



Anemias

Puntos clave

Las manifestaciones clínicas y biológicas de las anemias hemolíticas dependen del lugar donde ocurre la hemólisis y de la velocidad e intensidad de la destrucción de los hematíes. Hay un síndrome hemolítico agudo y uno crónico.

La esferocitosis hereditaria es la anemia hemolítica congénita más frecuente en nuestro medio. La herencia es autosómica dominante en el 75% de los casos. Es aconsejable diferir la esplenectomía hasta los 5 años de edad.

La esferocitosis hereditaria, los déficit en G-6-PD y las α -talasemias pueden manifestarse por ictericia en período neonatal.

La causa más frecuente de síndrome hemolítico agudo con cuerpos de Heinz en nuestro medio es el déficit de G-6-PD.

La detección precoz de las formas asintomáticas de talasemia *minor* y de rasgo drepanocítico junto al consejo genético son esenciales para la prevención de la talasemia *major* y anemia de células falciformes.

El trasplante de médula ósea de hermano sano con idéntico HLA cura en un 80-90% de los casos a los pacientes afectados de talasemia *major* y de las formas graves de anemia de células falciformes.

Anemias hemolíticas

JUAN JOSÉ ORTEGA

Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.
jjortega@vhebron.net

Hemólisis significa una destrucción eritrocitaria anormalmente elevada y, por lo tanto, una reducción de la vida media de los hematíes. Si esta destrucción aumentada no es adecuadamente compensada por un incremento en la producción de hematíes, se produce una anemia hemolítica. Las manifestaciones clínicas y analíticas dependen del lugar donde ocurre la hemólisis y de la cuantía y velocidad de la destrucción. En la hemólisis aguda se produce en el interior de los vasos sanguíneos, con liberación de hemoglobina libre en el plasma que se une a la haptoglobina y, posteriormente, se elimina a través de la orina y del hígado. Clínicamente se caracteriza por palidez, subictericia, taquicardia, debilidad, hipotensión y orina pigmentada de forma muy significativa. En los exámenes analíticos destaca anemia normocítica con reticulocitosis, ligera hiperbilirrubinemia no conjugada, fuerte disminución de la haptoglobina y elevación de la lactatodeshidrogenasa (LDH). En la orina suele observarse la presencia de hemoglobina.

En la hemólisis crónica, la destrucción de los eritrocitos es extravascular y tiene lugar en los mismos lugares que en condiciones fisiológicas, es decir, en el sistema mononuclear fagocítico (SMF) del bazo, hígado y médula ósea. La hemoglobina es degradada por las células del SMF a bilirrubina, hierro y aminoácidos. Si la hemólisis es ligera, puede ser asintomática. Si es más intensa, cursa con ictericia moderada y esplenomegalia. A más largo plazo, dependiendo de su intensidad, puede dar lugar a una serie de manifestaciones, entre la que destacan: *a*) retraso del desarrollo por hipoxia crónica; *b*) deformidades craneofaciales por expansión del espacio medular óseo; *c*) anemia megaloblástica por aumento del consumo de folatos; *d*) hemocromatosis por aumento de absorción del hierro alimentario sumado al de las transfusiones; *e*) litiasis biliar por hipermetabolismo hemoglobí-

nico; *f*) hiperesplenismo con pancitopenia; *g*) crisis de eritroblastopenia e, incluso, de aplasia inducidas por infección por parvovirus B19, y *h*) infecciones graves por gérmenes encapsulados (neumococo, meningococo y hemofilus) por bloqueo del SMF. Entre las manifestaciones biológicas destacan la anemia de intensidad variable –generalmente normocítica con reticulocitosis y, en ocasiones, con alteraciones en la morfología eritrocitaria características y orientadoras del diagnóstico– y elevación de la bilirrubina no conjugada (indirecta) y de la LDH.

Anemias hemolíticas

Las anemias hemolíticas se clasifican por su etiología en congénitas (AHC) y adquiridas (AHA) (tabla 1). En las primeras, la anomalía reside en un componente del propio hematíe: membrana, molécula de hemoglobina o alteración metabólica. En las segundas, el causante de la hemólisis es extrínseco al hematíe, bien a través de mecanismo inmune, bien de una alteración ambiental o de una microangiopatía. Describimos a continuación las anemias hemolíticas congénitas y adquiridas más frecuentes en el niño.

Anemias hemolíticas congénitas

Anemias hemolíticas congénitas por alteraciones en la membrana eritrocitaria

La membrana eritrocitaria forma una capa protectora entre la hemoglobina y otros componentes celulares y el medio extracelular. Facilita el transporte de agua, aniones, cationes y otras pequeñas moléculas, y su constitución dota al hematíe de las características de estabilidad, resistencia, flexibilidad, deformidad y adaptabili-

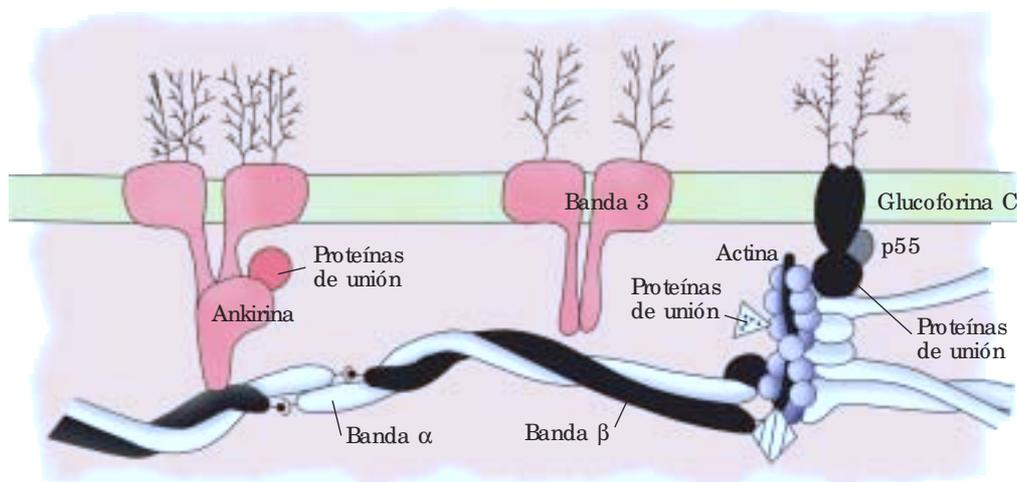


Figura 1. Representación esquemática de la membrana eritrocitaria. El espacio entre las 2 líneas horizontales corresponde a la capa lipídica. Las proteínas integradas son la banda 3 (3) y la glucoforina C (GPC). El citoesqueleto está formado por tetrámeros de espectrina: bandas α (1) y bandas β (2), actina (5) y proteínas de unión: 4.1, 4.2, 4.9 y ankirina (2.1).

