

## **Anemia diseritropoyética congénita tipo I: una mirada actualizada de sus bases moleculares, diagnóstico y tratamiento**

Congenital dyserythropoietic anemia type I: an updated review about its molecular bases, diagnosis and treatment

Heidys Garrote Santana<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8449-1278>

<sup>1</sup>Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [rchematologia@infoemd.sld.cu](mailto:rchematologia@infoemd.sld.cu)

### **RESUMEN**

**Introducción:** Las anemias diseritropoyéticas congénitas constituyen un grupo de trastornos hereditarios caracterizados por anemia refractaria, eritropoyesis ineficaz y alteraciones morfológicas de los eritroblastos. La anemia diseritropoyética congénita tipo I es la más frecuente, no obstante, constituye una rara enfermedad con particularidades morfológicas y moleculares.

**Objetivo:** Analizar los aspectos más novedosos en cuanto a la patogenia molecular, el diagnóstico genético y el tratamiento de la anemia diseritropoyética congénita tipo I.

**Métodos:** Se realizó una revisión de la literatura, en inglés y español. Se utilizaron motores de búsqueda como Google académico y Pubmed que permitió el acceso a artículos actualizados del tema. Se hizo un análisis y resumen de la bibliografía revisada.

**Análisis y síntesis de la información:** La anemia diseritropoyética congénita tipo I es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva. Se caracteriza por anemia de grado variable, reticulocitopenia, alteraciones morfológicas de la serie roja en la lámina periférica y un número elevado de eritroblastos binucleados conectados por puentes internucleares en el aspirado de médula ósea. Se han identificado múltiples alteraciones moleculares que involucran fundamentalmente a los genes CDAN1 y C15orf41. Las proteínas codificadas por estos genes

participan en procesos vitales como el ciclo celular, la reparación del ADN y la transcripción de ARN.

**Conclusiones:** El estudio de las bases moleculares de la anemia diseritropoyética congénita tipo I ha cambiado la perspectiva en el diagnóstico de esta enfermedad. Los protocolos de tratamiento son similares a otras anemias hemolíticas hereditarias aunque se destaca el uso del Interferón- $\alpha$ .

**Palabras clave:** anemia diseritropoyética congénita tipo I; genes CDAN1 y C15orf4.

## ABSTRACT

**Introduction:** Congenital dyserythropoietic anemias belong to a group of hereditary disorders characterized by refractory anemia, ineffective erythropoiesis and morphological alterations of erythroblasts. Congenital dyserythropoietic anemia type I is the most frequent; however, it is a rare disease with morphological and molecular characteristics.

**Objective:** To analyze the most updated aspects regarding molecular pathogenesis, genetic diagnosis and treatment of congenital dyserythropoietic anemia type I.

**Methods:** A review of the literature in English and Spanish was carried out. Search engines such as Google Scholar and Pubmed were used, which allowed access to updated articles on the subject. An analysis and summary of the revised bibliography was carried out.

**Information analysis and synthesis:** Congenital dyserythropoietic anemia type I is an autosomal recessive hereditary disease. It is characterized by anemia of variable degree, reticulocytopenia, morphological alterations of the red series in the peripheral lamina, and high number of binucleated erythroblasts connected by internuclear bridges in the bone marrow aspirate. Multiple molecular alterations have been identified, mainly involving the CDAN1 and C15orf41 genes. The proteins encoded by these genes participate in vital processes, such as the cell cycle, DNA repair, and RNA transcription.

**Conclusions:** The study of the molecular bases of congenital dyserythropoietic anemia type I has changed the perspective concerning the diagnosis of this disease. Treatment protocols are similar to other hereditary hemolytic anemias, although the use of Interferon- $\alpha$  stands out.

