Arch Argent Pediatr 2017;115 Supl 5:S83-S90 / **S83**

Anemias microcíticas hipocrómicas: guía de diagnóstico diferencial

Hypochromic microcytic anemias: guideline for diagnosis

*Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional**
Integrantes: *Dr. Hugo Donato*[a,b*], *Dra. María Cristina Rapetti*[a], *Dra. Aurora Feliu Torres*[c], *Dra. Viviana Bacciedoni*[d,e], *Dra. Silvia Eandi Eberle*[c], *Dra. Alejandra Cedola*[f] *y Dr. Marcelo Coirini.*[g,h,i]

a. Hospital del Niño de San Justo, Sección Hematología/ Oncología, San Justo, Buenos Aires.
b. Consultorios de Hematología Infantil, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
c. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Servicio de Hematología-Oncología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
d. Hospital Pediátrico A. Fleming, Servicio de Hematología, ciudad de Mendoza, Mendoza.
e. Hospital L. Lagomaggiore, Hematología Neonatal, ciudad de Mendoza, Mendoza.
f. Sanatorio San Lucas, Hematología Infantil, ciudad de Neuquén, Neuquén.
g. Hospital de Niños V.J. Vilela, Servicio de Oncología, Rosario, Santa Fe.
h. Hospital Español, Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica, Rosario, Santa Fe.
i. Hospital Italiano, Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica, Rosario, Santa Fe.

Correspondencia:
Dr. Hugo Donato:
hcdonato@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 4-1-2017
Aceptado: 18-1-2017

Resumen ejecutivo publicado en *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):517-519.

RESUMEN
Las anemias hipocrómicas microcíticas son las más frecuentes en la población pediátrica. Si bien la mayoría de los casos corresponden a deficiencia de hierro, los trastornos de la hemoglobina, especialmente, la talasemia menor, deben ser siempre considerados como principal diagnóstico diferencial en Argentina. Los trastornos hereditarios del metabolismo del hierro son poco frecuentes, pero también deben ser tenidos en cuenta. En esta guía, se establecen las pautas de diagnóstico diferencial de estas anemias para poder llegar a un diagnóstico de certeza con rapidez, con el doble objetivo de poder instaurar un tratamiento lo más precozmente posible y brindar consejo genético adecuado en el caso de las patologías hereditarias.
Palabras clave: *anemia microcítica, anemia, anemia ferropénica, talasemia, IRIDA.*

SUMMARY
Hypochromic microcytic anemias are the most frequent anemias in pediatric patients. The majority of cases are secondary to iron deficiency, but hemoglobin disorders, mainly thalassemia minor, must always be taken into consideration in Argentina. Hereditary disorders of iron metabolism, in spite of their very low prevalence, have to be borne in mind too. This guide establishes criteria for the differential diagnosis between these anemias, with a double aim: a) to facilitate starting treatment as soon as possible; and b) to give adequate genetic counseling regarding hereditary diseases.
Key words: *microcytic anemia, anemia, iron deficiency anemia, thalassemia, IRIDA.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.S83

Cómo citar: Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional. Anemias microcíticas hipocrómicas: guía de diagnóstico diferencialw. *Arch Argent Pediatr* 2017; 115 Supl 5: S83-S90.

INTRODUCCIÓN

Las anemias microcíticas son las de observación más frecuente en niños. Se deben, fundamentalmente, a trastornos del hierro o a trastornos de la hemoglobina (*Tabla 1*). La causa más usual en nuestro país es la deficiencia de hierro, que es desarrollada por separado (véase *Deficiencia de hierro y anemia ferropénica. Guía para su prevención, diagnóstico y tratamiento*).

TRASTORNOS HEREDITARIOS DEL METABOLISMO DEL HIERRO

El descubrimiento de distintas mutaciones en genes involucrados en el metabolismo del hierro ha llevado, en los últimos años, a un mejor entendimiento de algunas enfermedades conocidas con anterioridad, así como a la descripción de nuevas entidades clínicas. Estas patologías involucran, fundamentalmente, al sistema de la hepcidina y a las proteínas regulatorias del hierro. Algunas de ellas se manifiestan como anemia de gravedad variable, mientras que otras llevan a síndrome de sobrecarga de hierro. En la *Tabla 2*, se muestran las patologías más conocidas en la actualidad.[1] En esta guía, se hace referencia solo a aquellas que se manifiestan con anemia microcítica.

