

Macroglobulinèmia de Waldenström

Manuel Callís i Francesc Graus*

Servei d'Hematologia Clínica. Hospital Duran i Reynals. L'Hospitalet de Llobregat.

*Servei de Neurologia. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

WALDENSTRÖM'S MACROGLOBULINEMIA

Waldenström's Macroglobulinemia is a rare disease entity, inclosed within the boundaries of lymphoreticular malignancies. However its main clinical features depend mostly upon the accumulation of monoclonal macroglobulins rather than heavy organ infiltration.

Clinical presentation most commonly involves the nervous system, either central or peripheral; bleeding diathesis ranking second. Pathogenetic factors includes hyperviscosity, interstitial macroglobulin deposition, microthrombi and/or anti-GM1 activity. Pathological features are lymphoplasmacytoid infiltration and protein deposition, varying in degree, depending upon different tissues. Organ disruption and insufficiency are very rare.

Diagnostic criteria must include an IgM monoclonal gammopathy of at least 15 g/L by itself, or else, together with peripheral blood cytopenias, plus evidence of a pathological substrate.

The measurement of plasma volume by the RISA method is useful to determine dilutional anemia and its expansion correlates well with clinical signs of hyperviscosity.

Paraules clau: Macroglobulinèmia. Neoplàsies linforeticulars. Gammapatia monoclonal benigna. Malaltia limfoproliferativa maligna. Linfoma no hodgkinià. Leucèmia limfàtica crònica.

Introducció

La malaltia de Waldenström és una entitat poc freqüent, de la qual hi ha poques sèries¹, i que es defineix com una neoplàsia limfoproliferativa amb secreció monoclonal de macroglobulines^{2,3}. Ambdós criteris poden matisar-se, encara que les manifestacions clíniques predominants solen referir-se al component secretor, el qual necessàriament ha de pertànyer al grup d'immunoglobulines M, amb exclusió d'altres entitats similars amb components monoclonals d'altra naturalesa.

Les macroglobulines són immunoglobulines de configuració pentamèrica amb un pes molecular proper al milió de daltons, i que es troben, junt amb el seu congènere la IgD, a la superfície de les cèl·lules limfoides d'estirp B. Com anticossos, apareixen al sèrum en la fase precoç de la resposta antigènica primària, tenen una afinitat i una especificitat relativament baixes, i donen pas a

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

La macroglobulinemia de Waldenström es una enfermedad poco frecuente, incluida entre las neoplasias linforreticulares. Sin embargo, sus efectos clínicos dependen más de la acumulación de macroglobulina monoclonal, que de una infiltración acumulada en los órganos afectados.

La presentación clínica más habitual, de una forma u otra, involucra al sistema nervioso, central o periférico, mientras que la diátesis hemorrágica queda en segundo lugar. Los factores patogénéticos incluyen la hiperviscosidad, los depósitos intersticiales de macroglobulina, microtrombos o actividad anti-GM1.

Los fenómenos histológicos vienen determinados por la infiltración linfoplasmocitoide y el depósito de proteína, más o menos visibles en los diferentes tejidos. La anulación de la estructura de los órganos y la insuficiencia de parénquimas es muy rara.

Los criterios diagnósticos incluyen una gammapatía monoclonal de tipo IgM de, al menos, 15 g/l por sí mismo, o en otro caso conjuntamente con citopenias, y la evidencia además, de un infiltrado compatible con linfoma linfoplasmocitoide.

La determinación del volumen plasmático por el método de RISA es útil para hallar la anemia por dilución y su expansión tiene una buena correlación con los signos clínicos de hiperviscosidad.

Ann Med (Barc) 1993; 10:225-228.

anticossos més potents del tipus de la IgG, que confereixen una immunitat més permanent.

En un principi aquestes proteïnes es definiren com euglobulines, ja que es comportaven com a veritables globulines, és a dir, eren insolubles en aigua destil·lada, contràriament al comportament de l'albumina i altres globulines (pseudoglobulines) que sí que ho són. Precisament aquesta propietat és la base de l'anomenat test de SIA, que mostra un excés de macroglobulines, en cas que es produeixi floculació, en afegir unes gotes de sèrum a una proveta que contingui aigua destil·lada. A la taula I es recullen les principals característiques de les macroglobulines i les seves conseqüències fisiopatològiques. Pel seu pes molecular tenen una distribució eminentment intravascular i una mitjana de vida d'aproximadament 5 dies.

