

Anemias diseritropoyéticas congénitas

Congenital dyserythropoietic anemias

Feliu Torres AS, Pepe CM

*Servicio de Hematología - Oncología,
Hospital de Pediatría Dr. Juan P. Garrahan.*

afeliu@garrahan.gov.ar // cpepe@garrahan.gov.ar



ANEMIAS
DISERITROPOYÉTICAS

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 N° Extraordinario: 342-350
XXIII Congreso Argentino
de Hematología
Noviembre 2017

Palabras claves: anemia,
diseritropoyesis,
congénita.

Keywords: anemia,
dyserythropoietic,
congenital.

Introducción

Las anemias diseritropoyéticas congénitas (ADC) engloban a un grupo de desórdenes hereditarios poco frecuentes caracterizados por eritropoyesis ineficaz y anomalías morfológicas marcadas de los eritroblastos en médula ósea. Wendt y Heimpel acuñaron el nombre en 1967, y un año más tarde establecieron la clasificación vigente en la actualidad^(1,2).

El diagnóstico inicial de las ADC se basa en el análisis exhaustivo de la morfología de la sangre periférica y de la médula ósea seguido de estudios confirmatorios. Si bien las alteraciones no son específicas per se, Heimpel y col determinaron que el diagnóstico de ADC tipo I y II puede hacerse con un alto grado de confiabilidad en función de la evaluación de la morfología^(3,4).

La eritropoyesis ineficaz es la causa principal de anemia en estos pacientes, aunque el acortamiento de la supervivencia eritrocitaria en circulación contribuye a la misma. Por otra parte, en las ADC el fallo en la producción eritrocitaria se acompaña de una respuesta reticulocitaria inapropiada⁽⁵⁾.

Se han descrito tres formas principales de ADC y varios subgrupos menores (**Tabla 1**)⁽⁶⁾.

Las ADC comparten síntomas que incluyen anemia de severidad variable, ictericia intermitente, hepatoesplenomegalia, litiasis vesicular y sobrecarga de hierro. La presencia de masas paravertebrales de hematopoyesis extramedular puede observarse en todos los tipos de ADC.

Tabla 1. Clasificación de las anemias diseritropoyéticas congénitas

Tipo	Fenotipo	Gen	Herencia	M. óptica	M. electrónica
CDA Ia	ADC tipo Ia	<i>CDANI</i> 15q15.2	AR	Eritroblastos binucleados: 3-7%, puentes de cromatina fina entre núcleos	Heterocromatina con aspecto de queso suizo
CDA Ib	ADC tipo Ib	<i>C15orf 41</i> 15q14	AR		
CDA II	ADC tipo II	<i>SEC23B</i> 20p11.23	AR	Eritroblastos binucleados: 10-30%, multinuclearidad poco frecuente	Membrana plasmática de los eritroblastos doble
CDA III	ADC tipo III	<i>KIF23</i> 15q21	AD	Eritroblastos multinucleados (hasta 12 núcleos)	Hendiduras dentro de la heterocromatina, vacuolas autofágicas, mitocondrias con sobrecarga de hierro
CDA IV	ADC tipo IV	<i>KLF1</i> 19p13.2	AD	Eritroblastos tri-multinucleados	Invaginación de la membrana nuclear, precipitado intranuclear, vesículas nucleares
XLTDA	Trombocitopenia ligada al X con o sin ADC	<i>GATA1</i> Xp11.23	XLR	Eritroblastos megaloblásticos bi-multinucleados. Megacariocitos: pequeños, displásicos con signos de maduración incompleta	Disminución gránulos alfa plaquetarios, displasia en megacariocitos y plaquetas

CDA: congenital dyserythropoietic anemia; **ADC:** anemia diseritropoyética congénita

El diagnóstico de ADC debe ser considerado ante un paciente con anemia y respuesta reticulocitaria inadecuada para el grado de anemia, hiperplasia eritroide, hiperbilirrubinemia o sobrecarga de hierro de causa no clara. Es necesario excluir otras anemias congénitas o trastornos adquiridos que se acompañan de diseritropoyesis, tales como síndromes talasémicos, hemoglobinopatías cualitativas, anemias sideroblásticas, membranopatías, enzimopatías, déficit de B12, hierro, intoxicación plúmbica, abuso de alcohol, síndromes mielodisplásicos⁽⁵⁾.

En cuanto al tratamiento de las ADC es principalmente sintomático. El requerimiento transfusional está destinado a pacientes con niveles de hemoglobina menores de 7 g/dL, existiendo pacientes que logran independizarse del mismo⁽⁷⁾. La esplenectomía puede mejorar el nivel de hemoglobina y hasta anular

la necesidad de transfusiones en pacientes con ADC tipo II, pero su utilidad en los otros tipos de ADC es controvertida. Por otra parte, la esplenectomía no influye en la sobrecarga de hierro⁽⁶⁾.