Anemia por deficiencia de hierro refractaria al hierro

La anemia por deficiencia de hierro refractaria al hierro (*Iron Refractory*

Iron Deficiency Anemia; IRIDA, por sus siglas en inglés) es el nombre con el cual habitualmente se conoce a esta entidad clínica descrita en 1981.[2] Es causada por una sobreexpresión de hepcidina, un péptido que regula el transporte de hierro. La ferroportina es la responsable en el enterocito del transporte intracelular del hierro desde la luz intestinal a la circulación, así como de su transporte desde y hacia la circulación en los macrófagos. Para cumplir esa función, debe poder movilizarse desde el interior al exterior de la célula ("externalización"). La hepcidina, al actuar sobre la ferroportina, regula tanto la absorción de hierro desde la mucosa intestinal como su liberación desde los depósitos a la médula ósea para ser utilizado en la eritropoyesis. Al haber sobreexpresión de hepcidina, la ferroportina no es externalizada y queda retenida dentro de la célula, lo que dificulta el pasaje del hierro a la circulación.[3] Se sabe, actualmente, que esta patología se debe a mutaciones del gen TMPRSS6 (serino proteasa transmembrana 6), que codifica a la matriptasa-2, una enzima de función desconocida que se expresa en el hígado.[4,5]

Los hallazgos más característicos de esta enfermedad son los siguientes:[3,5,6]

- Anemia hipocrómica microcítica (por lo general, hemoglobina < 9 g/dL).
- Volumen corpuscular medio (VCM) muy bajo (por lo general, < 65 fL).
- Porcentaje de saturación muy bajo (por lo general, < 12%).
- Ferritina sérica normal o elevada.
- Absorción intestinal de hierro alterada (evidenciada por la falta de mejoría hematológica luego del tratamiento con hierro oral).
- Utilización anormal del hierro (evidenciada por una respuesta terapéutica incompleta al hierro parenteral).
- Patrón de transmisión genética recesivo.
- Niveles de hepcidina normales o elevados.

La anemia no está presente desde el nacimiento, sino que se va desarrollando con rapidez en los primeros meses de vida. El crecimiento y el desarrollo del niño son normales. La anemia es resistente al tratamiento con hierro por vía oral y responde solo parcialmente a la

TABLA 1. *Anemias microcíticas en pediatría*

- **Trastornos del hierro**
  - Adquiridos
    - Deficiencia: *anemia ferropénica*
    - Mala utilización: *anemia de la inflamación*
  - Hereditarios
    - *IRIDA*[(a)]
    - *Anemias sideroblásticas*
    - *Hipotransferrinemia*
    - *Trastornos del DMT1*[(b)]
    - *Aceruloplasminemia*

- **Trastornos de la hemoglobina**
  - Alteraciones cuantitativas: *síndromes talasémicos*
  - Alteraciones cualitativas: *hemoglobinopatías estructurales*
  - Alteraciones cualicuantitativas: *hemoglobinopatías talasémicas*

(a) Siglas en inglés de *Iron Refractory Iron Deficiency Anemia* (anemia por deficiencia de hierro refractaria al hierro).
(b) Transportador divalente de metal 1.

