



Compromiso hepático en anemias hemolíticas

Fernando Álvarez¹ , Mirta Ciocca² 

RESUMEN

Las anemias hemolíticas en la infancia comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias y adquiridas que pueden asociarse a compromiso hepático por múltiples mecanismos. La hemólisis crónica determina un aumento sostenido de bilirrubina no conjugada, con riesgo de colelitiasis pigmentaria; la eritropoyesis ineficaz y las transfusiones repetidas favorecen la sobrecarga férrica y el desarrollo de hepatopatía crónica. En determinadas entidades como la anemia falciforme, los fenómenos vasooclusivos pueden producir lesiones hepáticas agudas y crónicas. Asimismo, existen asociaciones bien documentadas entre anemias hemolíticas autoinmunes y enfermedades hepáticas inmunomediadas.

En esta revisión, se analizan las principales anemias hemolíticas vinculadas a enfermedad hepática en la edad pediátrica, incluidas talasemias, esferocitosis y eliptocitosis hereditarias, anemia falciforme, deficiencia de piruvato-cinasa y anemias hemolíticas autoinmunes. Se describen los mecanismos fisiopatológicos, las manifestaciones clínicas y bioquímicas, el diagnóstico, tratamiento y seguimiento. El reconocimiento precoz del compromiso hepático permite optimizar el tratamiento y prevenir complicaciones potencialmente graves.

Palabras clave: anemia hemolítica; enfermedades del hígado; talasemia; esferocitosis hereditaria; anemia de células falciformes.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2026-11059>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2026-11059.eng>

Cómo citar: Álvarez F, Ciocca M. Compromiso hepático en anemias hemolíticas. *Arch Argent Pediatr.* 2026;e202611059. Primero en Internet 10-SEP-2026.

¹ Departamento de Pediatría, CHU Sainte-Justine, Universidad de Montreal, Canadá; ² Hepatología y Trasplante Hepático Pediátrico, Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Fernando Álvarez: fernando.alvarez@umontreal.ca

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 12-2-2026

Aceptado: 10-6-2026



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones hepáticas asociadas a anemias hemolíticas pueden ser consecuencia directa del aumento sostenido del aporte de bilirrubina no conjugada al hepatocito, de la acumulación de hierro secundaria a transfusiones repetidas, de la obstrucción vascular recurrente debida a la forma anormal de los glóbulos rojos, o de mutaciones que afectan la misma enzima tanto en el hígado como en los eritrocitos. Las litiasis son consecuencia de la hemólisis crónica que genera la excreción biliar de bilirrubina monoconjugada, menos soluble que la bilirrubina biconjugada, que favorece la formación de cristales y, posteriormente, de cálculos biliares.

Las enfermedades hepáticas autoinmunes también pueden asociarse a anemias hemolíticas autoinmunes y requieren un tratamiento inmunosupresor intensivo.

En esta revisión, sintetizamos los conocimientos actuales sobre esta temática, enfatizando las características clínicas que permiten un diagnóstico temprano de las complicaciones hepáticas (*Tabla 1*).

TALASEMIAS

Las talasemias constituyen un grupo de trastornos hereditarios de la síntesis de hemoglobina caracterizados por una reducción o ausencia en la producción de una o más cadenas de globina, que conduce a una anemia hemolítica crónica de gravedad variable. En pediatría, las formas con potencial compromiso hepático son la β -talasemia mayor y la β -talasemia intermedia.

Las β -talasemias son causadas por mutaciones en el gen *HBB*, localizado en el cromosoma 11, que determinan una disminución parcial (β^+) o completa (β^0) de la síntesis de la cadena beta de la globina. La herencia es autosómica recesiva. La combinación de dos alelos graves se asocia a β -talasemia mayor, mientras que combinaciones menos graves dan lugar a fenotipos intermedios o no dependientes de transfusión. El comienzo de los síntomas ocurre alrededor de los 6 meses de edad, cuando se produce la conversión fisiológica de la hemoglobina fetal a la del adulto.¹⁻³

Las α -talasemias pueden producir hemólisis significativa en sus formas más graves; sin embargo, su impacto hepático en pediatría es generalmente menor.^{2,4}