Es fundamental el control de la sobrecarga de hierro para evitar la morbilidad que ocasiona. El manejo de la misma es equiparable a las normas seguidas en pacientes con talasemia mayor.

La administración de interferón alfa recombinante ha sido reportada en pacientes con ADC tipo I con mejoría hematológica, mientras que el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas asociado a tratamiento quelante fue realizado en pacientes con ADC grave⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Las ADC no presentan riesgo aumentado de desarrollar cáncer o leucemia, en contraposición con otros fallos medulares.

Anemia diseritropoyética tipo I

Características clínicas

La incidencia de la ADC tipo I es 1 cada 100.000 nacidos por año y más de 150 pacientes han sido reportados. La consanguinidad podría ser la causa de una mayor incidencia en áreas del Medio Oriente. En la mayoría de los pacientes el diagnóstico se realiza en la niñez y adolescencia. La esplenomegalia y/o hepatomegalia se constata en el 80-90% de los pacientes. El 20% de los mismos presenta anomalías constitucionales que incluyen baja talla, sindactilia en manos o pies, ausencia de uñas o dedos supernumerarios, *pectum carinatum* con o sin desarrollo de hipertensión pulmonar, deformidades a nivel de las caderas, cuerpos vertebrales, ptosis palpebral y sordera^(6,11,12).

Los tumores paravertebrales o intratorácicos secundarios a focos de eritropoyesis extramedular pueden detectarse en los casos con hiperplasia eritroide grave⁽¹³⁾. Las anomalías de la mácula y las bandas angioideas retinianas se reportaron en dos pacientes con pérdida de la agudeza visual^(14,15).

Algunos pacientes desarrollan síntomas en el período prenatal habiéndose descrito *hydrops fetalis* y anemia con requerimiento de transfusiones intra útero⁽¹⁶⁾.

Los embarazos en mujeres con ADC tipo I deben ser considerados de alto riesgo y las complicaciones afectan tanto a la madre como al feto o recién nacido⁽¹⁷⁾.

La anemia es macrocítica con niveles de hemoglobina entre 10-12 g/dL. Las alteraciones morfológicas eritrocitarias incluyen macrocitosis, poiquilocitosis marcada y punteado basófilo. El recuento de reticulocitos es bajo para el grado de anemia y los marcadores de hemólisis están presentes (hiperbilirrubinemia, LDH aumentada, haptoglobina disminuida)⁽⁵⁾. La médula ósea muestra hiperplasia eritroide con cambios megaloblásticos. La presencia de puentes de cromatina internuclear entre eritroblastos separados casi completamente (0.6-2.8% de los eritroblastos policromatófilos) es una característica importante de ADC tipo I, pero también se puede observar en pacientes con mielodisplasias⁽³⁾.

La alteración característica en la microscopía electrónica es el aspecto en *queso suizo* de la heterocromatina observada en un 60% de los eritroblastos intermedios y tardíos⁽³⁾.

El test de lisis en suero acidificado es negativo y los eritrocitos muestran una aglutinación normal con anti-i. En algunos pacientes se ha reportado un desequilibrio entre cadenas alfa / beta, pero se desconoce la fisiopatología de este hallazgo.

Con respecto al tratamiento, los recién nacidos e infantes suelen necesitar transfusiones, dicho requerimiento disminuye o se anula con la edad⁽⁶⁾.

La sobrecarga de hierro, secundaria al aumento de la absorción, es común y responsable de la cirrosis hepática, la coloración anormal de la piel y las alteraciones endocrinológicas. La supresión inadecuada de hepcidina y los niveles elevados de GDF15 han sido descritos en estos pacientes y contribuirían a la hemocromatosis secundaria, aunque el rol de GDF15 es discutido⁽⁶⁾.

Si bien la respuesta hematológica a la administración de interferón alfa 2a - 2b es importante, se desconoce el mecanismo de acción. En los pacientes tratados se evidenció, además del aumento del nivel de hemoglobina, una disminución de la sobrecarga de hierro⁽⁷⁾.

Características moleculares

La ADC tipo I presenta un patrón de herencia autosómico y recesivo. Hasta la actualidad, se han identificado dos genes asociados: *CDANI* (15q15.2) y *C15ORF41* (15q14)⁽⁶⁾. Las alteraciones moleculares en estos genes explicarían aproximadamente el 80% de los casos de ADC tipo I. En un 20% de los pacientes con ADC tipo I clásica no se han observado alteraciones en el cromosoma 15, sugiriendo la existencia de otros genes relacionados que aún no han sido identificados⁽¹⁸⁾.