TABLA 2. *Trastornos hereditarios del metabolismo del hierro*

Mecanismo involucrado	Enfermedad	Manifestación principal
Sistema de la hepcidina	Hemocromatosis	Sobrecarga
	IRIDA	Anemia
Transporte, utilización y reciclamiento	Hipotransferrinemia	Anemia/sobrecarga
	Mutaciones del DMT1	Anemia/sobrecarga
	Anemia sideroblástica	Anemia
	Aceruloplasminemia	Anemia/sobrecarga
Ferritina	Síndromes de hiperferritinemia	Sobrecarga

IRIDA: anemia por deficiencia de hierro refractaria al hierro; DMT1: transportador divalente de metal 1.

administración endovenosa, ya que el hierro contenido en los preparados inyectables es secuestrado por los macrófagos y va siendo liberado con lentitud debido al bloqueo de la hepcidina.[3]

Para confirmar el diagnóstico, primero deben haber sido investigadas de manera exhaustiva y descartadas todas las otras causas más frecuentes de anemias microcíticas, ya sea por deficiencia de hierro, por enfermedades hereditarias (talasemias y hemoglobinopatías) o por mala utilización del hierro (anemia de la inflamación). El diagnóstico de certeza requiere la confirmación de la mutación TMPRSS6.[3]

Hipotransferrinemia

Es un trastorno muy poco frecuente, de transmisión autosómica recesiva, caracterizado por niveles muy bajos o no detectables de transferrina, que lleva a manifestaciones tanto de deficiencia como de sobrecarga de hierro. Los pacientes, por lo general, presentan anemia microcítica hipocrómica desde el nacimiento, junto con niveles extremadamente bajos de transferrina, porcentaje de saturación del 100%, ferritina sérica elevada, hepcidina disminuida y absorción de hierro aumentada.[6,7] Debido a la ausencia de transferrina, el hierro es transportado a las células parenquimatosas por proteínas transportadoras alternativas.

Mutaciones del transportador divalente de metal 1

Es una patología muy poco frecuente, que se manifiesta como anemia hipocrómica microcítica desde el nacimiento y puede requerir transfusiones desde los primeros años de vida. La anemia no responde al tratamiento con hierro oral ni parenteral. Los pacientes tienen niveles elevados de porcentaje de saturación y de ferritina. La sobrecarga de hierro se va desarrollando lentamente debido a la deficiencia de hepcidina.[6,8]

Anemia sideroblástica congénita

Es un grupo heterogéneo de trastornos caracterizado por la presencia en la médula ósea de eritroblastos en anillo, originados por la acumulación de hierro en las mitocondrias perinucleares de los eritroblastos. En dos variantes de la enfermedad, está afectada la síntesis del hemo: la de *transmisión ligada al X*, debida a mutaciones en la enzima ácido delta-aminolevulínico-sintetasa 2 (ALAS2), y la forma *autosómica recesiva* secundaria a mutaciones en el SLC25A38, un potencial importador mitocondrial de glicina, que es esencial para la síntesis de alanino sintetasa (ALA).[6,9] La anemia sideroblástica ligada al X es el prototipo de las anemias sideroblásticas congénitas. Sus principales hallazgos son los siguientes: a) anemia microcítica hipocrómica con amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) o *red blood cell distribution width* (RDW) elevada, dismorfismo eritrocitario y presencia ocasional de cuerpos de Pappenheimer en la sangre periférica; b) abundantes sideroblastos en anillo en la médula ósea; c) respuesta clínica variable al tratamiento con piridoxina.[9,10] También se pueden presentar manifestaciones de sobrecarga de hierro debidas a la eritropoyesis inefectiva crónica y grave que presentan.[11] La enfermedad suele manifestarse desde los primeros meses de vida, aunque puede también comenzar en la niñez tardía o, incluso, en los adultos.

Aceruloplasminemia

Es una rara enfermedad secundaria a mutaciones en la ceruloplasmina, una proteína esencial para la exportación de hierro desde los macrófagos, los hepatocitos y las neuronas. Los pacientes presentan anemia leve, bajo porcentaje de saturación, niveles bajos de cobre en suero, ferritina sérica elevada y ausencia de ceruloplasmina detectable en suero. Las concentraciones de hierro en el hígado, el páncreas y los ganglios de la base están francamente

TABLA 3. *Trastornos de la hemoglobina*

Trastorno	Cantidad de globina sintetizada*	Estructura primaria
Síndromes talasémicos	Disminuida/ausente	Normal
Hemoglobinopatías estructurales	Normal	Anormal
Hemoglobinopatías talasémicas	Disminuida	Anormal