La reducción de la síntesis de cadenas beta genera un desequilibrio con acumulación de cadenas alfa libres inestables en los precursores eritroides. Estas cadenas precipitan en el

citoplasma, inducen estrés oxidativo y apoptosis celular, y conducen a una eritropoyesis ineficaz marcada. Los eritrocitos que alcanzan la circulación presentan fragilidad aumentada y son destruidos prematuramente, lo que contribuye a la anemia hemolítica crónica.^{1,2,5}

La eritropoyesis ineficaz y la anemia crónica suprimen la producción hepática de hepcidina, lo que incrementa la absorción intestinal de hierro. En las formas dependientes de transfusión, este mecanismo se suma a la sobrecarga férrica secundaria a la administración repetida de hemoderivados, lo que resulta en una hemocromatosis secundaria. El hierro se deposita progresivamente en hepatocitos y células de Kupffer, generando estrés oxidativo, inflamación crónica, activación de células estrelladas y fibrosis progresiva.^{6,7}

La eritropoyesis extramedular hepática, frecuente en las formas intermedias, contribuye a la hepatomegalia y a la distorsión de la arquitectura sinusoidal. En asociación con la sobrecarga férrica, la inflamación crónica puede participar en el desarrollo de fibrosis hepática y, en casos seleccionados, de hipertensión portal incluso en pacientes jóvenes. Su contribución aislada al desarrollo de cirrosis es poco frecuente.⁵⁻⁷

Desde el punto de vista clínico, los pacientes pueden presentar elevación persistente de transaminasas, generalmente leve a moderada, asociada a hiperferritinemia. La concentración de hierro hepático, evaluada preferentemente mediante resonancia magnética, constituye uno de los principales indicadores de sobrecarga férrica y riesgo de daño hepático en pacientes con talasemia. Valores superiores a 7 mg de hierro por gramo de peso seco se asocian a un riesgo creciente de fibrosis hepática, mientras que concentraciones mayores a 15 mg/g se vinculan con un alto riesgo de cirrosis e hipertensión portal. La elastografía hepática puede emplearse como método no invasivo complementario para la evaluación longitudinal de la rigidez hepática y el seguimiento de fibrosis en pacientes con talasemia. Sin embargo, sus resultados deben interpretarse con cautela, ya que la sobrecarga férrica hepática, la inflamación y la eritropoyesis extramedular pueden incrementar la rigidez hepática independientemente del grado de fibrosis. La ferritinemia sérica, si bien es un marcador indirecto y puede verse influenciada por procesos inflamatorios o daño hepático concomitante, resulta una herramienta útil

para el seguimiento longitudinal. Valores persistentemente superiores a 1000 ng/mL se asocian a sobrecarga férrica significativa, y niveles mayores a 2500 ng/mL se han vinculado con mayor riesgo de daño hepático. El objetivo del tratamiento quelante es mantener una ferritinemia aproximada entre 500 y 1000 ng/mL, y una concentración de hierro hepático inferior a 7 mg/g, ajustando la estrategia terapéutica según la edad, el fenotipo clínico y el tipo de talasemia. La biopsia hepática debe reservarse para situaciones seleccionadas, como la sospecha de hepatopatía asociada no atribuible exclusivamente a la sobrecarga férrica.^{2,5}

En talasemia, las estimaciones en series clínicas sitúan la presencia de cálculos biliares en torno al 10-15 %, aunque los datos específicos en cohortes pediátricas bien definidas son escasos.^{7,8}

ESFEROCITOSIS HEREDITARIA Y ELIPTOCITOSIS HEREDITARIA

En la esferocitosis hereditaria, las mutaciones afectan principalmente los genes *ANK1* (anquirina), *SPTB* y *SPTA1* (espectrina beta y alfa), *SLC4A1* (banda 3) y *EPB42* (proteína 4.2). La herencia es predominantemente autosómica dominante, aunque existen formas autosómicas recesivas, generalmente asociadas a cuadros más graves.^{9,10}

En la esferocitosis hereditaria, los defectos en las proteínas que anclan el citoesqueleto a la bicapa lipídica producen una pérdida progresiva de superficie de membrana, con conservación relativa del volumen celular. Como consecuencia, los eritrocitos adoptan una forma esférica, con menor relación superficie/volumen y disminución marcada de su deformabilidad. Estas células son atrapadas y destruidas preferentemente en el bazo, dando lugar a una hemólisis extravascular crónica.