El gen *CDANI* (NG_012491.1) presenta un tamaño aproximado de 15 Kb y está formado por 28 exones que determinan la expresión de la proteína codanina-1 de 1226 aminoácidos. La codanina-1 es una proteína de expresión ubicua, de localización nuclear y que presenta un alto grado de conservación evolutiva. Se ha propuesto que esta proteína sería parte de un complejo citosólico involucrado en la regulación negativa de la condensación de la cromatina y de la síntesis de ADN⁽¹⁹⁾. La observación de eritroblastos medulares con alteraciones en la estructura de la cromatina (heterocromatina con aspecto de "queso suizo") avala un rol de la codanina-1 en la organización de la cromatina durante la replicación del ADN⁽²⁰⁾.

Se han reportado más de 30 variantes concentradas principalmente en la región 3' del gen *CDANI* (exones 14 al 24). Predominan las variantes de tipo *missense*, si bien también se han reportado variantes de *splicing*, *nonsense* y *frameshift*. En la mayoría de los casos se han detectado 2 variantes en forma homocigota o doble heterocigota. Sin embargo, existe un porcentaje de pacientes con una sola variante heterocigota identificada⁽⁶⁾.

Podría pensarse en la existencia de una segunda variante en regiones no analizadas del gen, en la presencia de re-arreglos moleculares complejos y / o en la posibilidad de que la ADC tipo I se trate de un desorden hereditario con más genes involucrados y aún no identificados⁽¹⁸⁾.

No se han descrito pacientes homocigotas o doble heterocigotas para mutaciones nulas, sugiriendo que la ausencia total de codanina-1 sería incompatible con la vida.

El gen *C15ORF41* (NG_034055.1) está formado por 11 exones que codifican para una proteína de 281 aminoácidos. Se predice que se trataría de una nueva endonucleasa de función desconocida. Se han descrito sólo 2 variantes de secuencia de tipo *missense* (exones 5 y 8) en tres familias no relacionadas de origen pakistani⁽¹⁸⁾.

Anemia diseritropoyética tipo II

Características clínicas

La ADC tipo II es la más frecuente, siendo su incidencia de 1 en 100.000 nacimientos por año. Se han reportado más de 300 pacientes. La prevalencia mayor se registraría en Italia (2.49 casos / millón) aunque no es posible determinar si existe un verdadero agrupamiento en dicho país o simplemente un diagnóstico precoz de la patología⁽²¹⁻²³⁾.

La ADC tipo II también es conocida como multinuclearidad eritroblástica hereditaria con suero acidificado positivo (HEMPAS) y fue descrita por primera vez por Crookston y col⁽²⁴⁾.

Existe una demora entre el inicio de los síntomas (rango 1 mes - 25 años) y la edad en la cual se confirma el diagnóstico (rango 4 meses - 65 años), lo que indica, según Iolascon y col, la dificultad en reconocer la patología⁽²⁵⁾.

El grado de anemia varía de leve a moderado-grave (rango de hemoglobina 3.6-16.4 g/dL). Aproximadamente el 10% de los pacientes estarán libres de

síntomas, pero un 10% requerirán transfusiones de por vida^(6,26).

Se han reportado casos con *hydrops fetalis* y requerimiento transfusional intrauterino⁽²⁷⁾.

Durante el periodo neonatal, 25% los pacientes presentan niveles de hemoglobina menores de 8 g/dL, hiperbilirrubinemia a predominio indirecto y requerimiento de transfusiones, luminoterapia y/o exsanguinotransfusión. La ADC tipo II en este periodo es menos severa que la esferocitosis hereditaria, ya que el 65% de los pacientes con este último diagnóstico tienen síntomas graves⁽²⁵⁾.

En todos los pacientes la esplenomegalia y la litiasis vesicular son frecuentes; por el contrario, las masas paravertebrales no son tan frecuentes como en la ADC tipo I^(28,29).

La esplenectomía determina un aumento de la hemoglobina y un descenso del nivel de bilirrubina total e indirecta. La sobrecarga de hierro es progresiva, aun en pacientes sin requerimiento transfusional, y 20% de los ellos desarrolla cirrosis hepática secundaria a la misma⁽²²⁾.

Las anomalías constitucionales no son tan frecuentes como en los pacientes con ADC tipo I⁽¹²⁾.

Cabe destacar que la anemia es normocítica, es decir con volumen corpuscular medio (VCM) normal. Los eritrocitos muestran una poiquilocitosis moderada a marcada, incluyendo dacriocitos, punteado basófilo y ocasionales eritroblastos circulantes.

La serie eritroide normoblástica se encuentra aumentada con 10-35% de eritroblastos binucleados y, muy infrecuentemente, eritroblastos policromáticos multinucleados. Las pseudo células de Gaucher son frecuentes, con el característico material birrefringente⁽²⁸⁾.