dad a las distintas circunstancias circulatorias. Consta de: a) una doble capa de lípidos: en el exterior se sitúan los fosfolípidos de colina (fosfatidil colina y esfingomielina) y en el interior

los aminofosfolípidos (fosfatidil serina y fosfatidil etanolamina) y los fosfatidil inositoles; b) una serie de proteínas integradas de la membrana que atraviesa la capa lipídica que incluyen la banda 3, proteína de transporte de aniones ($\text{Cl-CO}_3\text{H}^-$), y las glucoforinas portadoras de receptores y antígenos de grupos sanguíneos, y c) proteínas estructurales que constituyen el citoesqueleto de la membrana que recubren la superficie interna de la membrana (fig. 1). El principal componente es la espectrina compuesta de dos subunidades, α y β , que se unen formando heterotetrámeros. Cada subunidad se une a filamentos de actina, y la proteína 4.1 es la encargada de reforzar la citada unión; en esta acción participan además dos proteínas. El citoesqueleto interactúa con la proteína integral banda 3 a través de la ankirina y la proteína 4.2 (fig. 1). Se conocen las características y la localización de los genes de las citadas proteínas¹⁻³. Los defectos en la composición proteínica de la membrana producen una disminución en el cociente superficie: volumen del eritrocito lo que acarrea la pérdida de la forma del hematíe, la reducción de la deformabilidad para el paso por áreas de la microcirculación reducidas, en particular en el bazo. Asimismo, se producen cambios en la viscosidad citoplásmica como consecuencia de la entrada de agua y aumento del volumen. Todo esto condiciona una reducción de la vida del eritrocito. Las anemias hemolíticas producidas por alteraciones en la membrana eritrocitaria constituyen un grupo de enfermedades, congénitas en su mayoría, con manifestaciones clínicas de intensidad variable y que tienen en común una alteración en la morfología del eritrocito y una fragilidad osmótica aumentada. Las más frecuentes son la esferocitosis y la eliptocitosis hereditarias.

Tabla 1. Clasificación de las anemias hemolíticas

Congénitas
Defectos en la membrana
Esferocitosis
Elipocitosis
Alteraciones metabólicas por defectos enzimáticos
En la vía de Embden-Meyerhof
En la vía de pentosa-fosfato
Alteraciones en la hemoglobina
Talasemias
Hemoglobinas anómalas
Adquiridas
Inmunes
Autoinmunes (por anticuerpos calientes o fríos)
Isoinmunes (enfermedad hemolítica del neonato)
Por medicamentos
Mecánicas
Anemia hemolítica microangiopática (síndrome hemolítico-urémico, hemangioma gigante)
Infecciosas
Malaria
Tóxicas
Agentes oxidantes
Arsénico
Agentes físicos
Quemaduras graves

Lectura rápida



Introducción

Las anemias hemolíticas son la consecuencia de una destrucción acelerada de los hematíes que no es compensada suficientemente por un aumento en la eritropoyesis.

Anemias hemolíticas congénitas

Las anemias hemolíticas congénitas son enfermedades hereditarias debidas a alteraciones en uno de los 3 componentes básicos del hematíe: la membrana, el metabolismo y la hemoglobina.



Lectura rápida



Anemias hemolíticas congénitas por alteraciones en la membrana eritrocitaria

Las anemias hemolíticas congénitas por alteraciones de la membrana traducen una deficiencia en la producción de una proteína de la membrana bien sea ésta una proteína integral, bien una proteína del citoesqueleto o una proteína de unión.

Se conocen como causa de la esferocitosis y elipsocitosis hereditarias múltiples mutaciones en 5 genes que codifican las cadenas α y β de la espectrina, ankirina, la banda 3 y la proteína 4.2, respectivamente.

La esferocitosis hereditaria es la anemia hemolítica congénita más frecuente en nuestro país; la herencia es autosómica dominante en el 75% de los casos.



Se llega al diagnóstico tras la constatación de un síndrome hemolítico crónico, la morfología eritrocitaria de microesferocitos o eliptocitos y las pruebas de fragilidad osmótica con o sin incubación y la prueba de lisis del glicerol acidificado.

Esferocitosis hereditaria

La esferocitosis hereditaria (EH) es una AHC que se manifiesta por un síndrome hemolítico crónico con hematíes esféricos, osmóticamente frágiles que de forma selectiva son atrapados y destruidos en el bazo. Se trata de la AHC más frecuente en nuestro país. Su presencia en los países del norte de Europa se calcula en 1 por 5.000 habitantes. La herencia es autosómica dominante en el 75% de los casos y recesiva en el 25%.

Fisiopatología. La EH puede ser causada por mutaciones al menos en uno de los 5 genes ya identificados y que codifican la síntesis de las cadenas α y β de la espectrina, de la ankirina 1, de la proteína banda 3 y de la proteína 4.2, respectivamente; es decir, que el defecto puede radicar en una proteína transmembrana o del citoesqueleto o de una proteína de unión. Los defectos en la ankirina son los más frecuentes (30-60% de los casos), seguidos de los defectos en la banda 3 (15-40%) y de los defectos en las cadenas de espectrina y en la proteína 4.2^{3,4}.

La anomalía central que define la EH es la pérdida progresiva de elementos de las capas lipídicas por microvesiculación como consecuencia de la pérdida de consistencia del soporte de las proteínas³. La pérdida de superficie con conservación del volumen da lugar a la forma esferocítica y a la reducción de la capacidad para deformarse y pasar a través de los lugares más estrechos de la microcirculación. El bazo tiene un papel crucial en la generación y destrucción de los esferocitos, tal y como se comprueba cuando después de la esplenectomía se elimina la hemólisis y la anemia en los pacientes.

Clínica. Las tres manifestaciones de síndrome hemolítico crónico –anemia, esplenomegalia e ictericia– se expresan de forma diversa en los pacientes afectados por EH. Éstos pueden presentar tres formas clínicas⁵:

1. Formas leves sin anemia, con reticulocitosis moderada. Pueden detectarse en la adolescencia o en la edad adulta, o bien con motivo de estudios familiares. La primera manifestación puede ser una litiasis biliar. Constituyen un 25%.
2. Formas moderadas. Son las más frecuentes (70%) y generalmente se detectan en el curso

de los primeros años de vida. Presentan la tríada diagnóstica y, ocasionalmente, pueden requerir alguna transfusión.

3. Formas graves con hemólisis intensa y requerimiento de transfusiones. Son poco frecuentes (5%).

Aproximadamente el 50% de los pacientes con formas moderadas y todos los afectados por formas graves presentan hiperbilirrubinemia en el período neonatal. En este período no siempre el examen morfológico y las pruebas de fragilidad osmótica son concluyentes, por lo que es preciso un seguimiento de todos los neonatos con hiperbilirrubinemia y anemia de etiología no inmune. Un estudio de la EH durante el primer año de la vida pone de manifiesto la importancia de una monitorización cuidadosa durante los primeros 6 meses de vida⁶.

Diagnóstico. Se basa en las manifestaciones clínicas de síndrome hemolítico crónico (definido anteriormente) y en la comprobación de esferocitosis y fragilidad osmótica aumentada. La concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) es superior a 35 en más de la mitad de los pacientes. Tanto la cuantificación de las proteínas de la membrana como el estudio de las mutaciones de genes se realizan sólo en laboratorios especializados.