* Se agrega el $^{+}$ si la síntesis está disminuida o el ^{0} si está ausente (ej.: β^{+}-talasemia, β^{0}-talasemia).

elevadas. La tríada clásica diagnóstica de esta patología se pone en evidencia recién en la mediana edad e incluye degeneración retiniana, diabetes mellitus y trastornos neurológicos diversos (ataxia, temblores, depresión, trastornos cognitivos, etc.).[6]

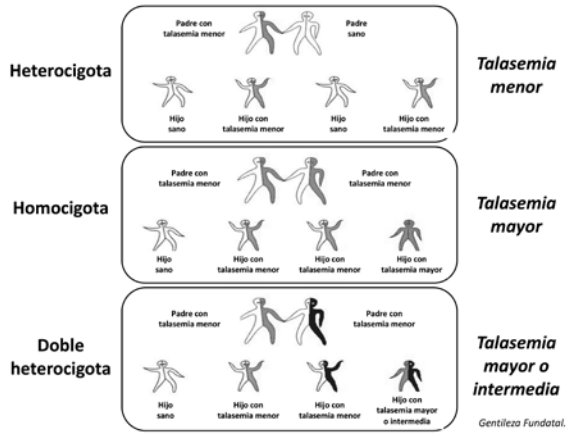
TRASTORNOS DE LA HEMOGLOBINA

Los trastornos de la hemoglobina pueden ser causados por disminución de la síntesis de cadenas, por alteraciones en la estructura primaria de estas o por una asociación de ambos factores (*Tabla 3*).

Se debe sospechar el diagnóstico de trastorno de hemoglobina en las siguientes situaciones:

- Anemia microcítica hipocrómica persistente sin respuesta al tratamiento con hierro.
- VCM y/o hemoglobina corpuscular media (HCM) disminuidos no atribuibles a ferropenia.
- Cuadro hematológico similar en familiares (padres, hermanos, abuelos, tíos, primos).
- Antecedentes familiares confirmados de talasemia (padres, hermanos, abuelos, tíos, primos).

FIGURA 1. *Correlación entre genotipos y fenotipos en β-talasemias*



Síndromes talasémicos

De acuerdo con el tipo de cadena de globina afectada, las talasemias se clasifican en α-, β-, γ- o δ-talasemia. Las α- y las β-talasemias son las de mayor importancia clínica.[12-14] Si bien los síndromes talasémicos son patologías de distribución universal, su prevalencia es considerablemente más elevada en determinados grupos poblacionales.[15,16] Así, en el sur de Italia y Grecia, alrededor del 10% de la población es heterocigota para β-talasemia, y esta prevalencia sube hasta 30% en Sicilia y algunas islas griegas. En el sudeste asiático (Tailandia, Malasia, etc.), la prevalencia es 20% de heterocigotas para α- (principalmente) o β-talasemias. En nuestro país, no hay datos estadísticos específicos, pero se estima 1,5-2% de heterocigotas para β-talasemia.[15] Se estima que 1,5% de la población mundial (80-90 millones de personas) es portadora de β-talasemia, con 60 000 casos nuevos nacidos por año. Solo 100 000 pacientes con talasemia mayor en el mundo están registrados como vivos y recibiendo tratamiento, lo que indica que la mayoría de los niños que nacen con esta patología mueren a corta edad, muchas veces, sin diagnóstico y en áreas del mundo en las que el tratamiento no es óptimo.[15,17,18]

Para β-talasemia, los genotipos posibles son heterocigota, homocigota o doble heterocigota, que se manifiestan fenotípicamente como talasemia mayor, talasemia menor o talasemia intermedia (*Figura 1*). Las principales características de los distintos cuadros clínicos se muestran en la *Tabla 4*.