La microscopía electrónica pone de manifiesto tramos de membrana doble paralelos a la parte interna de la membrana eritroblástica, que representan retículo endoplásmico liso con exceso de proteínas (calreticulina, proteína regulada por glucosa -GRP78- y proteína disulfuro isomerasa). Estos hallazgos son patognomónicos de ADC tipo II y deben ser utilizados en el diagnóstico de la patología⁽²³⁾.

Los eritrocitos de la mayoría de los pacientes con ADC tipo II son lisados en suero acidificado (test de Ham) cuando se mezclan con 30 a 60% de suero ABO compatible normal, pero no por el propio suero. El suero contiene un anticuerpo IgM natural que reconoce un antígeno presente sólo en los eritrocitos de pacientes con ADC tipo II. Por el contrario, los

eritrocitos ADC tipo II no hemolizan en el test de sucrosa. El test de Ham constituye un criterio para el diagnóstico de ADC tipo II⁽²⁸⁾.

Características moleculares

La ADC tipo II es un desorden hereditario, autosómico y recesivo, que se presenta como consecuencia de alteraciones moleculares en el gen *SEC23B* (20p11.23). La proteína SEC23B es uno de los componentes del complejo multimérico COP II (*Coat-Protein*) que participa en la vía secretoria de las células eucariotas, transportando proteínas desde el retículo endoplásmico, donde se sintetizan, hasta el aparato de Golgi, donde ocurrirán las modificaciones post-transcripcionales. Esta vía es crítica para la homeostasis de membrana, localización de proteínas dentro de la célula y secreción de factores extracelulares⁽⁷⁾.

Las alteraciones cualitativas o cuantitativas de SEC23B se asocian a la hipoglicosilación de proteínas eritrocitarias⁽³⁰⁾.

La hipoglicosilación de la proteína de membrana banda 3 explicaría la destrucción incrementada de eritrocitos en el bazo en pacientes con ADC tipo II. La alteración de la glicosilación determina a su vez la acumulación de proteínas mal plegadas en el retículo endoplásmico, la activación de mecanismos celulares de respuesta a estrés y la consecuente muerte celular por apoptosis (eritropoyesis ineficaz)⁽³¹⁾.

Aunque aún no se ha establecido un mecanismo certero, existen diferentes hipótesis orientadas a explicar cómo la hipoglicosilación afectaría la ocurrencia del último paso de la división celular, determinando la aparición de eritroblastos binucleados^(31,32).

El gen *SEC23B* (NG_016281.1) presenta un tamaño de aproximadamente 54 Kb y está formado por 20 exones, de los cuales sólo 19 son codificantes y determinan la expresión ubicua de una proteína de 767 aminoácidos. Se han descrito más de 80 variantes distribuidas a lo largo de todo el gen *SEC23B*⁽³³⁾. Aproximadamente el 70% de las variantes descritas se encuentran en la región codificante y son de tipo *missense*, mientras que el 30% restante afecta sitios de *splicing* y regiones regulatorias⁽²⁶⁾.

De acuerdo con el modo de herencia de la ADC tipo II, la mayoría de los pacientes presenta variantes patogénicas en ambos alelos, si bien se ha descrito que alrededor de un 10% presenta sólo una variante heterocigota identificada. Podría deberse a la existencia de variantes no identificadas en regiones

regulatorias no estudiadas y/o a re-arreglos moleculares complejos tampoco identificados hasta el momento⁽²⁶⁾.

La asociación en heterocigosis de una variante *missense* y una variante *nonsense* tiende a producir una presentación clínica más severa que la observada en presencia de dos variantes *missense*. La coexistencia de dos variantes *nonsense* no ha sido descrita, sugiriendo que se trataría de una condición incompatible con la vida^(31,32).

Si bien la mayoría de las variantes descritas en el gen *SEC23B* han resultado de eventos esporádicos e independientes, existen variantes recurrentes en áreas geográficas específicas que deben ser tenidas en cuenta como guía para la racionalización del diagnóstico molecular^(26,31). Las variantes Glu109Lys y Arg14Trp son las más frecuentes a nivel mundial y en la zona del Mediterráneo (Marruecos, Israel e Italia) y corresponden aproximadamente al 50% de las variantes encontradas⁽³⁴⁾.

En el sudeste asiático, India y Pakistán la variante Tyr462Cys corresponde al 90% de los alelos observados y en Oceanía (Australia, Nueva Zelanda e Indonesia) Arg18Hys y Ala524Val constituyen el 50 y 37% de las variantes respectivamente.

