup>3</sup>

La biopsia de médula ósea mostró una hiperplasia eritropoyética con hematopoyesis normal de las restantes líneas celulares, lo que indica una respuesta medular compensatoria a la citopenia, sin evidencia de anormalidad de la médula ósea.

Es acertado plantear que en el caso de estudio la PTA y el SAF estaban causalmente relacionados; existen evidencias de la destrucción de eritrocitos y plaquetas mediada por anticuerpos y la respuesta de reticulocitos sugiere una médula ósea funcional. La asociación comúnmente descrita es la de PTA con AHAI por anticuerpos calientes y existen muy escasos reportes de asociación con SAF.<sup>20,21</sup>

La mayoría de los casos de SAF solo presentan una anemia hemolítica moderada con niveles de hemoglobina entre 90 y 120 g/L y solo requieren evitar la exposición a las temperaturas frías y en caso de estar expuesto a estas, emplear vestimenta apropiada (abrigos, medias gruesas, bufandas, etc), para evitar los cuadros agudos de hemólisis. Los pacientes con anemias moderadas o severas requieren tratamiento medicamentoso.<sup>3</sup>

El tratamiento efectivo del síndrome de Evans idiopático es en ocasiones difícil, ya que pueden ocurrir exacerbaciones y remisiones espontáneas de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, incluso en diferentes episodios de un mismo paciente, es variable. Por otra parte, no están bien establecidos los criterios para definir una respuesta completa y la estrategia de tratamiento suele basarse en la establecida para casos de PTA o AHAI aisladas.<sup>5</sup>

En el caso de estudio se empleó prednisona como tratamiento de primera línea en la dosis usualmente recomendada, pero la falta de respuesta y la exacerbación del cuadro clínico condujo al empleo de una transfusión de concentrado de eritrocitos, hemodiálisis y terapia con drogas de segunda línea, como la ciclofosfamida, lo cual coincide con lo ocurrido en otros casos con hemólisis severa reportados en la literatura.<sup>15,16</sup> Existen reportes de algunos casos severos que con el decursar de los años desarrollaron linfomas<sup>(22)</sup>, de ahí la importancia del seguimiento clínico y de laboratorio de estos enfermos.

El tratamiento del SAF primario era, en general, poco exitoso, hasta el advenimiento de algunas nuevas opciones terapéuticas, como el anticuerpo monoclonal anti CD 20.<sup>1,2,4,11,23-30</sup>

Varios estudios señalan al Rituximab como un tratamiento efectivo en el síndrome de Evans. La duración de la respuesta varía entre 11 semanas y 42 meses y se han reportado segundas y terceras remisiones con dosis repetidas.<sup>5,8, 23-30</sup> Sus principales efectos adversos incluyen: reacción a la infusión, reactivación del virus de la hepatitis B, infecciones y en raras ocasiones, encefalopatía multifocal progresiva.<sup>5</sup> En el caso de estudio se logró revertir las manifestaciones clínicas con el empleo de Rituximab en la dosis habitualmente empleada y no se produjeron efectos secundarios. Esta terapia provoca depleción de los linfocitos B y por consiguiente, una disminución significativa de los autoanticuerpos circulantes, pero existen algunas evidencias que indican que también se produce modulación de los linfocitos T.<sup>31</sup>

En los últimos 5 años se ha empleado también de forma exitosa el tratamiento combinado de Rituximab y Fludarabina (derivado de las purinas). Con esta combinación se logra prolongar el periodo de remisión producido por el Rituximab solo.<sup>32</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Muñiz E, Canals C, Nogués N. Anemia hemolítica autoinmune y transfusión En: Cortés A, León G, Muñoz M, Jaramillo S, Eds. Aplicaciones y práctica de la Medicina Transfusional. 1a ed. Santiago de Cali: GCIAMT;2012. p.135-752.
2. Murphy MF, Stanworth SJ. Haematological disease. En: Michael F, Murphy MF, Pamphilon DH, ed. Transfusion Medicine. 2nd ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2005. p.119-31.
3. Petz LD. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. Blood Rev. 2008;22:1-15.
4. Berentsen S, Tjønnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. Blood Rev. 2012;26:107-15.
5. Wright DE, Rosovsky RP, Platt MY. Case 36-2013: A 38-Year-Old Woman with Anemia and Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2013;369 (21):2032-43.
6. Evans RS, Duane RT. Acquired hemolytic anemia; the relation of erythrocyte antibody production to activity of the disease; the significance of thrombocytopenia and leukopenia. Blood. 1949;4:1196-213.
7. Evans RS, Takahashi K, Duane RT, Payne R, Liu C. Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia: evidence for a common etiology. AMA Arch Intern Med. 1951;87:48-65.
8. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. Blood. 2009 Oct;114(15):3167-72.
9. Romero A, Gil M, Ortiz A, Tamayo M, Felinciano V, Suárez JC, et al. Síndrome de Evans Fisher asociado con esclerodermia. Revista Cubana de Hematol, Inmunol Hemoter. 2014;30(1):81-8.
10. Seidel MG. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. Blood. 2014 Oct;124(15):2337-44.
11. Berentsen S. How I manage cold agglutinin disease. Br J Haematol. 2011;153(3):309-17.
12. Nydegger UE, Kazatchkine MD, Miescher PA. Immunopathologic and clinical features of hemolytic anemia due to cold agglutinins. Seminars Hematol. 1991;28:66-77.