La eliptocitosis hereditaria se asocia a mutaciones en *SPTA1*, *SPTB* y *EPB41* (proteína 4.1); la mayoría de los casos presenta herencia autosómica dominante, con penetrancia y expresividad variables. Las formas graves, como la piroptocitosis hereditaria, suelen corresponder a combinaciones alélicas complejas o herencia autosómica recesiva.^{9,10}

En la eliptocitosis hereditaria, las alteraciones de las interacciones horizontales del citoesqueleto determinan una inestabilidad mecánica de la membrana que se traduce en la deformación elíptica de los eritrocitos. En la mayoría de los pacientes, la hemólisis es leve o inexistente; sin

embargo, en las formas graves puede observarse una destrucción eritrocitaria comparable a la de la esferocitosis.⁹⁻¹¹

El compromiso hepático en ambas entidades es indirecto y secundario a la hemólisis crónica. La manifestación más frecuente es la colelitiasis pigmentaria, cuya prevalencia aumenta con la edad y puede observarse ya en la infancia, incluso en pacientes con anemia leve.¹¹⁻¹³

La hepatomegalia suele ser discreta y no se asocia a daño hepatocelular primario. Las pruebas de función hepática suelen ser normales, con excepción de la hiperbilirrubinemia indirecta. La evolución hacia hepatopatía crónica significativa es excepcional y debe motivar la búsqueda de causas asociadas.

Desde el punto de vista clínico, en niños con esferocitosis o eliptocitosis hereditaria, la aparición de ictericia persistente, dolor abdominal recurrente o elevación de enzimas colestásicas debe motivar la evaluación ecográfica del árbol biliar. Algunos casos pueden ser complicados, con colecistitis, colangitis o pancreatitis biliar. La esplenectomía, cuando está indicada, reduce la hemólisis y el riesgo de complicaciones biliares, aunque no elimina completamente la posibilidad de litiasis.

En series con seguimiento ecográfico, han identificado colelitiasis en aproximadamente el 30-40 % de los casos, con diagnóstico frecuente entre los 4 y 13 años de edad. En pacientes pediátricos con anemias hemolíticas, la colelitiasis es con frecuencia asintomática y se detecta en estudios ecográficos de seguimiento (*Tabla 2*). La conducta frente a la colelitiasis asintomática es expectante, con seguimiento clínico e imagenológico, ya que no existe evidencia que respalde el tratamiento médico con ácido ursodesoxicólico en los cálculos pigmentarios. La colecistectomía está indicada en presencia de síntomas recurrentes o complicaciones, siguiendo criterios similares a los de la población pediátrica general. En la esferocitosis hereditaria, se recomienda la colecistectomía concomitante cuando existe litiasis biliar al momento de una esplenectomía, aun en ausencia de síntomas. En la talasemia, la cirugía se reserva para los casos sintomáticos o complicados.¹¹⁻¹⁴

ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES – ANEMIA DREPANOCÍTICA

La anemia falciforme es la consecuencia de mutaciones en el gen que codifica la cadena beta de la globina (gen *HBB*), que dan lugar

a la hemoglobina S (HbS). En situaciones de hipoxia, la hemoglobina S polimeriza, produciendo deformación y aumento de la rigidez de los eritrocitos. Estas alteraciones conducen a oclusión vascular, vasculopatía, anemia hemolítica crónica e injuria tisular. En este grupo, se incluyen los pacientes con mutaciones homocigotas para la beta-globina, así como los heterocigotos para HbS/ β -talasemia, HbS/HbC y otras variantes menos frecuentes. En los casos más graves, el trasplante de médula ósea puede estar indicado.