Complicaciones. En el curso de la enfermedad, los pacientes pueden presentar crisis de anemia intensa, que pueden ser de tres tipos: a) hemolíticas, que suelen seguir a infecciones generalmente virales; b) aplásicas, que pueden llegar a ser muy intensas y generalmente se deben a infección por parvovirus B19, y c) megaloblásticas, cuando el aporte de ácido fólico es inadecuado.

Entre otras complicaciones figuran los cálculos biliares de bilirrubinato cálcico. La frecuencia es de un 10% en pacientes menores de 10 años, pero asciende al 50% a partir de la segunda década. La ecografía es el mejor método para su diagnóstico. Otras complicaciones descritas en adultos (úlceras en tobillos, gora) no se observan en niños.

Tratamiento. El tratamiento de soporte consiste en la administración continuada de ácido fólico (1 mg/día) y de transfusiones de concentrados de hematíes en fases de anemia extrema. La esplenectomía produce la curación clínica de la enfermedad y previene las complicaciones. Sus beneficios deben contrapesarse con los riesgos de producir sepsis fatales por gérmenes encapsulados y, fundamentalmente, por neumococos. Por este motivo todos los pacientes en los que se considere la esplenectomía deben

estar inmunizados frente a neumococos, meningococo y *Haemophilus influenzae*. La indicación de esplenectomía en EH en niños abarca las formas moderadas y graves. La operación debe diferirse hasta al menos los 5 años de edad. Algunos autores recomiendan que a los menores de 7 años se les administre, además, penicilina oral (125 mg dos veces al día) durante 2 años después de la esplenectomía^{1,3}.

Eliptocitosis hereditaria

La eliptocitosis hereditaria (ELH) es una enfermedad similar a la EH, pero clínicamente menos relevante, ya que sólo un 10-15% de los pacientes presenta hemólisis significativas. La forma más prevalente de ELH es clínicamente asintomática, de herencia autosómica dominante y que básicamente obedece a defectos en la α -espectrina^{1,3}. Una segunda forma, la piroquilocitosis hereditaria es una AH de intensidad moderada, que se produce por defectos en la unión de bandas de α -espectrina.

La eliptocitosis esferocítica cursa con anemia leve o moderada. Esta forma, igual que la anterior, responde perfectamente a la esplenectomía en las formas moderadas o graves en que está indicada.

Anemias hemolíticas congénitas por defectos metabólicos del eritrocito

Metabolismo del eritrocito

El sustrato metabólico del eritrocito es la glucosa. La energía necesaria para una serie de funciones se obtiene en el curso de la glucólisis por las dos vías: a) la de Embden-Meyerhof (VEM) que produce adenosintrifosfato (ATP) y nicotinamida adenindinucleótido reducido (NADH), y b) la de la pentosa-fosfato (VPF) que produce nicotinamida adenindinucleótido fosfato reducido (NADPH) (fig. 2). El ATP a través de ATPasas de la membrana es necesario para mantener el equilibrio de agua y aniones esencial para el funcionamiento de la bomba de sodio y el mantenimiento del tamaño, forma y flexibilidad del eritrocito. El NADH es cofactor de la metahemoglobina reductasa; sin él se acumularía la metahemoglobina. Además, en la VEM se produce 2,3-difosfoglicerato (2,3-DFG) que interactúa con la hemoglobina y regula la afinidad para el oxígeno; en hipoxia se estimula la producción de 2,3-DFG y se facilita la liberación de oxígeno en los tejidos⁷.

El NADPH producido al inicio de la VPF en reacción mediada por la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD) es necesario para mantener el glutatión reducido (GSH), que actúa como agente reductor para proteger a la hemoglobina y otras proteínas de la acción oxidativa del peróxido de hidrógeno.

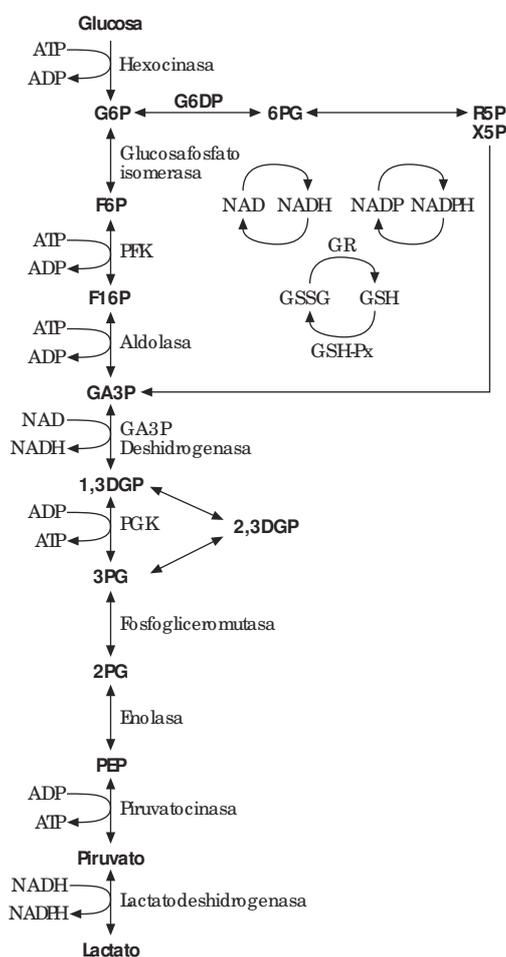


Figura 2. Metabolismo del hematíe (véase texto). G-6-P: glucosa-6-fosfato; F-6-P: fructosa-6-fosfato; F1,6: 6P, fructosa 1, 6 difosfato; GA3P: gliceraldehído 3-fosfato; 2,3DPG: 2,3-difosfoglicerato; 3PG: 3-fosfoglicerato; 2PG: 2-fosfoglicerato; PEP: fosfoenolpiruvato; 1,3DPG: 1,3-difosfoglicerato; GPI: glucosa fosfato isomerasa; PFK: fosfofructocinasa; 6-PG: 6-fosfogluconato; X5P: xilulosa 5-fosfato; R5P: ribulosa 5-fosfato; PGK: fosfogliceroquinasa; G-6-PD: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; 6PGD: 6-fosfogluconato deshidrogenasa; GSSG: glutatión oxidado; GSH: glutatión reducido; GR: glutatión reductasa; GSH-Px: glutatión peroxidasa; ADP: adenosindifosfato; ATP: adenosintrifosfato; NAD (H): nicotinamida adenindinucleótido (reducido); NADP (H): nicotinamida adenindinucleótido fosfato (reducido).

Eritroenzimopatías causantes de anemias hemolíticas congénitas más frecuentes productoras de alteraciones en la vía de Embden-Meyerhof. Las AHC debidas a deficiencias de actividad de la VEM son raras y dan lugar a síndromes hemolíticos crónicos de intensidad variable.

La deficiencia en piruvatoquinasa es la menos rara (0,16% en los EE.UU.)⁸; la herencia es autosómica recesiva. El síndrome de anemia, icteri-

Lectura rápida



Anemias hemolíticas congénitas por defectos metabólicos del eritrocito

El déficit de actividad de la G-6-PD es la alteración metabólica que con mayor frecuencia da lugar a episodios de anemia hemolítica; en la variante mediterránea, la ingesta de habas es uno de los mecanismos que desencadenan una hemólisis aguda.