13. Dacie JV. Auto-immune haemolytic anaemia (AIHA): cold antibody syndromes. I: idiopathic types: clinical presentation and haematological and serological findings. En: *The Haemolytic Anaemias*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1992. p. 210–39.
14. Schubotho H. The cold hemagglutinin disease. *Semin Hematol*. 1966;3:27–47.
15. Seldon M, Isbister JP, Raik E, Biggs JC. A fatal case of cold autoimmune hemolytic anemia. *Am J Clin Pathol*. 1980;73:716–7.
16. Rousey SR, Smith RE. A fatal case of low titer anti-PR cold agglutinin disease. *Am J Hematol*. 1990;35:286–7.
17. Leddy JP, Swisher SN. Acquired Immune Hemolytic Disorders (Including Drug-Induced Immune Hemolytic Anemia). In: Samter M, ed. *Immunologic Diseases*. 3 ed. Boston: Little Brown & Co;1978. p.1187.
18. Schreiber AD, Herskovitz BS, Goldwein M. Low-titer coldhemagglutinin disease. Mechanism of hemolysis and response to corticosteroids. *N Engl J Med*. 1977;296:1490–4.
19. Perez O, Reyes OI, Forero ED. Anemia hemolítica por aglutininas frías y púrpura trombocitopénica inmune: presentación no usual del síndrome de Evans?. Resúmenes XXII Congreso Colombiano de Medicina Interna. *Acta Médica Colombiana*. 2012 oct-dic;37(4):113-39.
20. Rosse WF. Correlation of in vivo and in vitro measurements of hemolysis in hemolytic anemia due to immune reactions. *Prog Hematol*. 1973;8:51–75.
21. Lopez J. Presentation of case. *N Engl J Med* 2013;369:2032-43.
22. Yoshimura T, Nakane T, Kamesaki T, Inaba A, Nishimoto M, Mukai S, et al. Diffuse large B-cell lymphoma with hemolytic crisis developed twenty years after the onset of Evans syndrome. *Rinsho Ketsueki*. 2014 May;55(5):546-51.
23. Bussone G, Ribeiro E, Dechartres A, Viillard JF, Bonnotte B, Fain O, et al. Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: retrospective analysis of 27 cases. *Am J Hematol*. 2009;84:153-7.
24. Dierickx D, Verhoef G, Van Hoof A, Mineur P, Roest A, Triffet A, et al. Rituximab in auto-immune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study. *J Intern Med*. 2009 Nov;266:484-91.
25. Pescovitz MD. Rituximab, and anti-CD20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant*. 2006;6:859–66.
26. Lee E, Zamkoff KW, Gentile TC, Zimrin A. Rituxan in the treatment of auto-immune hemolytic anemia (AIHA). *Blood*. 2000;96:596a–7a.
27. Berentsen S, Tjonnfjord GE, Gjertsen BT, Hammerstron J, Langholm R, Sorbo JH. Rituxan (Rituximab) therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood*. 2000;96:524a.



28. Berentsen S, Tjonnfjord GE, Brudevold R, Gjertsen BT, Langholm R, Løkkevik E, et al. Favourable response to therapy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary chronic cold agglutinin disease. *Br J Haematol*. 2001 Oct;115:79–83.
29. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica*. 2014 Oct;99(10):1547–54.
30. Malesci D, La Montagna G. Occurrence of cold agglutinin disease in RA patient during etanercept therapy successfully treated with rituximab. *F. Rheumatology* 2008; 7(5):734-5.
31. Stasi R. Rituximab in autoimmune hematologic diseases: not just a matter of B cells. *Semin Hematol* . 2010 Apr;47(2):170-9.
32. Berentsen S, Randen U, Vågan AM, Hjorth-Hansen H, Vik A, Dalgaard J, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood*. 2010 Oct, 116 (17):3180-4. doi: 10.1182/blood-2010-06-288647.

Recibido: Noviembre 24, 2014.

Aceptado: Enero 05, 2015.

*Dra. María Elena Alfonso Valdés*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA. Tel (537) 643 8695, 8268. Email: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)