Se han descripto varias complicaciones hepáticas en estos pacientes, algunas de ellas asociadas a una morbilidad significativa e incluso a mortalidad.¹⁵ La más frecuente es la colelitiasis, cuya prevalencia alcanza entre el 40 % y el 60 % de los pacientes hacia la adolescencia o en adultos jóvenes.^{15,16}

La complicación aguda más grave, observada en alrededor del 6 % de los casos, es la enfermedad vasooclusiva de los sinusoides hepáticos, que puede ser responsable de una insuficiencia hepática aguda grave.¹⁷ En estos casos, la obstrucción de la circulación intrahepática provoca isquemia tisular, formación de radicales oxidativos y lesión por reperfusión. En este contexto, debemos evitar la realización de una biopsia hepática, debido al alto riesgo de hemorragia intraperitoneal incontrolable. Los síntomas de esta complicación oscilan entre moderados, con hepatalgia, hasta ictericia importante y falla hepática o incluso multiorgánica.¹⁵

La incidencia de hepatitis autoinmune es mayor en pacientes con drepanocitosis que en la población general.¹⁸ Estos niños y adolescentes presentan un mayor riesgo de desarrollar hepatitis autoinmune de tipo 1, caracterizada por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y, con menor frecuencia, anticuerpos anti músculo liso (AML). El aumento de inmunoglobulina G (IgG), un hallazgo frecuente en la hepatitis autoinmune, es casi constante en pacientes con drepanocitosis, aunque debe remarcarse que muchos de ellos presentan hiper-IgG sin evidencia histológica de hepatitis autoinmune. Una posible explicación a este hallazgo es la estimulación inmunológica crónica secundaria a la destrucción tisular recurrente por obstrucción vascular. En estos pacientes, se ha demostrado un aumento de linfocitos CD4, células asesinas naturales (NK) y niveles elevados de interferón

gamma circulante. Autoanticuerpos anti-LKM (*Liver Kidney-Microsomes*) atípicos han sido detectados en pacientes con anemia falciforme. Los antígenos contra los cuales estos autoanticuerpos son dirigidos no han sido identificados. Las hipótesis para explicar la aparición de estos anti-LKM son varias: 1) inducida por fármacos, 2) consecuencia de la hemólisis crónica, 3) lesión celular secundaria a episodios de vasooclusión, 4) o secundaria a la acumulación de hierro en los hepatocitos.¹⁹

La obstrucción vascular repetida, con isquemia consecuente, puede ser responsable de la destrucción progresiva de los conductos biliares y dar lugar, a mediano y largo plazo en alrededor del 1 % de los pacientes, a una colangiopatía de gravedad variable.²⁰ Estos pacientes pueden evolucionar hacia cirrosis e insuficiencia hepática, precedidas por episodios de colestasis y, ocasionalmente, colangitis. La necesidad de dilataciones endoscópicas y extracción de litiasis de la vía biliar es más frecuente en adultos que en niños y adolescentes. Estos cuadros se consideran una forma de colangitis esclerosante secundaria a colangiopatía isquémica (*Figuras 1 y 2*).