La herencia del déficit G-6-PD va ligada al cromosoma X y la clínica se manifiesta casi exclusivamente en los varones hemocigotos.



Lectura rápida



Anemias hemolíticas congénitas en talasemias y hemoglobinopatías

La prevalencia de pacientes afectados de talasemia *maior* en los países mediterráneos ha disminuido notablemente en el último decenio gracias a la mayor frecuencia de detección de las formas *minor*, el consejo genético y el diagnóstico prenatal.

La base del tratamiento de la talasemia *maior* sigue siendo las transfusiones regulares y un régimen regulado de quelación del hierro con desferrioxamina; se han experimentado avances en relación con los quelantes orales, principalmente la deferiporona.



cia, esplenomegalia y reticulocitosis puede manifestarse de forma temprana en la infancia. El incremento en la producción de 2,3-DFG, con la consiguiente reducción en la afinidad de la hemoglobina para el oxígeno, da lugar a que la anemia suela tolerarse bien. Es habitual observar poiquilocitosis sin alteraciones morfológicas específicas. Existen pruebas simples para el diagnóstico que están disponibles en laboratorios no especializados. El tratamiento consiste en la administración de ácido fólico y transfusiones de eritrocitos en caso necesario. Si los valores de hemoglobina son inferiores a 8 g/dl de modo constante, debe considerarse la esplenectomía, que da lugar a respuestas parciales. Las deficiencias en otras enzimas, como hexocinasa, glucosa-fosfato-isomerasa, fosfofructocinasa, fosfogliceratocinasa y triosa-fosfato-isomerasa, también son causantes de síndrome hemolítico crónico. El déficit de la última enzima también es la causa de graves alteraciones neuromusculares y de muerte prematura.

Productoras de alteraciones en la vía pentosa-fosfato. Estas eritroenzimopatías son más comunes y, en particular, la *deficiencia en G-6-PD*^{9,10}; otras como las deficiencias en fosfogluconato deshidrogenasa (6FGD) y las relacionadas con la producción de GSH (GSH-peroxidasa y GSH-reductasa) son mucho menos comunes. Todas dan lugar a la producción de cuerpos de Heinz, que son inclusiones adheridas a la membrana identificables con la tinción de metil-violeta y que representan agregados insolubles de hemoglobina desnaturalizada por la acción de radicales oxidativos. El déficit en los mecanismos de defensa antioxidativos da lugar en la mayoría de casos a síndromes hemolíticos agudos, como ocurre en la variante mediterránea de deficiencia de G-6-PD. La hemólisis puede ser precipitada por infecciones, generalmente virales, o por ciertos fármacos como antimaláricos, sulfonamidas, antipiréticos y nitrofuranos, todos ellos productores de H₂O₂ y de anión superóxido. Un desencadenante de hemólisis intravascular en la variedad mediterránea es la ingesta de habas o la inhalación de su polen. Es frecuente que la primera manifestación de un déficit de G-6-PD sea en forma de ictericia neonatal.

Las manifestaciones clínicas varían en relación con la variante molecular de G-6-PD y el grado de déficit de actividad enzimática. En la mayoría de los casos es silente, excepto en situaciones de estrés oxidativo en que puede desencadenarse una hemólisis aguda grave. En las variantes africanas denominada A-, los episodios tienden a ser menos graves^{7,9,10}. La herencia va ligada al cromosoma X y la expresión fenotípica se da en los varones hemi-

cigóticos y, excepcionalmente, en mujeres homocigóticas.

Se consigue un diagnóstico acertado mediante el estudio de una ictericia neonatal no inmune o de un síndrome de hemólisis aguda con presencia de cuerpos de Heinz en los hematíes. Existen pruebas cualitativas rápidas como la del azul de metileno o la de la mancha fluorescente, pero el diagnóstico debe confirmarse siempre con pruebas cuantitativas realizadas fuera de la crisis hemolítica, cuando la reticulocitosis ha cedido.

Generalmente no se requiere tratamiento alguno, con la excepción de que una hemólisis grave haga necesaria la administración de una o varias transfusiones de eritrocitos. En algunos casos de hemólisis neonatal puede estar indicada la exanguinotransfusión.

No están indicadas ni la esplenectomía ni la administración continuada de folatos.

Otras alteraciones metabólicas que pueden producir anemias hemolíticas congénitas. Son muy raras y el mecanismo es poco conocido. La más descrita es el déficit de pirimidina-5-nucleotidasa. Otras alteraciones del metabolismo de los nucleótidos capaces de producir AHC son el déficit de adenilatocinasa y el exceso de producción de adenosindesaminasa⁷.

Anemias hemolíticas congénitas en talasemias y hemoglobinopatías

La hemoglobina es un complejo proteínico tetramérico formado por dos pares de cadenas de globina. La hemoglobina A1 es la forma mayoritaria en el adulto (97,5% del total de hemoglobinas) y está formada por dos cadenas α y dos β . La hemoglobina A2, que no sobrepasa el 2,5%, tiene dos cadenas δ en lugar de dos cadenas β . Funcionalmente son iguales. Las cadenas α y su variante ontogénica fisiológica (cadenas E) se codifican en el cromosoma 16. Existen normalmente 4 genes α . Las cadenas β , δ , variantes embrionarias ϵ y γ y variantes patológicas se codifican en el cromosoma 11¹¹. La hemoglobina fetal ($\alpha_2 \gamma_2$) es la predominante desde las 8 semanas de vida embrionaria hasta después del mes de vida posnatal.

Existen dos grupos de defectos en la síntesis de hemoglobina que pueden dar lugar a AHC:

1. Las talasemias. Se deben a un desequilibrio en la síntesis de las cadenas de globina por déficit de producción de una de ellas (α o β , básicamente).
2. Las hemoglobinopatías por síntesis de una cadena anómala por sustitución de uno o más aminoácidos.

Talasemias

Grupo heterogéneo de enfermedades genéticas que se caracterizan por una reducción en la sín-

tesis de una de las cadenas globínicas creando un desequilibrio entre ambas. Según el defecto radica en una u otra de las principales cadenas, se denominan alfa o betatalasemias. Desde el punto de vista clínico se clasifican en tres variantes^{12,13}:

1. Formas *minor*, prácticamente asintomáticas con valores de hemoglobina normales o ligeramente descendidos genéticamente que corresponden a heterocigotos. Al igual que las restantes formas, se caracterizan por microcitosis e hipocromía.
2. Formas *maior*, con anemias graves, dependientes de transfusiones. Corresponden a pacientes homocigotos.
3. Formas *intermedias* de gravedad variable y genéticamente no siempre bien definidas.

En las formas graves e intermedias, la eritropoyesis medular es insuficiente y se expande dando lugar a alteraciones esqueléticas (aparición del cráneo en forma de cepillo en radiografías o deformidad facial por aumento de volumen de huesos de la cara), hepatomegalia y esplenomegalia. El acortamiento de la vida de los eritrocitos se correlaciona con el desequilibrio en la síntesis de cadenas de globina.