**Keywords:** congenital dyserythropoietic anemia type I; CDAN1 and C15orf41 genes.

Recibido: 12/04/20

Aceptado: 29/07/20

## Introducción

El término anemia diseritropoyética congénita (ADC) fue propuesto por Wendt y Heimpel, en 1967, para designar un grupo de trastornos hereditarios en los que la eritropoyesis se encuentra alterada tanto cuantitativa como cualitativamente.<sup>(1,2,3)</sup> Es una anemia hereditaria, refractaria, de grado variable, caracterizada por eritropoyesis ineficaz, alteraciones morfológicas de los eritroblastos que afectan fundamentalmente al núcleo (multinuclearidad), disminución de la vida media de los eritrocitos, sobrecarga de hierro en los tejidos, esplenomegalia y aumento ligero de la bilirrubina indirecta en el suero.<sup>(1,2,3,4)</sup>

El factor determinante en la fisiopatología de la ADC es el defecto en la formación de los eritrocitos con destrucción intramedular (eritropoyesis ineficaz) a lo que se le adiciona una disminución en la vida media de los eritrocitos circulantes, fenómenos que han sido demostrados por estudios eritrocinéticos.<sup>(4,5,6)</sup>

Se clasifican en tres grandes grupos: ADC tipo I, ADC tipo II y ADC tipo III. Aunque cada uno tiene características morfológicas y clínicas específicas, los análisis de sangre muestran anomalías superpuestas. Los principales subgrupos de ADC se propusieron originalmente en base a las anormalidades morfológicas específicas observadas con el microscopio de luz, de los eritroblastos en los aspirados de médula ósea: ADC tipo I caracterizada por eritroblastos macrocíticos binucleados y puentes internucleares, ADC tipo II por la presencia de 10-35% de eritroblastos tardíos binucleados y ADC tipo III por la presencia de eritroblastos multinucleados gigantes con hasta 12 núcleos por célula.<sup>(1,3)</sup>

Este sistema de clasificación facilitó la recolección sistemática de casos de ADC, permitió la administración del mejor tratamiento disponible y condujo a la identificación de genes causantes. Sin embargo, el grado en que estos trastornos comparten una base molecular no está claro.<sup>(4)</sup>

En los últimos años se han descrito nuevas formas de ADC basadas en el análisis exhaustivo de sus aspectos morfológicos pero cuya documentación y clasificación son aún imprecisas: ADC tipo IV, V, VI, y VII.<sup>(4,5,6)</sup>

En esta revisión se analizan los aspectos más novedosos en cuanto a la patogenia molecular, el diagnóstico genético y el tratamiento de la anemia diseritropoyética congénita tipo I.

## Métodos

Se realizó una revisión de la literatura, en idioma inglés y español. Se emplearon los motores de búsqueda como Google académico y Pubmed que permitió el acceso a artículos publicados en los últimos 10 años. Se utilizaron como términos de búsqueda: anemia diseritropoyética congénita, *CDAN1* y *C15orf4*. Se hizo un análisis y resumen de la bibliografía revisada.

## Análisis y síntesis de la información

### Anemia diseritropoyética congénita tipo I

#### Epidemiología

La ADC tipo I es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva. Como en muchos trastornos raros, es difícil establecer una estimación precisa de la incidencia y prevalencia de la misma. Se han informado más de 300 casos en diversas regiones, como Europa occidental, África del Norte y Asia.<sup>(1,2,4)</sup>

#### Cuadro clínico

La edad en el momento del diagnóstico puede variar (período neonatal, infancia o adolescencia) en dependencia de la severidad del proceso, existe una marcada heterogeneidad en la expresión del fenotipo, no solo entre pacientes no relacionados con diferentes mutaciones, sino incluso en hermanos con mutaciones idénticas.<sup>(4)</sup> La anemia es moderada, asociada a macrocitosis, hay presencia de íctero, esplenomegalia y en ocasiones hepatomegalia.<sup>(7,8)</sup>

Se describen diversas malformaciones congénitas asociadas a la ADC tipo I: baja talla, sindactilia, hipoplasia o pérdida de falanges distales en dedos de las manos o pies, metatarsianos adicionales, pie equinovaro, hoyuelo sacro, ojos almendrados muy azules, hipertelorismo, puente nasal amplio y pelo rubio.<sup>(1,2,4)</sup>

Ocasionalmente, se ha informado de pigmentación marrón de la piel y déficits neurológicos. Sin embargo, como algunas familias en las que se diagnostica la ADC tipo I tienen un alto grado de consanguinidad, otras características pueden representar epifenotipos que surgen de diferentes condiciones recesivas.<sup>(4)</sup>

La presencia de vetas angioides se ha descrito en la enfermedad. Estas representan una ruptura en la membrana de Bruch, una capa de colágeno debajo del epitelio pigmentario de la retina, que se ha demostrado en un pequeño número de pacientes y se asocia con pérdida de agudeza visual.<sup>(9)</sup>