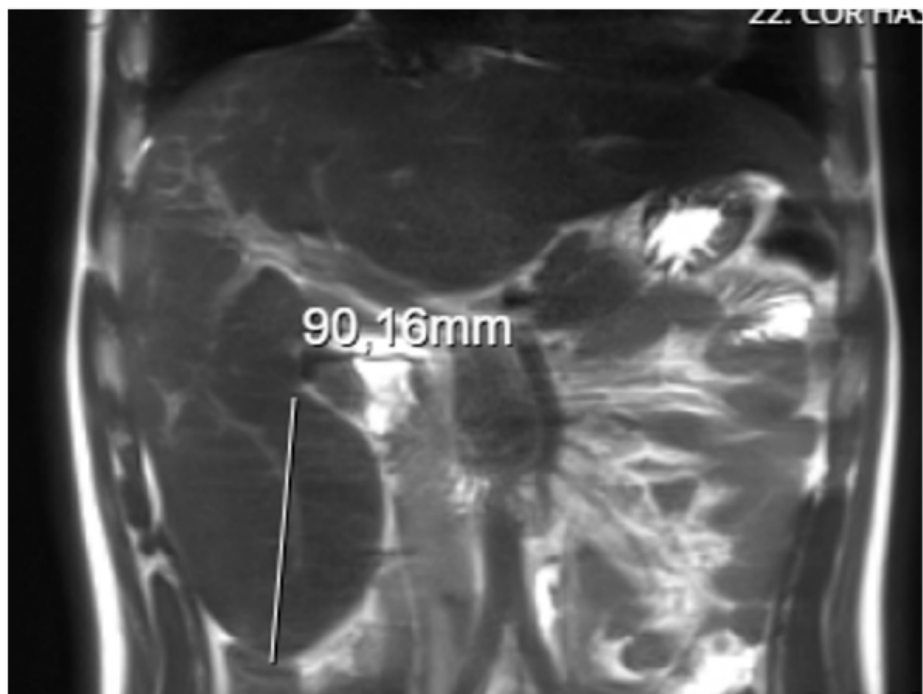
El aumento de transaminasas es frecuente en estos niños, aunque generalmente no supera dos o tres veces el límite superior de la normalidad. Los valores de aspartato-aminotransferasa (GOT) suelen ser más elevados que los de alanina-aminotransferasa (GPT), porque la enzima GOT se encuentra también en los eritrocitos y aumenta como consecuencia de la hemólisis. La elevación de la gamma-glutamilttransferasa (GGT) debe motivar la búsqueda de patología de la vía biliar. En casos de elevación persistente de transaminasas, asociada a autoanticuerpos e hiper-IgG, se recomienda realizar una biopsia hepática antes de indicar tratamiento inmunosupresor (*Figuras 3 y 4*). Recordemos que, una vez confirmado el diagnóstico de hepatitis autoinmune, el tratamiento debe tener en cuenta el potencial aumento de crisis vasooclusivas inducidas por los corticoides. Si la GGT se encuentra elevada de forma sostenida, la colangiorresonancia es de rigor. Pacientes con anemia falciforme pueden necesitar un trasplante hepático en edad pediátrica. En estos casos, y debido a la enfermedad hemolítica, las complicaciones postoperatorias pueden ser graves, fundamentalmente las crisis vasooclusivas.²¹

FIGURA 1. Colangiopatía en un paciente con drepanocitosis



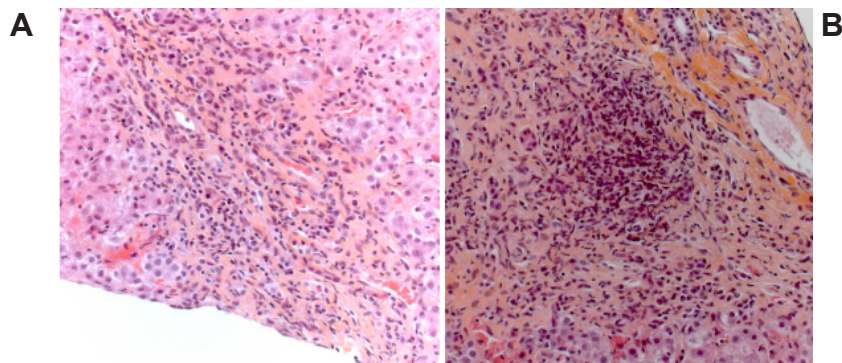
Colangiorresonancia magnética que muestra estenosis y dilataciones segmentarias de las vías biliares intra- y extrahepáticas.

FIGURA 2. Cirrosis en un paciente con drepanocitosis



Aspecto macroscópico del hígado con arquitectura nodular y presencia de un nódulo dominante de aproximadamente 9 cm en el lóbulo derecho.