Quadre clínic

La clínica de l'entitat fa referència a les característiques fisiopatològiques de la IgM, i més concretament a l'augment de viscositat del plasma i a l'expansió del volum plasmàtic.

Correspondència: Dr. M. Callís.
Autovia de Castelldefels, km 2,7.
08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

TAULA I
Macroglubulines

Euglobulines, Test de SIA	Insolubles en aigua
Pes molecular = 1.000.000	Viscositat
Intravascular 80 %	Expansió de volum
Immunoglobulina de superfície	Síndrome limfoproliferativa

TAULA II
Clínica de la macroglubulinèmia de Waldenström

Sistema nerviós central
Alteracions de la consciència
Apatia, somnolència, estupor, coma
Alteracions de funcions generals
Astènia, debilitat, anorèxia
Alteracions de l'equilibri
Mareigs, vertigen, ortostatisme
Sistema nerviós perifèric
Polineuropatia
Ocular
Retinopatia, alteracions de la vista, ceguesa
Hemostàsia
Diàtesi hemorràgica (epistaxi)
Cor
Insuficiència cardíaca congestiva

Des del punt de vista perifèric, la hiperviscositat⁴ es tradueix en un enlentiment circulatori que repercuteix més als òrgans amb un metabolisme més sensible a l'arribada d'oxigen i glucosa, com és al cervell i al sistema nerviós en general, i això dona lloc a un quadre d'encefalopatia crònica. També és conegut que la IgM produeix interferències amb proteïnes de la coagulació i amb l'agregació plaquetària, cosa que produeix alteracions de l'hemostàsia⁵. Des d'un punt de vista central la hiperviscositat, per definició, pressuposa sempre una sobrecàrrega cardíaca.

El caràcter predominantment intravascular de la IgM condueix a una acumulació de plasma i aquest excés de volum, juntament amb la sobrecàrrega per viscositat, són causa d'insuficiència cardíaca, que pot ésser clínica o latent.

Tant els fenòmens d'hiperviscositat com la insuficiència cardíaca produeixen una estasi circulatoria, que és patent a la retina, mirall de la microcirculació^{6,7}.

Naturalment, l'estasi és un factor que predisposa a la trombosi venosa, i que altera l'equilibri amb el component extravascular de la IgM. Aquesta, a la vegada, està sotmesa a fenòmens osmòtics i a canvis de la força iònica que poden afavorir la precipitació de les macroglubulines, produint així dipòsits subendotelials, la qual cosa pot traduir-se en disfunció parenquimatosa.

A la taula II es fa un llistat de les principals manifestacions clíniques de la macroglubulinèmia de Waldenström (MW), que en general són bastant febles i inespecífiques i que fonamentalment es refereixen a l'esfera neurològica. Tanmateix, són també freqüents les manifestacions hemorràgiques (epistaxis) per falta de l'hemostàsia primària i els signes clínics d'insuficiència cardíaca.

Diagnòstic diferencial

Si prenem com a base que la MW és una discràsia de cèl·lules plasmàtiques, és a dir una neoplàsia limfoide B madura amb gammapatia monoclonal, s'estableix el

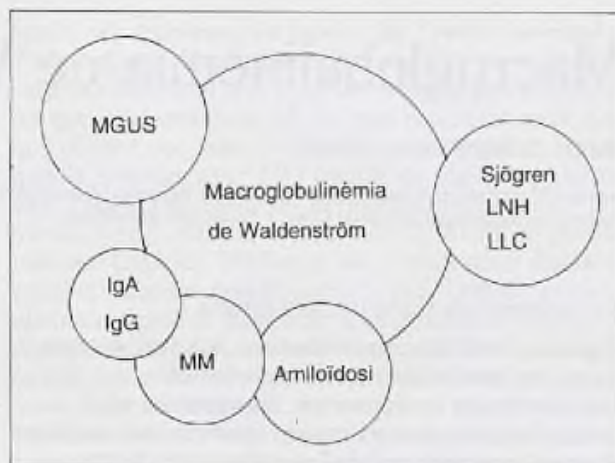


Fig. 1. Diagnòstic diferencial de les gammapaties monoclonals tipus IgM. MGUS: gammapatia monoclonal benigna o de significat incert. LNH: limfoma no hodgkinià. LLC: leucèmia limfàtica crònica. MM: mieloma múltiple.