### **Laboratorio**

La cifra de hemoglobina es variable (alrededor de 90 g/L). La lámina de sangre periférica muestra una marcada poiquilocitosis, puede observarse punteado basófilo y anillos de Cabot como consecuencia del trastorno madurativo.<sup>(10)</sup>

El sello distintivo es la reticulocitopenia absoluta o relativa, indicativa de eritropoyesis ineficaz.<sup>(4,11)</sup> Existe un aumento de la bilirrubina sérica de tipo indirecto y descenso de la haptoglobina. Se ha descrito aumento de la hemoglobina A<sub>2</sub> probablemente de origen secundario.<sup>(1,2,4)</sup>

Al microscopio óptico la médula ósea muestra marcada hiperplasia eritroide, elementos displásicos en los eritroblastos, con frecuente precipitado citoplasmático, algunos núcleos son irregulares y con cariorrexis. Se observa también un número elevado de eritroblastos binucleados, aunque pueden tener de tres a cuatro núcleos y estar conectados por puentes internucleares. Son características las largas hebras de cromatina que en ocasiones unen núcleos de células separadas.<sup>(1,2,4)</sup>

El diagnóstico se basa en la identificación de múltiples anomalías, pero la ausencia de puentes internucleares pone en tela de juicio el diagnóstico de la ADC tipo I. Un estudio reciente que examinó la concordancia en la identificación morfológica de la diseritropoyesis en pacientes con ADC tipo I, encontró coincidencia solo en cuatro de los siete hematólogos expertos que participaron.<sup>(6)</sup>

El diagnóstico de certeza se basa en la confirmación genética o la microscopía electrónica (ME) de barrido para identificar las anomalías nucleares. Los hallazgos en la ME incluyen el ensanchamiento de los poros nucleares, oscurecimiento de la heterocromatina con áreas de condensación esponjosa de la cromatina denominada en “queso suizo”. También se ha descrito la invasión del citoplasma en el núcleo.<sup>(1,2,4,7,12)</sup>

### **Genética**

La ADC tipo I es una enfermedad recesiva causada por mutaciones bialélicas en los genes *CDAN1* o *C15orf41*. Se han descrito alrededor de 50 mutaciones causales en *CDAN1* y cinco en *C15orf41*. No se han identificado pacientes con mutaciones compuestas en estos genes.

Aproximadamente el 10 % de los casos permanecen sin explicación por mutaciones en cualquiera de los genes conocidos.<sup>(4,13)</sup>

Una revisión reciente del papel de la ME en el diagnóstico de la ADC tipo I, concluyó que el análisis genético para *CDANI* y *C15orf41* solo debe hacerse una vez que por la ME se confirme la presencia de la anomalía patognomónica de “heterocromatina esponjosa”.<sup>(13)</sup>

Los enfoques actuales para el análisis genético incluyen paneles específicos que contienen de 50 a 200 genes ya sea para secuenciación del exoma o el genoma completo.<sup>(4)</sup>

Se ha demostrado que los paneles de genes específicos son clínicamente útiles en el diagnóstico de anemias hereditarias raras, incluida la ADC tipo I.<sup>(4,14,15,16)</sup>

Las tasas de diagnóstico varían de 38 % a 65 %, en dependencia del número y tipo de genes incluidos, así como de la profundidad en la evaluación fenotípica realizada. En el 10 % de los casos, este enfoque revela un diagnóstico insospechado.<sup>(14)</sup>

En un estudio reciente que evaluó una serie de 20 casos, con diagnóstico presuntivo de ADC tipo I (por lámina periférica, microscopía óptica y ME), se confirmó dicho diagnóstico en el 55 % de los pacientes por biología molecular. La mayoría de los pacientes presentaron mutaciones en *CDANI* o *C15orf41*, pero el 20 % tenía un diagnóstico alternativo, como anemia de Blackfan Diamond con una médula inusual en la primera infancia y deficiencia de piruvato quinasa.<sup>(4,14)</sup> Por lo que hasta el 55 % de los pacientes pueden evitar una aspiración innecesaria de médula ósea cuando el análisis genético se realiza de manera temprana.<sup>(4)</sup>

En muchos casos el tiempo de diagnóstico es significativamente largo para los pacientes con enfermedades raras, lo que ratifica la utilidad de las pruebas genéticas para proporcionar un diagnóstico molecular preciso y precoz.<sup>(4)</sup>