Distribución geográfica. Las alfafalasemias son particularmente frecuentes en el sudeste de Asia, India, Oriente Medio, países mediterráneos y África¹³. Por su parte, las betatalasemias tienen una distribución similar, pero con una frecuencia menor en África y mayor en países ribereños del Mediterráneo, particularmente en islas griegas e italianas y de Oriente Medio¹⁰.

Base genética. Se han descrito más de 150 mutaciones distintas en los genes de la betatalasemia, la mayoría de las cuales son cambios en una sola base¹⁴. Algunas de ellas producen una incapacidad total para la síntesis de las cadenas β , por lo que dan lugar a β^0 -talasemias, en tanto que otras permiten cierto grado de síntesis (β^+ talasemias). Algunas formas aparentemente homocigóticas se tratan en realidad de dobles heterocigotos. Esto explicaría la aparición de formas clínicas "intermedias".

Los genes α se hallan duplicados en cada par, es decir, que el genotipo normal es $\alpha\alpha/\alpha\alpha$, existiendo además al igual que en las betatalasemias, genes α^0 y α^+ , lo cual hace que la base molecular de las alfafalasemias sea más compleja ya que pueden derivarse de deleciones o mutaciones en uno o varios genes¹⁴.

Clinica de las talasemias¹²⁻¹⁴ (tabla 2)

Alfafalasemias. El exceso de cadenas γ y β en distintos estadios del desarrollo dan lugar a la producción de homotetrámeros de hemoglobi-

na denominados Hb Bart (γ_4) y HbH (β_4). Estas hemoglobinas tienen menos capacidad para ceder oxígeno a los tejidos. Además, la HbH tiende a formar cuerpos de inclusión que originan el síndrome hemolítico.

La forma monocigótica de alfafalasemia ($--/--$) da lugar a muerte fetal por hipoxia intrauterina o nacimiento con cuadro de *hydrops fetalis* de curso fatal.

El estado heterocigótico α^0/α^+ ($--/-\alpha$) genera la enfermedad de la HbH que se caracteriza por anemia hemolítica crónica de intensidad variable, esplenomegalia y presencia de cuerpos de Heinz. Algunos pacientes son dependientes de transfusión, aunque no en la mayoría. En situaciones de hipersplenismo, los pacientes se pueden beneficiar de la esplenectomía. El diagnóstico puede determinarse en el neonato a partir de un cuadro de ictericia.

La pérdida de 2 genes α ($--/\alpha\alpha$ o $-\alpha/-\alpha$) se asocia a anemia ligera microcítica e hipocroma generalmente asintomática similar al rasgo talasémico de las betatalasemias.

Finalmente, el estado heterocigoto α^+ talasemia ($-\alpha/\alpha\alpha$) no da lugar a ninguna manifestación clínica ni hematológica (portadores silenciosos).

Betatalasemias. La betatalasemia *maior* corresponde a las formas homocigóticas. Se manifiesta a partir de los 3 meses de vida por palidez, anorexia, escaso desarrollo, esplenomegalia y anemia intensa que requiere transfusiones.

El curso posterior dependerá de si recibe o no un tratamiento transfusional y quelante del hierro correcto. En el primer caso, el desarrollo es normal manteniendo valores de hemoglobina superiores a 9-10 g/dl, y salvo la esplenomegalia, mantiene un estado aparentemente normal. En caso contrario, se manifiestan las alteraciones faciales, esqueléticas y significativo retraso de desarrollo y marcadas visceromegalias. La falta de tratamiento quelante adecuado da lugar, además, a complicaciones por hemosiderosis: insuficiencia hepática, miocardiopatía, diabetes, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo y desarrollo puberal retardado o ausente; la muerte en estos casos suele acontecer en la segunda o tercera década de la vida por insuficiencia cardíaca. Los pacientes que ni siquiera reciben transfusiones periódicas (situación que ahora sólo se da en países en vías de desarrollo) fallecen tempranamente.

Las alteraciones biológicas más frecuentes son las propias de un síndrome hemolítico crónico junto a la anemia hipocrómica con aniso y poiquilocitosis, punteado basófilo en eritrocitos y presencia de eritrocitos nucleados en sangre periférica. El hallazgo de leucopenia y trombocitopenia refleja la existencia de hipersplenismo. En médula ósea se observa hiperplasia eritroide y la presencia de inclusiones, demostrables con metil-violeta, en

Lectura rápida



La anemia de células falciformes es una enfermedad emergente en Europa por los flujos migratorios de África Central en los dos últimos decenios.

El diagnóstico precoz, los buenos cuidados generales, la prevención de las infecciones, la asistencia precoz en las crisis vasooclusivas y otras complicaciones son la base del tratamiento y de una supervivencia prolongada.



Lectura rápida



Los tratamientos con hidroxiurea para elevar la tasa de HbF mejoran la calidad de vida.

El trasplante de médula ósea es el único tratamiento curativo aplicable a los pacientes con talasemia *maior* y formas graves de anemia de células falciformes, los resultados son excelentes si se dispone de un familiar con idéntico HLA.

Para el diagnóstico de estas enfermedades se requiere un conjunto de técnicas de laboratorio, que van desde el examen morfológico de los hematíes a técnicas de electroforesis, cromatografía, enzimáticas y de estudio de ADN. La mayoría de los casos se pueden diagnosticar con técnicas al alcance de laboratorios hospitalarios.



muchos eritroblastos, que corresponden a precipitados de las cadenas α excedentes.

La betatalasemia *minor* o rasgo talasémico representa siempre formas heterocigotas. Es característica y se manifiesta por microcitosis, hipercromía y un ligero descenso de los valores de hemoglobina.

El término *talasemia intermedia* se usa para designar los casos con manifestaciones clínicas, pero no estrictamente dependientes de transfusiones. Suelen corresponder a pacientes con doble heterocigocia o casos infrecuentes de homocigotos (β^0/β^+ o β^+/ β^+).

Tratamientos en talasemia maior. El tratamiento actual se basa en un régimen regular de transfusiones de eritrocitos suficiente para mantener valores pretransfusionales de hemoglobina de 9,5 g/dl, en una quelación eficiente del exceso de hierro y en el trasplante de médula ósea cuando haya un donante familiar sano con idéntico antígeno de histocompatibilidad (HLA). Debe añadirse la aplicación de vacunas para hepatitis B, el aporte con folatos y la vigilancia y tratamiento precoz de las infecciones. La esplenectomía debe considerarse ante la aparición de un síndrome de hiperesple-

nismo (aumento de necesidades transfusionales, leucopenia y trombocitopenia).

El tratamiento quelante del hierro consiste en la administración nocturna domiciliar de desferrioxamina (DFA) subcutánea con bomba de infusión continua. Es incómodo y caro. Debería iniciarse un año después del comienzo de las transfusiones o, mejor aún, cuando los depósitos de hierro hepático evaluados tras biopsia hepática se sitúan entre 3 y 7 mg/g de tejido hepático seco. La dosis inicial de DFA es de 30 mg/kg/día y el objetivo es conseguir que los depósitos de hierro no excedan las cifras mencionadas. Si se considera necesario, las dosis de DFA pueden aumentarse hasta 50 mg/kg/día¹⁵.