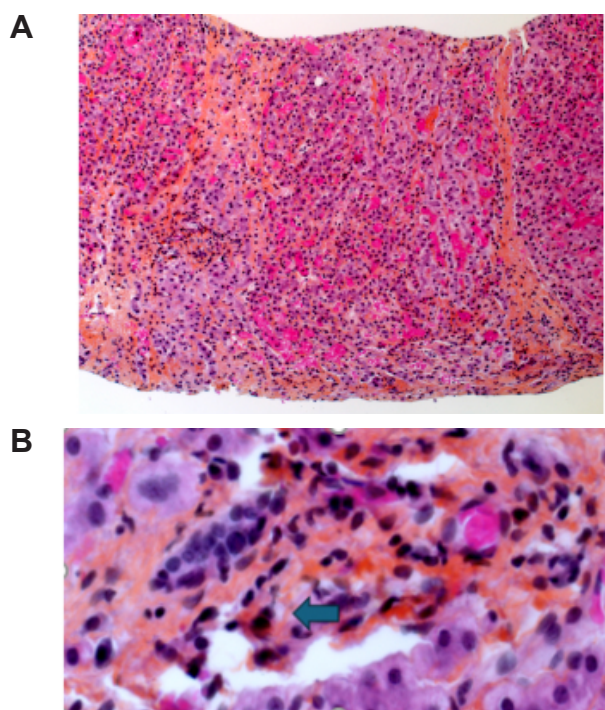
FIGURA 3. Histología de una paciente con anemia falciforme, aumento de la inmunoglobulina G sérica, autoanticuerpos antinucleares y anti músculo liso circulantes



A. Fibrosis portal con infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario y hepatitis de interfase.

B. Similares características histológicas con presencia adicional de un agregado linfocitario en el espacio porta.

FIGURA 4. Paciente de sexo masculino, con anemia falciforme. Antecedentes de colecistectomía. Bilirrubina sérica normal, predominio de gammaglutamil-transferasa sobre alanina-aminotransferasa/aspartato-aminotransferasa



A. Cirrosis y signos de enfermedad vasooclusiva: dilatación de sinusoides y presencia de glóbulos rojos en estos.

B. Espacio porta con lesión de la vía biliar e infiltrado inflamatorio linfocitario (flecha).

DEFICIENCIA DE PIRUVATO-CINASA

La deficiencia de piruvato-cinasa se produce por mutaciones en el gen *PKLR* (L por *liver*: hígado y R por *red blood cells*: glóbulos rojos) y se hereda con un patrón autosómico recesivo, aunque los pacientes heterocigotos pueden presentar algún grado de hemólisis. Esta

enzima cataliza un paso clave de la glicólisis; su deficiencia conduce a un déficit de adenosin trifosfato (ATP), especialmente relevante en los eritrocitos, que no poseen mitocondrias y dependen de esta vía metabólica para la producción de energía.

En los casos de anemia grave, que requieren

transfusiones frecuentes, la acumulación de hierro en el hígado puede dar lugar a una hemocromatosis secundaria, lo que obliga al uso de quelantes de hierro. La esplenectomía puede reducir la hemólisis y disminuir el riesgo de esta complicación. La colelitiasis puede aparecer de forma precoz y, luego de una colecistectomía, debe anticiparse la posibilidad de litiasis en las vías biliares intrahepáticas, con riesgo de evolución hacia una cirrosis biliar.^{22,23}

En raras ocasiones, determinadas mutaciones del gen *PKLR* son responsables de hemólisis grave intrauterina, con desarrollo de hídrops fetal, o pueden provocar una colestasis neonatal grave, caracterizada por obstrucción de los canalículos biliares y niveles normales de GGT, y, en casos graves, con progresión a insuficiencia hepática.²⁴ En estos niños, la morbilidad es muy elevada y el trasplante hepático asociado a una esplenectomía simultánea constituye una opción terapéutica. Varias hipótesis intentan explicar esta evolución: 1) obstrucción extensa de la red canalicular biliar, con acumulación de productos biliares en los hepatocitos; 2) disminución de la producción de ATP y aumento del estrés oxidativo hepatocelular; y 3) incremento marcado de la eritropoyesis extramedular hepática, con inflamación local.

El análisis comparativo de pacientes con diferentes mutaciones y grados variables de hemólisis y compromiso hepático demuestra que no existe una correlación genotipo-fenotipo estricta en los pacientes con deficiencia de piruvato-cinasa, por lo que el pronóstico no puede predecirse en un paciente individual.

ANEMIA HEMOLÍTICA COOMBS POSITIVA

La situación más frecuente se observa en el periodo neonatal, en recién nacidos, por incompatibilidad de grupo sanguíneo materno-fetal. Las formas más graves, hoy prevenibles, son las secundarias a incompatibilidad Rh. Los cuadros por incompatibilidad ABO suelen ser menos graves, aunque pueden manifestarse con colestasis desde el primer día de vida. La formación de precipitados de bilirrubina en los canalículos biliares es responsable de este cuadro clínico, denominado de manera descriptiva "colestasis por bilis espesa". La evolución es habitualmente benigna, con resolución en días o semanas.