TAULA III
Afectació parenquimatosa de la macroglubulinèmia de Waldenström

	Infiltrats	Dipòsits
Medul·la òssia	+++	-
Ganglis limfàtics	++	+
Melsa	+	++
Fetge	+	-
Pulmó	++	++
Ronyó	±	++
Budell	+	+
Pell	+	+

diagnòstic diferencial amb entitats limítrofes, representades a la figura 1.

El principal diagnòstic diferencial ha d'establir-se amb la gammapatia monoclonal benigna, o de significat incert (MGUS), ja que un percentatge notable d'aquests malalts poden patir a llarg termini una transformació maligna.

La resta de possibilitats tenen un quadre clínic expressiu per si mateix, però que requereix demostració histològica.

De manera excepcional es reconeixen mielomes amb component M tipus IgM, i ja hem esmentat que gammapaties monoclonals tipus IgA o IgG no es poden adscriure a MW encara que presentin infiltracions limfoïdes medul·lars.

L'estudi més important del tema fou publicat per R. Kyle⁸ qui descriu 430 gammapaties monoclonals IgM que va categoritzar de la següent manera i amb la incidència que a continuació es reflecteix:

– Macroglubulinèmia (MW): gammapatia monoclonal IgM d'almenys 3,0 g/dl i augment de limfòcits madurs o plasmocitoides a la medul·la òssia: 17 %.

– Limfoma no hodgkinià associat a banda monoclonal: adenopatia o massa extranodal amb histologia de limfoma: 7 %.

– Leucèmia limfàtica crònica amb banda monoclonal: limfocitosi a la sang perifèrica superior a 9.000 cèl·lules $\times 10^6$ per litre; tanmateix, ara, aquest límit el posaríem a 5.000: 5 %.

– Amiloïdosi primària: histologia d'amiloïdosi en biòpsia de teixit cutani-mucós o visceral: 1 %.

- Gammapatia monoclonal de significat incert: component monoclonal IgM més petit que 3,0 g/dl, en pacients asimptomàtics, sense adenopaties ni visceromegàlies i que no presentin anèmia ni requereixin quimioteràpia: 56 %.

- Malaltia limfoproliferativa maligna: apartat que recull casos no classificables en els anteriors grups i que s'inclourien a l'apartat anterior per la quantitat del component M, però s'exclouen bé per la infiltració limfoide de la medul·la òssia, bé perquè requereixen tractament, ja sigui per anèmia o per la presència de símptomes constitucionals: 14 %.

L'estudi de la supervivència mostrava un pronòstic similar pels grups de MW i malaltia limfoproliferativa maligna, per la qual cosa correspondria assimilar ambdós i utilitzar un nivell diagnòstic d'IgM inferior (probablement amb uns valors d'1,5 a 2,0 g/dl) per malaltia de Waldenström.

El més interessant fou l'índex de malignització, del 17 % als 8 anys, de la gammapatia monoclonal de significat incert (MGUS), i que sobre un total de 40 casos es distribuïen de la següent manera: macroglobulinèmia (MW): 22 casos; malaltia limfoproliferativa: 9 casos; limfoma no hodgkinià: 6 casos; amiloidosi: 2 casos, i leucèmia limfàtica crònica: 1 cas.

Com es pot veure el gros de la transformació maligna de MGUS tipus IgM va ésser envers la MW en el sentit més ampli, que aquest mateix estudi proposa⁸.

Substrat citopatològic

A més del component monoclonal, la MW ha de tenir un substrat histològic, en forma d'infiltrat parenquimatos.

L'esmentat infiltrat, que no necessàriament esborra l'arquitectura del parènquima, està constituït per cèl·lules limfoides, les quals poden ésser limfòcits madurs, cèl·lules limfoplasmocitoides i cèl·lules plasmàtiques.

Els marcadors mostren monoclonalitat de membrana, no solament per a la IgM, sinó que també poden expressar IgD. Fins i tot es pot trobar immunoglobulina monoclonal citoplasmàtica dintre de cèl·lules d'aspecte limfoide, la qual cosa vol suggerir un compromís de diferenciació envers la cèl·lula plasmàtica.

Un fet poc conegut d'aquesta entitat és el dipòsit extravascular d'IgM, de localització subendotelial⁹, o intersticial^{10,11}, molt especialment en aquells òrgans on es produeixin notables fluctuacions de pressió oncòtica o força iònica, com poden ésser la melsa i el ronyó¹², llocs on també són freqüents les complicacions circulatòries a l'anèmia de cèl·lules falciformes.