### Patogénesis

Los genes *CDANI* o *C15orf41* codifican para las proteínas codanina-1 y C15orf41 respectivamente. Los niveles de expresión de ambas proteínas son extremadamente bajos en todos los tipos de células, sin embargo, la pérdida de cualquiera de estas proteínas es incompatible con la vida. Probablemente ambas proteínas desempeñen un papel crítico en la reparación del ADN, en el ensamblaje de la cromatina después de la replicación, o en ambos procesos.<sup>(4,17)</sup>

## **Función de los genes**

La mayor información sobre el funcionamiento de las proteínas codanina-1 y C15orf41 se deriva fundamentalmente de investigaciones en células de tumores como: el osteosarcoma y el cáncer cervical, por lo que pudieran no reflejar la biología exacta en las células eritroides primarias.<sup>(4)</sup>

### **CDAN1**

Las mutaciones bialélicas del gen CDAN1 representan alrededor del 80 % de los casos con ADC tipo I. El gen tiene 28 exones y codifica para la proteína codanina-1, que es relativamente grande y altamente conservada evolutivamente. Se ha identificado un posible sitio de unión a péptidos a través del cual la codanina-1 puede interactuar con la chaperona Asf1 (factor anti silenciador 1b).<sup>(18)</sup>

La regulación de la expresión del CDAN1 parece depender del ciclo celular ya que el promotor contiene varios sitios de unión para el factor de transcripción E2F regulado por el ciclo celular que aumenta la expresión de codanina-1 en fase S.<sup>(4)</sup>

### **C15orf41**

Las mutaciones en el gen C15orf41 causan alrededor del 10 % de los casos con ADC tipo I. Similar a la codanina-1, la proteína C15orf41 está ampliamente conservada y presente en todas las especies en las que se encuentra CDAN1, y en ninguna donde no lo está, lo que sugiere que las proteínas funcionan de conjunto.<sup>(4,19)</sup>

La conservación de la secuencia muestra que la proteína C15orf41 pertenece a la familia de endonucleasas de restricción, un grupo diverso de fosfodiesterasas involucradas en los procesos de mantenimiento del genoma, como la reparación del ADN dañado y el procesamiento del ARN.<sup>(4,19)</sup>

## **Papel en el ensamblaje de cromatina**

Ambas proteínas interactúan con la histona chaperona Asf1, esencial para el ensamblaje de la cromatina en células humanas, ya que es crucial en la donación de nuevas histonas al factor de ensamblaje de cromatina 1 para su incorporación en los nucleosomas después de la replicación del ADN. La Asf1 se une a los heterodímeros de las histonas H3-H4 en el citoplasma y los acompaña en el núcleo en que se transfieren a factores de ensamblaje de cromatina.<sup>(4)</sup>

Las mutaciones que afectan el funcionamiento de la codanina-1, deterioran la interacción con la Asf1, pueden propiciar que la Asf1 no regulada acceda al núcleo, lo que interrumpe el suministro

ajustado de histonas que tienen un papel crítico para recromatinizar correctamente el ADN recién sintetizado.<sup>(4,20)</sup>

### **Anormalidades eritroblásticas**

La caracterización de las anomalías celulares en los eritroblastos de pacientes con ADC tipo I podría generar nuevos conocimientos sobre la función de los dos genes involucrados. El análisis de la distribución del ciclo celular en eritroblastos cultivados mostró un aumento en las células en fase S en la enfermedad, que, paradójicamente, no sintetizan activamente el ADN cuando se prueban, lo que sugiere una detención en fase S. Esto apunta a un problema con la replicación del ADN, pero necesita ser confirmado con un mayor número de pacientes.<sup>(4)</sup>

Las lesiones del ADN no reparadas actúan como barreras físicas para la progresión de la horquilla de replicación. Algunos autores plantean que al ser la C15orf41 una endonucleasa, en esta enfermedad se concentra mayor cantidad de estas horquillas de replicación estancadas, lo que subyace a la detención de la fase S.<sup>(20,21,22)</sup>

Alternativamente, los intermediarios de replicación que generalmente son eliminados por la C15orf41 pueden ser la base de algunas de las anomalías nucleares observadas en los eritroblastos de pacientes con ADC tipo I. Dado que estos eventos son estocásticos y también podrían verse afectados por los antecedentes genéticos, se puede explicar de alguna manera la variabilidad morfológica entre las células de los pacientes.<sup>(4)</sup> Se ha sugerido que la ADC tipo I derivada de mutaciones del C15orf41 puede ser más grave.<sup>(7)</sup>