TABLA 4. *Cuadros clínicos (fenotipos) de β-talasemia*

- **Talasemia menor**
  - Anemia de leve a moderada o asintomático
- **Talasemia mayor**
  - Anemia grave (hemoglobina < 7,5 g/dL)
  - Presentación antes de los 2 años (generalmente, antes de los 12 meses)
  - Requerimiento transfusional periódico y muy frecuente
  - Requerimiento de tratamiento quelante continuo
  - Compromiso multisistémico por sobrecarga de hierro transfusional
- **Talasemia intermedia**
  - Anemia de moderada a grave (hemoglobina > 7,5 g/dL)
  - Presentación después de los 2 años
  - Requerimiento transfusional ocasional
  - Esplenomegalia progresiva que suele requerir esplenectomía

Para α-talasemia, la expresión clínica difiere según la cantidad de alelos anormales heredada y varía desde el portador asintomático hasta la forma homocigota incompatible con la vida (*Figura* 2). Las formas que se manifiestan con anemia microcítica son portador α^0-talasemia y enfermedad con hemoglobina H; los portadores de α^+-talasemia suelen tener solo disminución de VCM y/o HCM.

Hemoglobinopatías estructurales

Las hemoglobinas anormales con trascendencia clínica se muestran en la *Tabla 5*.[12,19,20] Para el diagnóstico diferencial de anemias microcíticas, solo se deben considerar aquellas que se expresan con fenotipo talasémico.

En Argentina, la más frecuente, dentro de su rareza, es la hemoglobina Lepore. En su forma heterocigota, el hemograma es similar a una β-talasemia menor, y la electroforesis de hemoglobina a pH alcalino revela una banda anormal de hemoglobina Lepore, que representa 5-15% de la hemoglobina total y que corre a la altura de la hemoglobina S. La prueba de falciformación es negativa. Las formas homocigota o doble heterocigota (hemoglobina Lepore/β-talasemia) se manifiestan fenotípicamente como talasemia mayor o intermedia.

La hemoglobina E es de muy alta prevalencia en el sudeste asiático. Los pacientes son asintomáticos o solo presentan anemia leve. En su forma heterocigota, el hemograma es normal o similar a una β-talasemia menor, y la electroforesis de hemoglobina revela una banda anormal de hemoglobina E que representa, aproximadamente, 30% de la hemoglobina total. En su forma homocigota, el hemograma revela, además, 20-80% de dianocitos y células irregularmente contraídas, y la electroforesis de hemoglobina muestra ausencia de hemoglobina A, con un porcentaje de hemoglobina E + A_2 de 85-99%, siendo el remanente hemoglobina F.

Diagnóstico de trastornos de la hemoglobina

El diagnóstico de un trastorno de hemoglobina requiere de una combinación de técnicas de laboratorio, que deben ser interpretadas en el contexto de la edad y sexo del paciente, de su historia personal, de sus antecedentes familiares y de su origen étnico.[12] El estudio de laboratorio incluye los siguientes métodos:[12,13,20-23]

Hemograma: La hemoglobina está, generalmente, 2-3 g/dL por debajo del valor normal, aunque puede ser normal. El recuento de eritrocitos es elevado, mientras que el VCM y la HCM están disminuidos. La morfología eritrocitaria muestra hipocromía, microcitosis, dianocitos a veces, policromatofilia y punteado basófilo.

Electroforesis de hemoglobina: Identifica las bandas correspondientes a hemoglobinas normales (A, A_2 y F) y anormales (S, C, Lepore, etc.) (*Figura 3*). En β-talasemia, se observa un aumento de la banda correspondiente a la hemoglobina A_2. En α-talasemia, la electroforesis es normal. El método, habitualmente, se realiza en medio alcalino. Frente a la aparición de una banda anormal, se debe realizar también en medio ácido