Un dato interesante, SEC23B co-localiza a nivel celular con la codanina-1, sugiriendo un mecanismo fisiopatológico común para la ADC tipo I y la ADC tipo II⁽³⁰⁾.

Anemia diseritropoyética tipo III

Características clínicas

La ADC tipo III es la forma más infrecuente de las ADC. Inicialmente fue descrita por Wolf y col en 1951⁽³⁵⁾. Bergström y col en 1962 reportaron 37 individuos pertenecientes a una misma familia sueca de la localidad de Västerbotten⁽³⁶⁾. En nuestro país Accame y Tezanos Pintos describieron 8 individuos con diseritropoyesis congénita y poliploidia eritroblástica oriundos de la Mesopotamia⁽³⁷⁾.

Por otra parte, se publicaron descripciones de casos esporádicos. El patrón de herencia es autosómico dominante en la mayoría, aunque hay reportes con herencia autosómica recesiva.

Con respecto a la sintomatología, tanto los individuos suecos como los norteamericanos presentaron, de manera variable, decaimiento o fatiga con incremento durante episodios infecciosos o en el curso de

los embarazos, con escaso requerimiento transfusional. La colestectomía fue realizada en sólo el 10% de los pacientes⁽³⁸⁾.

La esplenomegalia sólo está reportada en los pacientes argentinos y en algunos casos esporádicos, no así en los descriptos por Wolf y Bergström. En contraste con la ADC tipo I y tipo II, la sobrecarga de hierro no parece ser clínicamente significativa, probablemente por el grado de hemólisis que presentan, asociado a la pérdida de hierro por orina⁽²⁰⁾.

Las anomalías visuales con degeneración macular y las bandas angioides, la gammapatía monoclonal de causa no determinada y el mieloma se han descripto en los pacientes suecos^(39,40).

Los casos esporádicos de ADC tipo III son muy heterogéneos desde el punto de vista clínico. La hepatomegalia y la sobrecarga de hierro han sido demostradas en alguno de estos pacientes.

La anemia es leve a moderada, con un nivel de hemoglobina promedio de 11.8 g/dL. En el frotis de sangre periférica se observa anisopoiquilocitosis y punteado basófilo y algunos eritrocitos con marcada macrocitosis. El VCM es normal o ligeramente elevado y el recuento de reticulocitos es inadecuado para el grado de anemia. La timidina quinasa sérica está elevada en la mayoría de los pacientes⁽³⁸⁾.

Los marcadores de hemólisis (haptoglobina disminuida, bilirrubina y LDH aumentadas) están presentes. No se han observado alteraciones significativas en el perfil de hierro, si bien los individuos con hemosiderinuria pueden presentar déficit de hierro⁽³⁹⁾. En la médula ósea se observan tanto eritroblastos multinucleados como mononucleados, no específicos ya que pacientes con mielodisplasia y eritroleucemia los pueden presentar. Los eritroblastos, además, muestran anomalías no específicas como fisuras intranucleares, cariorexis, alteraciones de la membrana nuclear y vacuolas autofágicas grandes⁽⁴¹⁾.

Características moleculares

La ADC tipo III puede presentar un patrón de herencia tanto autosómica dominante como recesivo. El patrón de herencia autosómico dominante se ha reportado asociado a una variante de secuencia en el gen *KIF23* (NG_042269.1). Esta variante de secuencia (c.2747C>G; p.Pro916Arg) ha sido encontrada en las familias de origen sueco y norteamericano. No se ha reportado la alteración molecular ni el gen involucrado en la familia argentina; si bien

se ha descripto para la misma un patrón de herencia dominante de la enfermedad⁽⁴²⁾.

Los casos esporádicos son muy raros y de presentación clínica diferente. En la mayoría de estos casos la herencia parecería ser autosómica recesiva y se sugiere que otros genes diferentes a *KIF23* podrían estar involucrados en el desarrollo de la enfermedad⁽⁴²⁾. El gen *KIF23* está localizado en el cromosoma 15 (15q21). Está constituido por 23 exones que determinan la expresión de la proteína MKLP1 de 960 aminoácidos. MKLP1 (*mitotic kinesin-like protein*) participa en la citocinesis durante la división celular y las alteraciones en su función determinan la aparición de grandes eritroblastos multinucleados, observados en la médula ósea de los pacientes con ADC tipo III⁽⁶⁾.

Anemia diseritropoyética tipo IV

Características clínicas

La ADC tipo IV es extremadamente infrecuente, sólo 5 pacientes han sido descriptos a la fecha⁽⁴³⁻⁴⁵⁾. En casi todos los pacientes se detectó esplenomegalia. El retardo de crecimiento de dos de ellos mejoró con el inicio del régimen de transfusiones, habiéndose reportado anomalías óseas similares a la facie talasémica y alteraciones genitales en pacientes con cariotipo masculino^(43,44).