Mitjançant la nostra experiència i la de la literatura mèdica¹³⁻¹⁶ apuntem, a la taula III, una valoració semiquantitativa de les alteracions histològiques de la MW.

Criteris diagnòstics

Tenint en compte les consideracions esmentades, creiem que els criteris diagnòstics de la macroglobulinèmia de Waldenström han d'incloure: gammapatia monoclonal IgM igual o superior a 1,5 g/dl per si mateix, i infiltració compatible amb limfoma limfoplasmocitoide, tenint present que no necessàriament s'esborra l'arquitectura tissular.

Des del punt de vista genètic, en la meitat dels casos es troben anomalies dels parells cromosòmics 10, 11, 12.

Encara que la simptomatologia de la malaltia sigui discreta, els pacients acostumen a manifestar símptomes quan la viscositat del sèrum, mesurat pel viscosímetre d'Ostwald, és superior a 4 centipoise o bé el volum plasmàtic, mesurat mitjançant la corba de dilució de l'albumina marcada, és superior a 50 ml/kg. Nosal·tres, basant-nos en les correlacions de Mackenzie¹⁷, hem trobat que aquesta darrera determinació és més pràctica que la de la viscositat.

Talment com en el mieloma, la manca de criteris i l'exclusió de la resta de discràsies de cèl·lules plasmàtiques, és el fonament del diagnòstic de MGUS.

Complicacions neurològiques

Les complicacions neurològiques de la malaltia de Waldenström són causades per diversos mecanismes patològics i poden afectar el sistema nerviós central i perifèric. La incidència de les complicacions neurològiques no és ben coneguda.

Logothetis et al¹⁸, en la seva revisió de la literatura mèdica observaren una incidència del 25 %, però en l'actualitat, amb el diagnòstic més precoç de la malaltia de Waldenström és probable que la incidència sigui menor, sobretot en les fases inicials de la malaltia. Els quadres neurològics inclouen:

1. *Encefalopatia*¹⁸⁻¹⁹. També coneguda per síndrome de Bing Neel, es caracteritza per deteriorament progressiu de l'estat mental amb vertigen, tremolor, inestabilitat i trastorn de la marxa. El quadre clínic pot progressar fins al coma. Els estudis neuroradiològics són normals o inespecífics i els estudis anatòmico-patològics demostren extravasament de proteïnes plasmàtiques i infiltrats inflamatoris perivasculars. La causa d'aquesta síndrome es pensa que és la hiperviscositat determinada pels nivells elevats d'IgM i, de fet, alguns malalts milloren en disminuir amb plasmàferesi o altres mitjans els nivells plasmàtics de la paraproteïna.

2. *Formes tumorals*²⁰. Excepcionalment, els malalts amb malaltia de Waldenström poden presentar quadres clínics i radiològics indistingibles d'un procés tumoral. La TAC demostra una o diverses lesions que capten contrast i tenen efecte de massa. La biòpsia demostra un infiltrat limfoplasmocitari compatible amb malaltia de Waldenström. S'han descrit millores amb tractament quimioteràpic.

3. *Hemorràgies cerebrals*⁸. Els malalts amb malaltia de Waldenström tenen una incidència més elevada d'hematomes intraparenquimatosos i hemorràgies subaracnoidals. El quadre és agut i igual a l'originat per altres etiologies.

4. *Neuropaties perifèriques*. L'afectació del sistema nerviós perifèric pot manifestar-se com una neuropatia motora semblant en ocasions a una esclerosi lateral amiotròfica o com una neuropatia mixta. S'han descrit malalts amb quadres clínics de debilitat, atrofia muscular i fasciculacions associats amb malaltia de Waldenström que van ser inicialment diagnosticats d'esclerosi lateral amiotròfica, però que van millorar en tractar la malaltia²¹. L'autòpsia d'un d'aquests malalts demostrà la lesió principal en les arrels espinals anteriors²². Recentment s'han descrit casos de neuropaties

motores i bandes monoclonals IgM en què la paraproteïna tenia activitat anti-GM1²³. És probable que en la malaltia els quadres clínics de neuropaties motores també estiguin associats a anticossos anti-GM1 i tinguin una patogènia similar.