### **Evolución**

Las formas más severas se presentan con *hydrops fetalis*. La evolución de los pacientes se agrava por la sobrecarga de hierro (cirrosis hepática, pigmentación cutánea, disfunción endocrina y en su forma más grave insuficiencia cardíaca congestiva) y las complicaciones biliares (obstrucción biliar, pancreatitis y perforación con peritonitis biliar).<sup>(1,2)</sup>

### **Tratamiento**

Similar al tratamiento de los pacientes con talasemia, cuyo curso clínico a menudo se parece mucho al de los pacientes con ADC tipo I, los resultados más favorables se logran cuando se tratan con un enfoque multidisciplinario.<sup>(1,2,4)</sup>

- Transfusiones de concentrado de eritrocitos: intraútero y en período neonatal en algunos niños. Las necesidades transfusionales suelen aumentar en situaciones de

- estrés como: infecciones, crisis aplásicas, cirugía o embarazo. Siempre que sea posible debe ser con glóbulos fenotipados y seguir los protocolos habituales de terapia transfusional en otros pacientes como en los que presentan hemoglobinopatías.<sup>(23)</sup>
- Ácido fólico: suplemento diario por aumento de requerimientos secundarios a la hiperplasia de la serie eritroblástica.<sup>(1,2,4,23)</sup>
  - Tratamiento de la sobrecarga de hierro: es obligatorio el monitoreo regular de la sobrecarga de hierro mediante ferritina y medición del hierro hepático a través de la resonancia magnética nuclear.<sup>(4,7)</sup>
  - Se han utilizado las flebotomías con indicación restringida a pacientes con anemia moderada ( $Hb \geq 95$  g/L) y sobrecarga de hierro, en los que el uso de quelantes estuviera contraindicado, por falta de adherencia o efectos adversos.
  - Tratamiento quelante específico basado en los protocolos de consenso.
  - Interferón- $\alpha$  (IFN $\alpha$ ): el único tratamiento específico para la ADC tipo I, es seguro y efectivo.
  - Su descubrimiento fue fortuito cuando se administró IFN $\alpha$  a un paciente francés con la enfermedad, dependiente de transfusión de glóbulos rojos, que había contraído hepatitis C. Este paciente mejoró los niveles de Hb, sin requerimientos transfusionales, con reducción de la eritropoyesis ineficaz y mejoría de las características morfológicas en el aspirado de médula ósea al ME.<sup>(24)</sup>
  - El tratamiento prolongado con IFN $\alpha$  conduce a una Hb estable con normalización continua en las características morfológicas de la serie eritroide al ME. La bilirrubina desciende a medida que disminuye la hemólisis intramedular y se reducen los depósitos de hierro. La mejora en la eritropoyesis ineficaz en respuesta a IFN $\alpha$  está respaldada por estudios ferrocinéticos.<sup>(24)</sup>
  - La respuesta al IFN $\alpha$  es rápida, ocurre dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento, pero no son universales y los pacientes han requerido el cese del tratamiento debido a los efectos secundarios.<sup>(4)</sup>
  - Dosis de  $1 \times 10^6$  UI, (3 veces/semana) o  $2 \times 10^6$  UI (2 veces/semana). Peginterferon- $\alpha 2b$ , 30  $\mu$ g/semana.<sup>(1,2)</sup>
  - Esplenectomía: Se ha utilizado en pacientes dependientes de transfusión con esplenomegalia, cuando hay evidencia de hemólisis periférica y de

hiperesplenismoprogresivo, sin embargo, algunos estudios desaconsejan su empleo pues no todos los pacientes mejoran las cifras de hemoglobina y se describen complicaciones secundarias al proceder quirúrgico como la sepsis sobreaguda y la hipertensión pulmonar.<sup>(8,25)</sup>

- Trasplante de progenitores hematopoyéticos: es el único tratamiento curativo. Indicado en pacientes dependientes de transfusión que no responden a otras opciones terapéuticas. Se deben seguir los protocolos de quelación aplicados en las talasemias antes y después del trasplante.<sup>(1,2,4)</sup>