Una alternativa a la DFA es el quelante deferiprona que se administra por vía oral¹⁶. Estudios comparativos señalan una menor eficacia que la DFA y la aparición de neutropenia grave en el 8% de los pacientes. Su indicación debe considerarse individualmente en la actualidad.

El trasplante de médula ósea está actualmente aceptado como único tratamiento curativo para pacientes con un familiar con idéntico HLA¹⁴. Los resultados dependen en buena medida del estado del paciente en relación con tres facto-

Tabla 2. Características genéticas, hemoglobinas y clínica en talasemias

Alfatalesemias					
Anomalia genética	HbA (%)	HbA2 (%)	HbF (%)	Otras (%)	Síndrome clínico
Portador silencioso $\alpha/\alpha\alpha$	99-98	2-3	2-3	-	Normal
Rasgo alfatalesémico α/α o $\alpha/\alpha-$	90-98	2-3	2-3	-	Microcitosis e hipocromía sin anemia
Enfermedad de HbH $\alpha-\alpha-$	60-70	2-5	2-5	HbH 30-40 (β 4)	Anemia microcítica, Hb 7-10 g/dl, cuerpos de Heinz
Alfatalesemia homocigótica	-	-	-	HbH (β 4) Hb Bart (γ 4)	Muerte fetal <i>Hydrops fetalis</i>
Beta talesemias					
Anomalia genética	HbA (%)	HbA2 (%)	HbF (%)	Síndrome clínico	
Talasemia <i>minor</i> $\beta\beta$ tal ⁰ o $\beta\beta$ tal ⁺	90-95	4-7	2-10	Hemoglobina normal o anemia, microcitosis, hipocromía	
Talasemia <i>maior</i> β tal ⁰ β tal ⁰	0	2-5	95	Anemia intensa microcítica Dependencia de transfusiones Crecimiento alterado, hepatoesplenomegalia, hemosiderosis	
β tal ⁰ / β tal ⁺	Muy disminuida	2-5	20-80	Anemia intensa microcítica, hemoglobina 7-9 g/dl, menores necesidades de transfusión Hepatoesplenomegalia	

res: hepatomegalia, presencia de fibrosis hepática y efectividad del tratamiento de quelación del hierro. En función de la ausencia o presencia de éstos, la probabilidad de curación oscila entre el 90 y el 53%.

Hemoglobinas anómalas causantes de hemólisis

Son el resultado de mutaciones simples de un gen de una cadena globínica que muchas veces dan lugar a un cambio en un solo aminoácido¹⁷. Comúnmente no tienen consecuencias patológicas, pero otras determinan una inestabilidad de la molécula de hemoglobina o una tendencia a la polimerización que se manifiesta por una anemia hemolítica. La enfermedad más frecuente debida a la producción de una hemoglobina anómala es la enfermedad de células falciformes.

Anemia de células falciformes. La anemia de células falciformes (ACF) está producida básicamente por la HbS en su forma homocigótica (HbSS), pero el nombre se aplica también a las formas heterocigóticas de la HbS combinadas con otras hemoglobinas (HbC, HbD) o con la betatalasemia. El rasgo falciforme se aplica a las formas de heterocigotos silentes de HbS (HbAS)^{18,19} (tabla 3).

La HbS resulta del cambio de un solo aminoácido en la cadena β , la valina por ácido glutámico. Esta sustitución confiere a la molécula de hemoglobina una tendencia a formar polímeros en medio deoxigenado, que confieren a los eritrocitos la forma característica en hoz y los hacen rígidos, incapaces de circular por la microcirculación y con tendencia a destruirse prematuramente (hemólisis) o bloquear la microcirculación (vasooclusión). La hemólisis, con vidas medias entre 10 y 15 días, produce anemia con hemoglobina entre 6 y 9 g/dl e ictericia, con las complicaciones características de un síndrome hemolítico crónico.

La enfermedad es particularmente frecuente en África ecuatorial, donde la frecuencia del gen llega a ser en algunas regiones del 30%, favorecida en parte por la resistencia a la malaria que confiere el estado de portador de HbS. Desde África Central, el gen se extendió debido a los movimientos poblacionales a Norteamérica, países del Caribe y más recientemente a países europeos, entre ellos España¹⁸⁻²⁰. La ACF se diagnostica con menor frecuencia en individuos originarios de Arabia, Turquía, Grecia y algunas regiones de la India.

Clínica. Sobre un fondo permanente de anemia hemolítica crónica con la morfología falciforme característica en una proporción variable de eritrocitos, los pacientes presentan, con una frecuencia e intensidad muy variables, diversos tipos de crisis:

1. Las crisis vasooclusivas o infárticas son las más frecuentes. Son crisis dolorosas que producen lesiones infárticas y que pueden afectar a extremidades y a cualquier órgano o víscera. Antes de los 5 años de edad la dactilitis bilateral (síndrome "manos-pies") es relativamente habitual; posteriormente, las crisis dolorosas por necrosis avascular son más frecuentes en las áreas yuxtaarticulares de huesos largos, esternón, columna y pelvis. Pueden ir acompañadas de fiebre y durar varios días. Son factores desencadenantes el frío, las infecciones, la deshidratación y el estrés emocional. Los valores bajos de HbF favorecen la recurrencia de las crisis. Evitar y tratar los factores desencadenantes, junto al uso de analgésicos y antibióticos si se sospecha la existencia de infecciones, son medidas que deben tomarse con rapidez. Aunque no suelen dejar secuelas, la necrosis avascular de la cabeza femoral puede ser consecuencia de varias crisis.

2. Las crisis de dolor abdominal son de diversa etiología y pueden hacer pensar en abdomen agudo quirúrgico. En general deben tratarse con medidas conservadoras.

3. En las crisis febriles es preciso descartar especialmente la sepsis por neumococos, *Haemophilus influenzae* y la osteomielitis por *Salmonella*. La pérdida de la función esplénica, secundaria al bloqueo del sistema normonuclear fagocítico por la hiperhemólisis y a los infartos esplénicos, da lugar a una susceptibilidad aumentada a las mencionadas infecciones. Se aconseja prevenirlas mediante la administración de vacunas y también de penicilina durante los primeros 3-5 años de vida.

4. Las crisis de anemia aguda con cifras de hemoglobinas inferiores a 6 g/dl pueden aparecer como consecuencia de un secuestro esplénico agudo (aumento de tamaño del bazo y del número de reticulocitos con descenso de la hemoglobina), crisis aplásicas producidas por infección por parvovirus B19 o por megaloblastosis secundaria a deficiencia de ácido fólico. En los dos primeros casos una transfusión puede ser salvadora, y en el tercero debe iniciarse o aumentarse el aporte con ácido fólico.

5. Dos complicaciones graves y que pueden ser causa de muerte son el síndrome de tórax agudo (STA) y los infartos cerebrales. El STA puede deberse a lesiones de infarto pulmonar, neumonía, embolia y secuestro o a una combinación de varios factores. Cursa con fiebre, tos, disnea y dolor. El tratamiento incluye antibióticos de amplio espectro, oxígeno, exanguinotransfusión, y se administrará heparina en caso de sospechar embolia.