Més freqüent que la neuropatia motora és la neuropatia mixta que pot aparèixer abans o en el curs de la malaltia. Les neuropaties que apareixen abans de descobrir-se la malaltia de Waldenström acostumen a ser desmielinitzants i la banda IgM acostuma a tenir activitat d'anticòs contra la glucoproteïna associada a la mielina²⁴. La neuropatia no és diferent de la que es pot observar en malalts amb bandes monoclonals IgM sense malaltia de Waldenström²⁵.

Per contra, les neuropaties mixtes que apareixen en el curs clínic de la malaltia són generalment axonals i la paraproteïna no té activitat anticòs contra la mielina, si bé en alguns malalts s'ha observat que la IgM reconeix vimentina, un filament intermediari present en les cèl·lules de Schwann²⁶. Les neuropaties, sobretot les de caràcter desmielinitzant, poden millorar en tractar aquesta malaltia.

Pronòstic i tractament

En principi el pronòstic d'aquesta entitat és assimilable al dels limfomes de baix grau, però també és cert que hem assistit a casos d'evolució ràpida, més aviat sota el concepte de rebot després d'una resposta prèvia a la quimioteràpia.

També hem assistit a acceleracions del tipus de la síndrome de Richter²¹⁻²⁸.

El tractament està poc elaborat, i es dona validesa a l'estratègia establerta per als limfomes de baix grau. S'ha utilitzat fonamentalment clorambucil, amb el qual es poden assolir respostes, que també s'han aconseguit amb prednisona i amb deoxicoformicina²⁹. En els rars casos de malalts joves amb malaltia agressiva i donant histocompatible, fóra indicat una al·lotransplantació de moll d'os³⁰.

No podem oblidar que les alteracions secundàries a la síndrome d'hiperviscositat es tracten amb plasmafèresi com a primera mesura, per a donar temps a l'actuació del tractament de base. També en casos de polineuropatia crònica, se n'ha utilitzat, quan altres mesures han fracassat³¹.

Resum

La macroglobulinèmia de Waldenström és una entitat poc freqüent, inclosa dintre de les neoplàsies limfoproliferatives. Tot i això els seus fets clínics depenen més de l'acumulació de macroglobulina monoclonal que d'una infiltració que esborri els òrgans afectats.

La presentació clínica més habitual d'alguna forma involucra al sistema nerviós, central o perifèric, mentre que la diàtesi hemorràgica pren el segon lloc. Els factors patogenètics inclouen l'hiperviscositat, els dipòsits intersticials de macroglobulina, microtrombus o activitat anti-GM1.

Els fets histològics són la infiltració limfoplasmocitoide i el dipòsit de proteïna, més o menys visibles segons els diferents teixits. L'esborrament de l'estructura dels òrgans i la insuficiència de parènquimes és molt rara.

Els criteris diagnòstics inclouen una gammapatia monoclonal de tipus IgM de, com a mínim, 15 g/l per sí mateix, o en altre cas amb la presència de citopènies, a més de l'evidència d'un infiltrat compatible amb limfoma limfoplasmocitoide.

La determinació del volum plasmàtic per el mètode de RISA és útil per determinar l'anèmia dilucional i la seva expansió té una bona correlació amb els signes clínics d'hiperviscositat.