### Otras consideraciones terapéuticas

La osteoporosis está presente en el 89 % de los casos de ADC tipo I.<sup>(8)</sup> La etiología es probablemente multifactorial debido a la expansión de la médula ósea, diabetes e hipotiroidismo secundario, disfunción de la glándula paratiroidea y los efectos tóxicos del hierro y los quelantes en los osteoblastos.<sup>(26)</sup> El manejo activo implica el tratamiento de la deficiencia de calcio y vitamina D, el escaneo por densitometría ósea y la evaluación periódica por especialistas en Ortopedia.<sup>(8)</sup>

Las endocrinopatías se han descrito entre el 10 y el 40 % de los pacientes con esta enfermedad e incluyen diabetes mellitus e hipotiroidismo así como fallas hipofisarias que conducen al retraso del crecimiento.<sup>(1,2,8,12)</sup> Se cree que son complicaciones secundarias de la sobrecarga de hierro y el mal cumplimiento de la quelación. Su manejo requiere una estrecha colaboración con los endocrinólogos y psicólogos para ayudar al cumplimiento del tratamiento.

El embarazo en pacientes con ADC tipo I debe seguirse mediante protocolos específicos. Se ha observado un incremento en los requerimientos transfusionales durante este período (incluso en mujeres no dependientes de transfusión previa a la concepción), incremento de abortos y recién nacidos con bajo peso.<sup>(27)</sup>

El desarrollo de la terapia génica y la edición de genes constituyen posibilidades terapéuticas futuras para estos pacientes.

El estudio de las bases moleculares de la ADC tipo I y la identificación de los genes responsables, ha cambiado la perspectiva en el diagnóstico de esta enfermedad, así como de otras entidades genéticas consideradas raras. Las vías tradicionales para la investigación de anemias hereditarias raras siguen la secuencia habitual de la historia de la enfermedad, examen físico,

ensayos hematológicos y bioquímicos estándar, estudios de imagen y aspirado de médula ósea para su análisis morfológico y anátomo-patológico.<sup>(4)</sup> En muchas ocasiones luego de varios meses o años los pacientes siguen sin un diagnóstico concreto; sin embargo, este enfoque está cambiando rápidamente con el advenimiento de los nuevos métodos de diagnóstico molecular como la secuenciación de nueva generación (NGS por sus siglas en inglés).<sup>(4)</sup> Si la NGS se emplea precozmente se pueden hacer diagnósticos moleculares claros y rápidos. Esta vía alternativa puede reducir el tiempo de estudio, eliminar las interminables pruebas de laboratorio indicadas una y otra vez a los pacientes e incluso pudieran no ser necesarios los reiterados aspirados de médula ósea. También facilita el estudio de portadores en los miembros de la familia y permite el asesoramiento genético.

## Referencias bibliográficas

1. Greer J, Arber DA, Glader BE, List AF, Means R, Rodgers GM, et al. Wintrobés's. Clinical Hematology. 14<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.
2. Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, et al. Williams. Hematology. 9<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw-Hill; 2016.
3. Heimpel, H., Wendt, F. Congenital dyserythropoietic anemia with karyorrhexis and multinuclearity of erythroblasts. *Helvetica Medica Acta*. 1968;34:103-15.
4. Roy N, Babbs C. The pathogenesis, diagnosis and management of congenital dyserythropoietic anaemia type I. *Br J Haematol*. 2019 Mar;185(3):436-49.
5. Brunning R.D, Orazi A, Germing U, Le Beau MM, Porwit A, Baumann I, et al. Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al, eds. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2008.
6. Goasguen, J.E, Bennett J.M, Bain B.J, Brunning R, Vallespi M.T, Tomonaga M, et al. Dyserythropoiesis in the diagnosis of the myelodysplastic syndromes and other myeloid neoplasms: problem areas. *Br J Haematol*, 2018;182:526-33.
7. Gambale A, Andolfo I, Russo R, Iolascon A. Diagnosis and management of congenital dyserythropoietic anemias. *Expert Rev Haematol*. 2016;9:283-96.