6. Los infartos cerebrales llegan a afectar al 8% de los pacientes en algunas áreas. Tienen tendencia a recurrir y deben intentar prevenirse

Lectura rápida



Anemias hemolíticas adquiridas

La hemólisis se produce por distintas causas: inmunológica, mecánica, infecciosa, por agentes tóxicos y oxidativos y por agentes naturales físicos (temperaturas extremas).



Bibliografía recomendada

Iolascon A, Miraglia del Giudice E, Perrotta S, Alloisio N, Morle L, Delaunay S. Hereditary spherocytosis: from clinical to molecular defects. *Haematologica* 1998;83:240-57.

Artículo de revisión que abarca desde una breve referencia histórica y una revisión de la clínica hasta la fisiopatología y la genética. Después de describir la estructura de la membrana eritrocitaria, los autores se extienden en los polimorfismos que afectan fundamentalmente a las mutaciones de los genes que codifican distintas proteínas de la membrana cuyo defecto da lugar a la esferocitosis hereditaria.

Beutler E. G6PD deficiency. *Blood* 1994;84:3613-36.

Trabajo de revisión sobre el déficit enzimático más frecuente que causa de anemia hemolítica, escrito por uno de los mayores expertos e investigadores en el tema. Incluye una descripción detallada de las manifestaciones clínicas, una descripción de la estructura de la enzima y de su papel funcional, las alteraciones del gen causantes de la clínica, las medidas diagnósticas y, finalmente, el tratamiento. En resumen, una descripción completa que mantiene toda su vigencia.

mediante un programa de transfusiones regulares similar al empleado en la talasemia *maior*.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de los distintos tipos de ACF se realiza mediante el estudio de hemoglobinas según se detalla posteriormente.

El tratamiento de los pacientes incluye diagnóstico temprano, diagnóstico prenatal, consejo genético y medidas para la prevención y el tratamiento de las manifestaciones y complicaciones descritas: inmunizaciones, antibioterapia, medidas contra el dolor, deshidratación e hipoxia, transfusiones ocasionales o regulares según los casos y exanguinotransfusión en casos de STA^{21,22}. Junto a ellas se incluyen actualmente el tratamiento con hidroxiurea para elevar los valores de HbF y reducir las crisis vasooclusivas^{22,23} y el trasplante de médula ósea en pacientes con complicaciones graves (crisis vasooclusivas frecuentes, STA, infartos cerebrales) o problemas sociales graves, y que dispongan de un donante familiar con idéntico HLA. Los resultados en estos casos muestran un 80% de curaciones^{24,25}.

Anemias hemolíticas por hemoglobinas inestables

Ciertas hemoglobinas, la mayoría con anomalías en las cadenas β , dan lugar a inestabilidad de la molécula y a hemólisis agudas provocadas por agentes oxidativos o infecciones. La herencia es autosómica dominante con clínica en heterocigotos. Suelen cursar con esplenomegalia e ictericia y cuerpos de Heinz en eritrocitos. Los estudios de hemoglobina deben hacerse en sangre fresca para evitar que precipite durante la preparación del hemolizado. Se conocen numerosas variantes con denominación del lugar donde fueron diagnosticadas¹¹ inicialmente. La mayoría no requieren tratamiento. Algunas

necesitan suplemento de ácido fólico, en situaciones muy concretas precisan de transfusiones esporádicas y puede estar indicada la esplenectomía en algún caso de hiperesplenismo.

Diagnóstico de las talasemias y hemoglobinopatías

Además de las manifestaciones clínicas y biológicas descritas, es necesario identificar y cuantificar las distintas hemoglobinas. Para ello se utilizan las siguientes técnicas¹¹:

1. Pruebas citológicas: técnica de Kleihauer para HbF, búsqueda de cuerpos de inclusión de Heinz mediante tinción con colorantes vitales (azulcresil brillante, azul de metileno nuevo).
2. Pruebas de desnaturalización: por álcalis para cuantificar HbF y por calor o isopropanol para hemoglobinas inestables.
3. Electroforesis de hemoglobinas en acetato de celulosa o agar gel. Puede completarse el estudio por isoelectroenfoque y cromatografía.
4. Métodos radioisotópicos para valorar la síntesis de las distintas cadenas de globina.
5. Prueba de falciformación para HbS.
6. Análisis del ácido desoxirribonucleico (ADN) por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) mediante diversos procedimientos. Estas técnicas son particularmente útiles para el diagnóstico prenatal.

Prevención y diagnóstico prenatal de talasemias y hemoglobinopatías

La prevención de los casos de talasemia *maior* y hemoglobinopatías graves se basa en:

1. Cribado de las poblaciones de riesgo (familiares afectados, poblaciones con elevada prevalencia) bien al nacer (pruebas para HbS)²⁶, en período escolar o prematrimonial, mediante exámenes simples inicialmente (volumen corpuscular medio [VCM] y hemoglobina cor-

Tabla 3. Características genéticas, hemoglobinas y clínica de los síndromes de células falciformes

Genotipo, enfermedades clinicobiológicas	HbA (%)	HbS (%)	HbA2 (%)	HbF (%)	HbC (%)	Manifestaciones
SA, rasgo drepanocítico	55-60	40-45	2-3	-	-	Generalmente asintomáticas
SS, anemia drepanocítica	0	85-95	2-3	5-15	-	Anemia intensa, HbF de distribución heterogénea
SC, enfermedad de la HbSC	0	45-50	-	-	45-80	Anemia moderada-intensa, esplenomegalia, dianocitosis
S β tal+ Drepanocitosis-talasemia	10-20	60-75	3-5	10-20	-	Anemia moderada-intensa, esplenomegalia en 50%, microcitosis, hipercromía, HbF de distribución heterogénea



puscular media [HCM]) y pruebas específicas en los casos sospechosos.

2. Consejo genético mediante información oral y escrita.

3. Diagnóstico prenatal en madres heterocigóticas mediante estudio de ADN fetal en sangre de las vellosidades coriales entre las semanas 9 y 12 en casos con estudios previos. Los estudios de síntesis de cadenas de globina no son aplicables hasta las semanas 18-20 de gestación. En las betatalasemias, el estudio del ADN es complejo dada la multitud de anomalías de ADN distintas. Se requiere el estudio previo en los padres y en familiares afectados si existen.

Anemias hemolíticas adquiridas

La etiopatogenia puede ser inmune, mecánica, infecciosa, por agentes tóxicos y oxidativos y por agentes naturales físicos (temperaturas extremas) (tabla 1).

En las AHA de mecanismo inmune (AHI) se produce una lesión de la membrana por anticuerpos de naturaleza IgG (que preferentemente actúa a ≥ 37 °C de temperatura) o IgM (más activos a temperaturas frías) con o sin la activación del complemento. Se manifiesta por síndromes hemolíticos crónicos con esfrocitos o como crisis agudas. Los anticuerpos se detectan mediante la prueba de la antiglobulina (prueba de Coombs) directo (en hematíes) o indirecto (en suero).