FIGURA 2. *Correlación entre genotipos y fenotipos en α-talasemias*

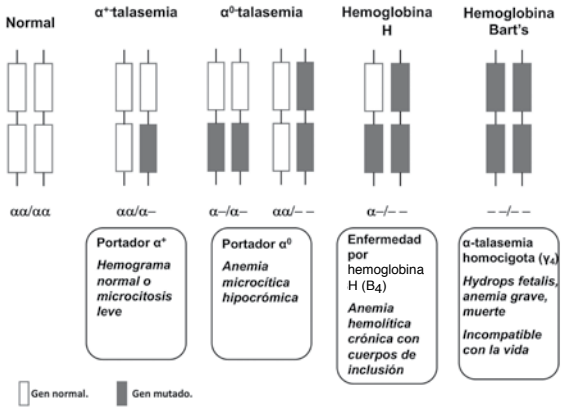
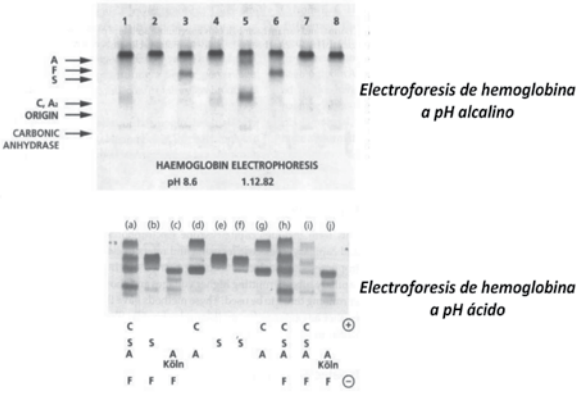


FIGURA 3. *Electroforesis de hemoglobina en medios alcalino y ácido*

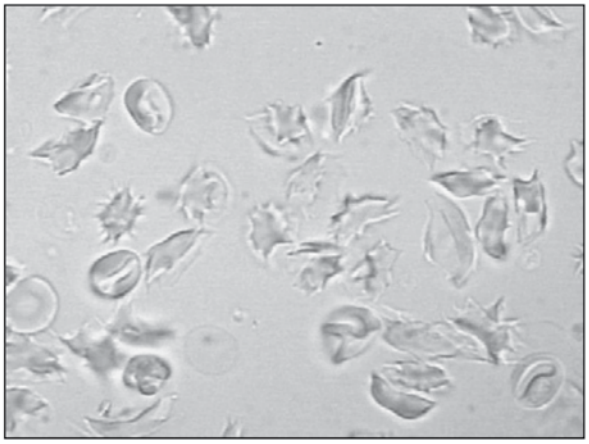


para poder identificarla con mayor precisión.

Cuantificación de hemoglobina A_2: Se puede realizar por distintos métodos (columna de intercambio iónico, electroforesis capilar, etc.). Valores superiores a 3,5% son confirmatorios de β-talasemia. Típicamente, están en 4-6%, aunque pueden llegar, rara vez, hasta 8%. En α-talasemia, el dosaje de hemoglobina A_2 es normal o bajo.

Cuantificación de hemoglobina F: Se puede realizar por distintos métodos. Se observan valores elevados en menos del 30% de los casos de β-talasemia, pero también se pueden ver en otras patologías menos frecuentes (persistencia hereditaria de hemoglobina fetal y otras).

Figura 4. *Prueba de falciformación positiva*



Se observan numerosos hematíes falciformes inducidos por la colocación de los hematíes en condiciones de anaerobiosis.

Prueba de falciformación ("sickling"): Se basa en la característica que presentan los hematíes con hemoglobina S de adoptar una forma falciforme frente a condiciones de hipoxia. Es positiva en los síndromes de hemoglobina S (*Figura 4*).

Tinción con azul brillante de cresilo: Esta tinción supravital se utiliza para la búsqueda de hemoglobina H (tetrámero de cadenas β), que se desnaturaliza en presencia del azul brillante y forma cuerpos redondeados característicos ("pelota de golf"). Estos cuerpos se encuentran en porcentaje variable (5-50%) en la enfermedad por hemoglobina H; en portadores de α-talasemias leves, los porcentajes suelen ser más bajos (de 1:1000 a 1:10 000 eritrocitos).

Pruebas para hemoglobinas inestables: Las más utilizadas son la prueba del isopropanol (Carrell & Kay) y la prueba de estabilidad térmica. Son positivas en muchas variantes de hemoglobinas inestables, pero no en todas.