Dos pacientes presentaron síntomas en el periodo prenatal con *hydrops fetalis* y transfusiones intraútero.

Todos presentaron anemia normocítica con un rango del nivel de hemoglobina entre 5-9.5 g/dL, acompañada de marcadores de hemólisis típicos y aumento del porcentaje de hemoglobina fetal. En contraposición a los otros tipos de ADC, el recuento de reticulocitos fue normal a ligeramente elevado⁽⁴³⁾.

La sobrecarga de hierro detectada no guardó relación con el número de transfusiones⁽⁴³⁾.

En sangre periférica se observa anisopoiquilocitosis, esquistocitos, policromatofilia, punteado basófilo y eritroblastos circulantes. En médula ósea, la característica hiperplasia eritroide con diseritropoyesis, punteado basófilo en los eritroblastos policromatófilos y puentes internucleares. La microscopía electrónica permitió observar la presencia de progenitores eritroides con inclusiones citoplasmáticas atípicas, grandes poros nucleares, invaginaciones de la membrana nuclear y heterocromatina⁽⁴³⁻⁴⁵⁾.

Características moleculares

Los cinco pacientes reportados con ADC tipo IV presentaron la misma variante de secuencia autosómica y dominante en el gen *KLF1* (NG_013087.1)⁽⁴⁵⁾.

El gen *KLF1* está localizado en el cromosoma 19 (19p13.2). Consta de tres exones que determinan la expresión de la proteína KLF1 de 362 aminoácidos⁽⁶⁾.

KLF1 es un factor de transcripción con funciones esenciales en la serie eritroide: interviene en la regulación de la expresión de varios genes, es activador de la eritropoyesis, activa el *switch* entre hemoglobina fetal y hemoglobina A y es requerido en las últimas etapas de la diferenciación eritroide⁽⁴⁶⁾.

Se han descrito más de 50 variantes en el gen *KLF1* asociadas a entidades clínicas diferentes, localizadas a nivel de exones, intrones y de la región promotora. Predominan las variantes de tipo *missense*, si bien también se han reportado variantes *nonsense*, *frameshift* y de *splicing*. Las variantes de tipo *missense* afectan diferentes regiones y funciones de la proteína.

El rol de KLF1 en la regulación de diferentes genes y vías de señalización explica la variedad de fenotipos asociados a las diferentes alteraciones moleculares identificadas en este gen⁽⁴⁶⁾.

Sin embargo, en los cinco pacientes reportados con ADC tipo IV se ha encontrado la misma variante de secuencia en el gen *KLF1*: c.973G>A (p. Glu325Lys). El cambio de aminoácido determina la alteración de la unión del factor de transcripción a sus genes blanco, llevando a la desregulación de distintos genes dentro del eritrocito, como aquéllos que codifican para las globinas y para algunas proteínas de membrana. Se explica de esta forma la combinación de características clínicas de hemoglobinopatía, de defectos en la membrana eritrocitaria y de persistencia hereditaria de hemoglobina fetal observadas en los pacientes con ADC tipo IV⁽⁴³⁾.

Otras variantes de anemias diseritropoyéticas congénitas

Existe un número de pacientes con ADC que no pueden clasificarse como ADC tipo I, II o III, y representan casos aislados o dentro de un síndrome.

La trombocitopenia ligada al X con o sin ADC se caracteriza por anemia de severidad variable, desde *hydrops fetalis* y dependencia de transfusiones a pacientes sin anemia, con macrotrombocitopenia,

con plaquetas hipogranuladas y manifestaciones de sangrado⁽⁶⁾.

Se debe a mutaciones en el gen *GATA1*, que ocasiona diversas alteraciones hematológicas con fenotipos superpuestos⁽⁴⁷⁾.

En un intento de clasificación en función del fenotipo, algunos han sido agrupados como ADC tipo V, VI y VII. Las características de todos estos casos incluyen la evidencia de diseritropoyesis marcada, pero sin la morfología típica de las ADC tipo I, II o III^(4,48).

Otras en las cuales la ADC forma parte del síndrome son: el síndrome Majeed causado por mutaciones en *LPIN2*, un caso de ADC asociado a insuficiencia pancreática exocrina secundario a mutaciones en *COX412*, y un paciente con dos mutaciones en el gen de mevalonato quinasa⁽²⁰⁾.