Las anemias hemolíticas autoinmunes son de etiología desconocida en la mayoría de casos, en otros son secundarias a infecciones virales, *Mycoplasma pneumoniae* (presencia de crioprecipitinas) o en niños con inmunodeficiencias (síndrome de Wiskott-Aldrich, hipogammaglobulinemias)²⁷. El tratamiento consiste en corticosteroides a dosis inicial de 2-4 mg/kg/día o gammaglobulinas i.v. (dosis total 2 g/kg/día en 2-4 días). En casos refractarios y de evolución prolongada puede ser precisa la esplenectomía.

Las anemias hemolíticas isoimunes se inscriben en la mayoría de casos en la patología neonatal (isoimmunización por incompatibilidad en antígenos del grupo Rh o ABO). Pueden requerir tratamiento con exanguinotransfusión en casos graves.

El mecanismo de hemólisis de las anemias hemolíticas inmunomedicamentosas puede ser variado (hapteno, formación de complejos inmunes o de autoanticuerpos).

Dentro de las anemias hemolíticas de causa mecánica en niños destaca la microangiopática de los síndromes hemolíticos-urémicos o de los hemangiomas gigantes. Se caracterizan por el hallazgo de hematíes fragmentados (esquistocitos) en las extensiones de sangre.

Infecciones como la malaria, quemaduras graves y agentes tóxicos como los oxidantes (mencionados anteriormente) pueden producir, asimismo, cuadros hemolíticos de intensidad variable.

Bibliografía

- Importante ●● Muy importante
- Epidemiología

1. ● Mentzer WC, Lubin BH. Red cell membrane abnormalities. En: Lilleyman J, Hann I, Blanchette V, editors. *Pediatric Hematology*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 2001; p. 257-84.
2. Delaunay J. Hereditary hemolytic anemias due to defects in membrane proteins. *Curr Opin Hematol* 1993;2:59-65.
3. Lux SE, Palek J. Disorders of the red cell membrane. En: Handin RI, Lux SE, Stossel TP, editors. *Blood: Principles and Practice in Hematology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1995; p. 1701-818.
4. Iolascon A, Miraglia del Giudice E, Perrotta S, Alloisio N, Morlé L, Deulany J. Hereditary spherocytosis: from clinical to molecular defects. *Haematologica* 1998;83:240-57.
5. Pinto L, Iolascon A, Miraglia del Giudice E, Matarese SMR, Nobili B, Perrotta S. The Italian pediatric survey on hereditary spherocytosis. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1995;2:43-4.
6. Delhommeau F, Cynober T, Schismanoff PO, Rohrlisch P, Delaunay J, Mohandas N, et al. Natural history of hereditary spherocytosis during the first year of life. *Blood* 2000;95:393-7.
7. Layton DM, Bellingham AJ. Disorders of erythrocyte metabolism. En: Lilleyman J, Hann I, Blanchette V, editors. *Pediatric Hematology*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 2001; p. 285-305.
8. Mentzer WC. Piruvate kinase deficiency and disorders of glycolysis. En: Nathan DG, Orkin SH, editors. *Hematology of Infancy and Childhood*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998; p. 665-703.
9. ●● Beutler E. G6PD deficiency. *Blood* 1994;84:3613-36.
10. ● Luzzato L. Glucosa-6-phosphate dehydrogenase deficiency and hemolytic anemia. En: Nathan DG, Orkin SH, editors. *Hematology of Infancy and Childhood*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998; p. 704-26.
11. Kulozik AE. Hemoglobin variants and the rarer hemoglobin disorders. En: Lilleyman J, Hann I, Blanchette V, editors. *Pediatric Hematology*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 2001; p. 231-56.
12. Villegas A, Ropero P. Talasemias. En: García Conde J, editor. *Hematología*. Madrid: Arán Ediciones, 2001; p. 235-47.
13. ● Olivieri N, Weatherall DJ. *Thalassemias*. En: Lilleyman J, Hann I, Blanchette V, editors. *Pediatric Hematology*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 2001; p. 307-27.
14. ● Olivieri NF. The β -Thalassemias. *N Engl J Med* 1999;341:99-109.
15. ● Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of Thalassemia. *Blood* 1997;89:739-61.
16. Cohen AR, Galanello R, Piga A, Di Palma A, Vullo C, Tricta F. Safety profile of the oral iron chelator deferasirox: A multicentre study. *Br J Haematol* 2000;108:305-12.
17. Bellingham AJ, Gillett DS. Haemoglobinopathies. En: Lundlam CH, editor. *Clinical Haematology*. London: Churchill Livingstone, 1990; p. 63-76.
18. Serjeant GR. Sickle cell disease. En: Lilleyman J, Hann I, Blanchette V, editors. *Pediatric Hematology*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 2001; p. 219-30.
19. Hoppe C, Styles L, Vichinsky E. The natural history of sickle cell disease. *Curr Opin Pediatr* 1998;10:49-52.
20. ●● Steinberg MH. Management of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1999;340:1021-9.
21. Ortega JJ. Anemia de células falciformes: una enfermedad emergente en España. *An Pediatr* 2003;58:93-4.
22. ● Maier-Redelsperger M, Labie D, Elion J. Long-term hydroxyurea treatment in young sickle cell patients. *Curr Opin Hematol* 1999;6:115-20.
23. Ferster A, Tahriri P, Vermeylen C, Sturbois G, Corazza F, Fondu P, et al. Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults. *Blood* 2001;97:3628-32.
24. Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Scott JP, Mentzer WC, et al. Bone Marrow Transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 1996;335:369-76.
25. ● Woodard P, Jeng M, Handgretinger R, Wang W, Cunningham J. The future of stem cell transplantation for sickle cell disease. Summary of Symposium. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:512-4.
26. Dulin E, Cantalejo MA, Cela ME, Galarón P. Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en la Comunidad Autónoma de Madrid. *An Pediatr* 2003;58:146-55.
27. Sapp MV, Bussel JB. Immune hemolytic anemias. En: Lilleyman J, Hann I, Blanchette V, editors. *Pediatric Hematology*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 2001; p. 203-18.

Bibliografía recomendada

Olivieri NF. The β -Thalassemias. *N Engl J Med* 1999;341:99-109.

Artículo de actualización de los conocimientos de este grupo de enfermedades que comprende distintos aspectos: patología molecular, fisiopatología, clínica y complicaciones. Dentro del tratamiento de los pacientes se contemplan los programas de prevención y diagnóstico prenatal, el tratamiento médico convencional y el trasplante de médula ósea, así como los tratamientos experimentales como los quelantes orales del hierro y las posibilidades futuras del tratamiento génico.

Steinberg MH. Management of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1999;340:1021-30.

Después de una introducción breve acerca de la fisiopatología y de la clínica de la enfermedad, el autor revisa y actualiza los principios del tratamiento, las medidas generales, la analgesia, las transfusiones, el tratamiento dirigido a la prevención de las crisis con hidroxiurea, el trasplante de médula ósea y los tratamientos experimentales con butirato y fármacos activos sobre algunas funciones de la membrana.

Lilleyman J, Hann I, Blanchette V, editors. *Pediatric Hematology*. 2nd ed. Churchill Livingstone, 2001.

En este notabilísimo tratado de hematología pediátrica es de obligada recomendación la consulta de los capítulos dedicados a las anemias hemolíticas (capítulos 10 al 15) que aparecen reseñados en la bibliografía.