Estudio molecular: El estudio molecular de las cadenas α y β permite identificar la mutación que origina el trastorno, tanto en talasemias como en hemoglobinopatías estructurales. En la actualidad, es el método de elección utilizado para el diagnóstico de α-talasemia. En β-talasemia, se debe solicitar básicamente frente a los casos en que han dado resultados dudosos las pruebas convencionales o en situaciones que requieran diagnóstico prenatal de la patología. En el caso de las hemoglobinopatías estructurales, es conveniente realizarlo siempre para confirmar el diagnóstico sin margen de error.[24]

Tabla 5. *Hemoglobinopatías estructurales de importancia clínica*

- Hemoglobina S (síndromes falciformes)
  - Heterocigota
  - Homocigota
  - ✓ Doble heterocigota
- Hemoglobinas inestables
  - Anemia congénita con cuerpos de Heinz
- Hemoglobinas con afinidad anormal por el oxígeno
  - Alta afinidad: eritrocitosis familiar
  - Baja afinidad: cianosis familiar
- Hemoglobinas M
  - Cianosis familiar
- Variantes estructurales que resultan en fenotipo talasémico
  - Fenotipo β-talasemia
    - Hemoglobina Lepore
    - Hemoglobina E
    - Otras (Indianápolis, Geneve, etc.)
  - Fenotipo α-talasemia
    - Hemoglobina Constant Spring, etc.

Estudio del estado del hierro: El estudio de trastornos de hemoglobina debe siempre incluir la evaluación del estado del hierro (ferremia, capacidad total de saturación, porcentaje de saturación y ferritina), ya que su deficiencia puede llevar a dosajes de hemoglobina A_2 falsamente normales.

El diagnóstico correcto de un trastorno de hemoglobina implica, como una de sus finalidades principales, dar un consejo genético adecuado sobre la forma de herencia y el riesgo de tener hijos afectados con las formas graves de la enfermedad, como así también evitar tratamientos innecesarios al niño.[12,25]

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ANEMIAS MICROCÍTICAS

En la *Tabla 6*, se muestran los diagnósticos diferenciales de anemias microcíticas según los resultados de los distintos métodos utilizables.[1]

REFERENCIAS

1. Donato H, Rapetti MC, Crisp RL, Buys MC. Anemia ferropénica y trastornos hereditarios del metabolismo del hierro. En: Donato H, Rapetti MC, Crisp RL (eds.). Anemias en Pediatría. Buenos Aires: Ed. Journal; 2014.p.35-80.
2. Buchanan GR, Sheehan RG. Malabsorption and defective utilization of iron in three siblings. *J Pediatr* 1981;98:723-8.
3. Finberg KE. Iron-refractory iron deficiency anemia. *Semin Hematol* 2009;46:378-86.
4. Velasco G, Cal S, Quesada V, Sanchez LM, Lopez-Otin C. Matriptase-2, a membrane bound mosaic serine proteinase predominantly expressed in human liver and showing degrading activity against extracellular matrix proteins. *J Biol Chem* 2002;277:37637-46.
5. Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, Aydinok Y, Pearson HA, Hartman KR, et al. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet* 2008;40:569-71.
6. Camaschella C, Poggiali E. Inherited disorders of iron metabolism. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:14-20.
7. Trombini P, Coliva T, Nemeth E, Mariani R, Ganz T, Biondi A, et al. Effects of plasma transfusion on hepcidin production in human congenital hypotransferrinemia. *Haematologica* 2007;92:1407-10.
8. Iolascon A, Camaschella C, Pospisilova D, Piscopo C, Tchernia G, Beaumont C. Natural history of recessive inheritance of DMT1 mutations. *J Pediatr* 2008;152:136-9.
9. Andrews NC, Ullrich CK, Fleming MD. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. En: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Thomas Look A, Fisher DE, Lux SE (eds.). Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009. p.521-70.
10. Bottomley SS. Congenital sideroblastic anemias. *Curr Hematol Rep* 2006;5:41-9.
11. Lee P, Barton JC, Rao SV, Acton RT, Adler BK, Beutler E. Three kinships with ALAS2P520L (c. 1559 C-->T) mutation, two in association with severe iron overload, and one with sideroblastic anemia and severe iron overload. *Blood Cells Mol Dis* 2006;36:292-7.
12. Feliu Torres A, Eandi Eberle S. Trastornos de la hemoglobina. En: Donato H, Rapetti MC, Crisp RL (eds.). Anemias en Pediatría. Buenos Aires: Ed. Journal; 2014.p.165-98.
13. Bain BJ. Haemoglobin and the genetics of haemoglobin synthesis. En: Haemogobinopathy Diagnosis. Bain BJ (ed.). Massachusetts, Blackwell Publishing, 2006.p.1-25.
14. Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. *Lancet* 2012;379:373-83.
15. Old J, Angastiniotis M, Eleftheriou A, Galanello R, Harteveld CL, Petrou M, et al (eds.). Prevention of Thalassaemias and Other Haemoglobin Disorders. Thalassaemia International Federation, 2013.p.136-9.
16. Fucharoen S, Winichagoon P. New updating into hemoglobinopathies. *Int J Lab Hematol* 2012;34:559-65.
17. Weatherall DJ. The challenge of haemoglobinopathies in resource-poor countries. *Br J Haematol* 2011;154:736-44.
18. Weatherall DJ. The inherited disorders of haemoglobin: an increasingly neglected global health burden. *Indian J Med Res* 2011;134:493-7.
19. Bain BJ, Wild BJ, Stephens AD, Phelan LA. Variant Haemoglobins: A Guide to Identification. Wiley – Blackwell, 2010.