BIBLIOGRAFIA

1. Mackenzie MR, Fudenberg HH. Macroglobulinemia: An Analysis for forty patients. *Blood* 1972; 39:874-889.
2. Waldenström's macroglobulinemia. Editorial. *Lancet* 1985; 8:450:311-312.
3. McKenzie MR. Macroglobulinemia. A: Wiernick P, Canellos G, Kyle R, Schiffer C (eds.). *Neoplastic diseases of the Blood*. Nova York, Churchill Livingstone, 1991; 501.
4. Wells R. Syndromes of Hyperviscosity. *N Eng J Med* 1970; 283:183-185.
5. Bloch KJ, Maki DG. Hyperviscosity syndromes associated with immunoglobulin abnormalities. *Sem Hematol* 1973; 10:113-124.
6. Goen TM, Terry JE. Mid-peripheral hemorrhages secondary to Waldenström's macroglobulinemia. *J Am Optom Assoc* 1986; 57: 109-112.
7. Scott RB, Elmore SM, Brackett NC, Harris WO, Still WJ. Neuropathic Joint disease (Charcot Joints) in Waldenström's Macroglobulinemia with Amyloidosis. *Am J Med* 1973; 54:535-538.
8. Kyle RA, Lust JA. Monoclonal gammopathies of Undetermined Significance. *Sem Hematol* 1989; 26:176-200.
9. Martelo OJ, Schultz DR, Pardo V, Pérez-Stable E. Immunologically-Mediated renal disease in Waldenström's Macroglobulinemia. *Am J Med* 1975; 58:567-575.
10. Strunge P. Waldenström's Macroglobulinemia. An unusual case having only pleuropulmonary manifestations. *Acta Med Scand* 1969; 185:83-87.
11. Plasma cell Interstitial Pneumonia and Macroglobulinemia. A: Essig LJ, Timms ES, Hancock DE, Sharp GC. *Am J Med* 1974; 56:398-405.
12. Pathology of the kidney in Waldenström's macroglobulinemia. Study sixteen cases. Morel-Maroger L, Basch A, Danon F, Verroust P, Richet G. *New Engl J Med* 1970; 283:123-129.
13. Filuk RB, Warren PW. Bronchoalveolar lavage in Waldenström's macroglobulinemia with pulmonary infiltrates. *Thorax* 1986; 41:409-410.
14. Brissaud P, De Gramont A, Krulik M, Dray C, Canuel C. Debray Gougerot-Sjögren syndrome and Waldenström's disease with pulmonary involvement and hypercalcemia. *Rev Med Interne* 1986; 7:509-511.
15. Cabrera A, De la Pava S, Picckren J. Intestinal localization of Waldenström's macroglobulinemia. *Arch Intern Med* 1964; 114:399-406.
16. Pruzansky W, Warren RE, Goldie JH, Katz A. Malabsorption Syndrome with infiltration of the intestinal wall by extracellular monoclonal macroglobulinemia. *Am J Med* 1973; 54:811-818.
17. Mackenzie MR, Brown E, Fudenberg HH, Goodenay L. Waldenström's macroglobulinemia: Correlation between expanded plasma volumen and increased serum viscosity. *Blood* 1970; 35:394-397.
18. Logothetis J, Silverstein P, Coe J. Neurologic aspects of Waldenström's macroglobulinemia. *Arch Neurol* 1960; 3:564-573.
19. Scheithauer BW, Rubinstein LJ, Herman MM. Leuko-encephalopathy in Waldenström's macroglobulinemia. *J Neuropathol Exp Neurol* 1984; 43:408-425.
20. Neau JPh, Guilhot F, Dumas P et al. Formes Neurologiques centrales de la maladie de Waldenström. Syndrome de Bing-Neel. Trois cas. *Rev Neurol* 1991; 147:56-60.
21. Peters HA, Clatano DV. Spinal muscular atrophy secondary to macroglobulinemia. *Neurology* 1968; 18:101-108.
22. Rowland LP, Defendini R, Sherman W et al. Macroglobulinemia with peripheral neuropathy simulating motor neuron disease. *Ann Neurol* 1982; 11: 532-536.
23. Nobile-Orazio E, Carpo M, Legname G et al. Anti-Gm1 IgM antibodies in motor neuron disease and neuropathy. *Neurology* 1990; 40:1747-1750.
24. Dellagi K, Dupouey P, Brouet JC. Waldenström's macroglobulinemia and peripheral neuropathy: A Clinical and immunological study of 25 patients. *Blood* 1983; 62:280-285.
25. Kelly JJ. Peripheral neuropathies associated with monoclonal proteins: A clinical review. *Muscle and Nerve* 1985; 8: 138-150.
26. Dellagi K, Brouet JC, Paulin D. Human monoclonal IgM with autoantibody activity against intermediate filaments. *Proc Natl Acad Sci* 1982; 79:446-450.
27. Talai N, Sokoloff L, Barth W. Extracerebral lymphoid abnormalities in Sjögren's syndrome (Reticulum cell sarcoma, "Pseudolymphoma" Macroglobulinemia). *Am J Med* 1967; 43:50-65.
28. Costa B, Llorente A, Vidal F, Mayayo E, Alonso C, Richart C. Spontaneous development from Waldenström's Macroglobulinemia to immunoblastic sarcoma. *Med Clin (Barc)* 1986; 86:851-853.
29. Response of Waldenström's Macroglobulinemia to Pentostatin. Riddell S, Johnston JB, Rayner HL, Israels LG. *Cancer Treat Reports* 1986; 70:546-547.
30. Domingo-Albós A, Petit JJ. Comunicació Personal.
31. Lawson NS, Nosanchuck JS, Oberman HA, Meyers MC. Therapeutic plasmapheresis in the treatment of patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Transfusion* 1968; 8:174-178.