Declaración de conflictos de interés:

Las autoras declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. Wendt F, Heimpel H. Congenital dyserythropoietic anemia in a pair of dizygotic twins. *MedKlin*. 1967; 62:172-7.
2. Heimpel H, Wendt F. Congenital dyserythropoietic anemia with karyorrhexis and multinuclearity of erythroblasts. *HelvMed Acta*. 1968;34:103-15.
3. Heimpel H, Kellermann K, Neuschwander N, Hogel J, Schwarz K. The morphological diagnosis of congenital dyserythropoietic anemia: results of a quantitative analysis of peripheral blood and bone marrow cells. *Haematologica*. 2010;95:1034-6.
4. Wickramasinghe SN, Wood WG. Advances in the understanding of the congenital dyserythropoietic anaemias. *Br J Haematol*. 2005;131:431-46.
5. Delauney J. The Congenital dyserythropoietic anaemias. *Balliere's Clinical Haematology*. 1999;12:691-705
6. Gambale A, Iolascon A, Andolfo I y col. Diagnosis and management of congenital dyserythropoietic anaemias. *Expert Rev Hematol*. 2016;9:283-96.
7. Iolascon A, Esposito MR, Russo R. Clinical aspects and pathogenesis of congenital dyserythropoietic anaemias: from morphology to molecular approach. *Haematologica*. 2012;97:1786-94.

8. Lavabre-Bertrand T, Ramos J, Delfour C y col. Long-term alpha interferon treatment is effective on anaemia and significantly reduces iron overload in congenital dyserythropoiesis type I. *Eur J Haematol.* 2004;73:380-383.
9. Modi G, Shah S, Madabhavi I y col. Successful Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation of a Patient Suffering from Type II Congenital Dyserythropoietic Anemia. A Rare Case Report from Western India. *Case Rep Hematol.* 2015;2015:792485.
10. Buchbinder D, Nugent D, Vu D y col. Unrelated hematopoietic stem cell transplantation in a patient with congenital dyserythropoietic anemia and iron overload. *Pediatr Transplant.* 2012;16:E69-73.
11. El-Sheikh AA, Hashem H, Holman C y col. Congenital dyserythropoietic anemia type I presenting as persistent pulmonary hypertension with pigeon chest deformity. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61:1460-2.
12. Amir AZ, Horev G, Yacobovich J y col. Distal limb anomalies in patients with congenital dyserythropoietic anemia. *Am J Med Genet A.* 2017;173:487-90.
13. Heimpel H, Duhrsen U, Hofbauer Py col. Bulky extramedullary hematopoiesis is not a rare complication of congenital dyserythropoietic anemia. *Ann Hematol.* 2009;88:937-41.
14. Tamary H, Offret H, Dgany O y col. Congenital dyserythropoietic anaemia, type I, in a Caucasian patient with retinal angioid streaks (homozygous Arg1042Trp mutation in codanin-1). *Eur J Haematol.* 2008;80:271-4.
15. Roberts E, Madhusudhana KC, Newsom R y col. Blindness due to angioid streaks in congenital dyserythropoietic anaemia type I. *Br J Haematol.* 2006;133:456.
16. Lin SM, Chen M, Ma ES y col. Intrauterine therapy in a fetus with congenital dyserythropoietic anaemia type I. *J Obstet Gynaecol.* 2014;34:352-3.
17. Shalev H, Avraham GP, Hershkovitz R y col. Pregnancy outcome in congenital dyserythropoietic anemia type I. *Eur J Haematol.* 2008;81:317-21.
18. Babbs C, Roberts NA, Sanchez-Pulido L y col. Homozygous mutations in a predicted endonuclease are a novel cause of congenital dyserythropoietic anemia type I. *Haematologica.* 2013;98:1383-7.
19. Ask K, Jasencakova Z, Menard P y col. Codanin-1, mutated in the anaemic disease CDAI, regulates Asf1 function in S-phase histone supply. *EMBO J.* 2012;31:2013-23.
20. Bessler M, Mason J, Link DC y col. Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 2015, p182-251 Elsevier 8th Edition.
21. Heimpel H, Matuschek A, Ahmed M y col. Frequency of congenital dyserythropoietic anemias in Europe. *Eur J Haematol.* 2010 Jul;85:20-5.
22. Iolascon A, Russo R, Delaunay J. Congenital dyserythropoietic anemias. *Curr Opin Hematol.* 2011;18:146-51.
23. Iolascon A, Delaunay J. Close to unraveling the secrets of congenital dyserythropoietic anemia types I and II. *Haematologica.* 2009;94:599-602.
24. Crookston JH, Crookston MC, Burnie KI y col. Hereditary erythroblastic multinuclearity associated with a positive acidified-serum test: a type of congenital dyserythropoietic anaemia. *Br J Haematol.* 1969;17:11-26.
25. Iolascon A, Delaunay J, Wickramasinghe SN y col. Natural history of congenital dyserythropoietic anemia type II. *Blood.* 2001;98:1258-1260.
26. Russo R, Gambale A, Langella C y col. Retrospective cohort study of 205 cases with congenital dyserythropoietic anemia type II: definition of clinical and molecular spectrum and identification of new diagnostic scores. *Am J Hematol.* 2014;89:E169-75.
27. Fermo E, Bianchi P, Notarangelo LD y col. CDAIL presenting as hydrops foetalis: molecular characterization of two cases. *Blood Cells Mol Dis.* 2010;45:20-2.
28. Heimpel H, Anselstetter V, Chrobak L y col. Congenital dyserythropoietic anemia type II: epidemiology, clinical appearance, and prognosis based on long-term observation. *Blood.* 2003;102:4576-81.
29. Imran A, Mawhinney R, Swirsky D y col. Paravertebral extramedullary haemopoiesis occurring in a case of congenital dyserythropoietic anaemia type II. *Br J Haematol.* 2008;140:1.
30. Khoriaty R, Vasievich MP, Ginsburg D. The COPII pathway and hematologic disease. *Blood.* 2012;120:31-8.