TABLA 6. *Diagnóstico diferencial de anemias microcíticas*

PRUEBA	Anemia ferropénica	Anemia de la inflamación	β-talasemia heterocigota	α-talasemia heterocigota	Anemia sideroblástica	IRIDA	Anemia de la inflamación + déficit de Fe	Síndromes talasémicos + déficit de Fe
Ferremia	D	N/D	N	N	A	D	D	D
CTSH	A	N/D	N	N	N/D	N/A	N/A	A
% de saturación	D	N/D	N	N	A	D	D	D
Ferritina	D	A	N	N	A	N	N/A	D
RSTf	A	N	A	A	A	N/A	A	A
PLE	A	N	N	N	N	N	A	N/A
Hemoglobina A_2	N/D	N	A	N/D	N	N	N/D	N/D
Hemoglobina F	N	N	N/A	N	N	N	N	A/N/D
Hemosiderina	D	N/A	N	N	A	D	D	D
Prueba terapéutica	+	-	-	-	-	-	+/-	+/-

Fe: hierro; N: normal; D: disminuido; A: aumentado; IRIDA: siglas en inglés de *Iron Refractory Iron Deficiency Anemia* (anemia por deficiencia de hierro refractaria al hierro); CTSH: capacidad total de saturación de hierro; RSTf: receptores solubles de transferrina; PLE: protoporfirina libre eritrocitaria.

20. Thom CS, Dickson CF, Olson JS, Gell DA, Weiss MJ. Normal and abnormal hemoglobins. En: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Thomas Look A, Lux SE, Nathan DG (eds). Nathan and Oski's. Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. Philadelphia, Elsevier Saunders; 2015.p.630-74.
21. Bain BJ. The α, β, δ, and γ thalassaemias and related conditions. En: Haemogobinopathy Diagnosis. Bain BJ (ed.). Massachusetts, Blackwell Publishing; 2006.p.63-92.
22. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. Genet Med 2010; 12: 61-76.
23. Wild BJ, Bain BJ. Investigation of abnormal haemoglobins. En: Bain BJ, Bates I, Laffan MA, Mitchell Lewis S (eds.): Dacie and Lewis Practical Haematology. Londres, Elsevier; 2011.p.301-32.
24. Old JM. Screening and genetic diagnosis of haemoglobins disorders. Blood Rev 2003;17:43-53.
25. Crisp R, Schvartzman G, Donato H. Análisis de 1071 estudios de hemoglobina (Hb) realizados en un consultorio de hematología infantil. Hematología 2009;13:215 (abs 258).