8. Shalev H, Al-Athamen K, Levi I, Levitas A, Tamary H. Morbidity and mortality of adult patients with congenital dyserythropoietic anemia type I. *Eur J Haematol.* 2017;98:13-8.
9. Frimmel S, Kniestedt C. Angioid streaks in types I and II congenital dyserythropoietic anaemia (CDA). *Klin Monbl Augenheilkd.* 2016;233:482-7.
10. Mezmarich JA, Draper L, Christensen RD, Yaish HM, Luem ND, Pysher TJ, et al. Fetal presentation of congenital dyserythropoietic anemia type 1 with novel compound heterozygous CDAN1 mutations. *Blood Cells Mol Dis.* 2018;71:63-6.
11. Heimpel H. Congenital dyserythropoietic anemias: epidemiology, clinical significance, and progress in understanding their pathogenesis. *Ann Hematol.* 2004;83:613-21.
12. Heimpel H, Schwarz K, Ebnother M, Goede JS, Heydrich D, Kamp T, et al. Congenital dyserythropoietic anemia type I (CDA I): molecular genetics, clinical appearance, and prognosis based on long-term observation. *Blood.* 2006;107:334-40.
13. Resnitzky P, Shaft D, Shalev H, Kapelushnik J, Dgany O, Krasnov T, et al. Morphological features of congenital dyserythropoietic anemia type I: the role of electron microscopy in diagnosis. *Eur J Haematol.* 2017;99:366-71.
14. Roy NB, Wilson EA, Henderson S, Wray K, Babbs C, Okoli S, et al. A novel 33-Gene targeted resequencing panel provides accurate, clinical-grade diagnosis and improves patient management for rare inherited anaemias. *Br J Haematol.* 2016;175:318-30.
15. Russo R, Andolfo I, Manna F, Gambale A, Marra R, Rosato BE, et al. Multi-gene panel testing improves diagnosis and management of patients with hereditary anemias. *Am J Hematol.* 2018;93:672-82.
16. Shefer-Averbuch N, Steinberg-Shemer O, Dgany O, Krasnov T, Noy-Lotan S, Yacobovich J, et al. Targeted next generation sequencing for the diagnosis of patients with rare congenital anemias. *Eur J Haematol.* 2018;101:297-304.
17. Moir-Meyer G, Cheong PL, Olijnik AA, Brown JM, Knight S, King A, et al. Robust CRISPR/Cas9 genome editing of the HUDEP-2 erythroid precursor line using plasmids and single-stranded oligonucleotide donors. *Meth Protocols.* 2018;1:28.
18. Ask K, Jasencakova Z, Menard P, Feng YP, Almouzni G, Groth A. Codanin-1, mutated in the anaemic disease CDAI, regulates Asf1 function in S-phase histone supply. *EMBO J.* 2012;31:3229.

19. Laganekas M, Margelevicius M, Venclovas C. Identification of new homologs of PD-(D/E)XK nucleases by support vector machines trained on data derived from profile-profile alignments. *Nucl Acids Res.* 2011;39:1187-96.
20. Jasencakova Z, Groth A. Restoring chromatin after replication: how new and old histone marks come together. *Sem Cell Develop Biol.* 2010;21:231-7.
21. Zeman MK, Cimprich KA. Causes and consequences of replication stress. *Nature Cell Biol.* 2014;16:2-9.
22. Zhao BB, Mei Y, Schipma MJ, Roth EW, Bleher R, Rappoport JZ, et al. Nuclear condensation during mouse erythropoiesis requires caspase-3-mediated nuclear opening. *Developm Cell.* 2016;36:498-510.
23. Davis BA, Allard S, Qureshi A, Porter JB, Pancham S, Win N, et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease. Part I: principles and laboratory aspects. *Br J Haematol.* 2017;176:179-91.
24. Lavabre-Bertrand T, Blanc P, Navarro R, Saghroun M, Vannereau H, Braun M, et al. Alpha-Interferon therapy for congenital dyserythropoiesis type I. *Br J Haematol.* 1995;89:929-32.
25. Iolascon A, Andolfo I, Barcellini W, Corcione F, Garçon L, De Franceschi L, et al. Recommendations regarding splenectomy in hereditary hemolytic anemias. *Haematologica.* 2017;102:1304-13.
26. Voskaridou E, Terpos E. Pathogenesis and management of osteoporosis in thalassemia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008;6(1):86-93.
27. Roy NB, Pavord S. Management of other inherited red cell disorders in pregnancy. In: Pavord S, Hunt B, eds. *The Obstetric Hematology Manual.* Cambridge: Cambridge University Press; 2018. p. 93-103.

### **Conflicto de intereses**

La autora declara que no existe conflicto de intereses.