31. Russo R, Esposito MR, Iolascon A. Inherited hematological disorders due to defects in coat protein (COP) II complex. *Am J Hematol.* 2013;88:135-40.
32. Satchwell TJ, Pellegrin S, Bianchi P y col. Characteristic phenotypes associated with congenital dyserythropoietic anemia (type II) manifest at different stages of erythropoiesis. *Haematologica.* 2013;98:1788-96.
33. Bianchi P, Schwarz K, Hogel J y col. Analysis of a cohort of 101 CDAIL patients: description of 24 new molecular variants and genotype-phenotype correlations. *Br J Haematol.* 2016;175:696-704.
34. Russo R, Gambale A, Esposito MR y col. Two founder mutations in the SEC23B gene account for the relatively high frequency of CDA II in the Italian population. *Am J Hematol.* 2011;86:727-32.
35. Wolff JA, von Hope, FH. Familial Erythroid Multinuclearity. *Blood.* 1951; 6:1274-1283
36. Bergström I, Jacobsson I. Hereditary Benign Erythroreticulosis. *Blood.* 1962;19:296-303.
37. Accame EA, de Tezanos Pinto M. Congenital dyserythropoiesis with erythroblastic polyploidy. Report of a variety found in Argentinian Mesopotamia. *Sangre (Barc).* 1981;26(5-A):545-55.
38. Sandström H, Wahlin A. Congenital dyserythropoietic anemia type III. *Haematologica.* 2000; 85:753-757.
39. Sandström H, Wahlin A, Eriksson M, Bergström I, Wickramasinghe SN. Intravascular haemolysis and increased prevalence of myeloma and monoclonal gammopathy in congenital dyserythropoietic anaemia, type III. *Eur J Haematol.* 1994 Jan;52(1):42-6.
40. Sandström H, Wahlin A, Eriksson M, Holmgren G, Lind L, Sandgren O. Angioid streaks are part of a familial syndrome of dyserythropoietic anaemia (CDA III). *Br J Haematol.* 1997 Sep;98(4):845-9.
41. Wickramasinghe S, Spearing R, Hill GR. Congenital dyserythropoiesis with intererythroblastic chromatin bridges and ultrastructurally-normal erythroblast heterochromatin: a new disorder. *Br J Haematol.* 1998;103: 831-834.
42. Liljeholm M, Irvine AF, Vikberg AL y col. Congenital dyserythropoietic anemia type III (CDA III) is caused by a mutation in kinesin family member, KIF23. *Blood.* 2013;121:4791-9.
43. Jaffray JA, Mitchell WB, Gnanapragasam MN y col. Erythroid transcription factor EKLF/KLF1 mutation causing congenital dyserythropoietic anemia type IV in a patient of Taiwanese origin: review of all reported cases and development of a clinical diagnostic paradigm. *Blood Cells Mol Dis.* 2013;51:71-5.
44. Arnaud L, Saison C, Helias V y col. A dominant mutation in the gene encoding the erythroid transcription factor KLF1 causes a congenital dyserythropoietic anemia. *Am J Hum Genet.* 2010;87:721-7.
45. de-la-Iglesia-Inigo S, Moreno-Carralero MI, Lemes-Castellano A y col. A case of congenital dyserythropoietic anemia type IV. *Clin Case Rep.* 2017;5:248-52.
46. Waye JS, Eng B. Kruppel-like factor 1: hematologic phenotypes associated with KLF1 gene mutations. *Int J Lab Hematol.* 2015;37 Suppl 1:78-84.
47. Crispino JD, Horwitz MS. GATA factor mutations in hematologic disease. *Blood.* 2017;129:2103-10.
48. Wickramasinghe S. Congenital dyserythropoietic anemias. *Current Opinion in Hematology.* 2000;7:71-78