En niños menores de 5 años, una anemia hemolítica autoinmune Coombs positiva puede asociarse a hepatitis de células gigantes. Esta enfermedad, mediada por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana eritrocitaria y anticuerpos contra la membrana de los hepatocitos, puede presentarse como una hepatitis grave con insuficiencia hepática.²⁵ El diagnóstico se confirma mediante biopsia hepática, que muestra transformación gigantocelular de los hepatocitos y depósito del complejo de ataque de membrana (MAC: *Membrane Attack Complex*) del complemento, evidenciado por técnicas de inmunohistoquímica.²⁶ El tratamiento es la inmunosupresión; es especialmente eficaz la depleción de linfocitos B mediante la administración de anticuerpos monoclonales contra el antígeno CD20.²⁷

TABLA 1. Enfermedad, mecanismos de daño hepático y complicaciones hepáticas

Enfermedad	Mecanismos	Complicaciones hepáticas
Talasemia	Múltiples transfusiones Precipitación de la bilis	Hemocromatosis Colelitiasis
Esferocitosis	Precipitación de la bilis	Colelitiasis
Anemia falciforme	Crisis vasooclusivas. Necrosis tisular Precipitación de la bilis	Hepatitis autoinmune Colangitis esclerosante Colelitiasis
Déficit de piruvato-cinasa	Disminución de la producción de ATP celular Precipitación de la bilis	Necrosis de los hepatocitos Colelitiasis intra- y extrahepáticas
Anemia hemolítica - hepatitis de células gigantes	Autoanticuerpos	Necrosis de los hepatocitos

Enfermedades responsables de hemólisis y sus complicaciones hepáticas, producidas por mecanismos similares, como en el caso de las colelitiasis, o diferentes según las consecuencias sistémicas o locales de cada una de estas causas de hemólisis o debido a su tratamiento.

TABLA 2. Prevalencia de coleditiasis en anemias hemolíticas pediátricas

Enfermedad	Prevalencia aproximada de coleditiasis	Comentarios
β-talasemia	8-15 % en niños; aumenta en la adolescencia	Más frecuente en talasemia intermedia y esplenectomizados
Esferocitosis hereditaria	20-40 %	La más alta entre las hemólisis crónicas pediátricas
Drepanocitosis	15-45 % según edad	Incremento marcado después de los 10 años
Déficit de piruvato-cinasa	30-45 %	Asociada a hemólisis intensa crónica

En los pacientes con hepatitis autoinmune de tipo 1, también se ha descrito la asociación con anemia hemolítica autoinmune. En estos casos, tanto la hemólisis como la hepatitis suelen responder favorablemente al tratamiento inmunosupresor (Tablas 1 y 2).

CONCLUSIÓN

Las anemias hemolíticas representan una causa importante de compromiso hepático en la infancia, con manifestaciones que abarcan desde alteraciones bioquímicas leves hasta hepatopatías crónicas, hipertensión portal e insuficiencia hepática. La fisiopatología incluye la hemólisis crónica, la eritropoyesis ineficaz, la sobrecarga férrica, la obstrucción vascular y los mecanismos inmunológicos. El espectro y la gravedad del daño hepático varían según la entidad subyacente, la edad del paciente y la oportunidad del tratamiento. En estudios observacionales pediátricos de coleditiasis, más de un tercio de los niños con litiasis biliar presentaban un trastorno hemolítico asociado.

El seguimiento sistemático de los niños con anemias hemolíticas debe contemplar la evaluación periódica del hígado y de la vía biliar. La identificación temprana del compromiso hepático y la intervención precoz pueden modificar favorablemente la evolución y mejorar el pronóstico a largo plazo. ■

REFERENCIAS

- Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β-Thalassemias. *N Engl J Med*. 2021;384(8):727-43. doi:10.1056/NEJMra2021838.
- Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. Thalassaemia. *Lancet*. 2022;399(10343):2310-24. doi:10.1016/S0140-6736(22)00536-0.
- Cappellini MD, Porter JB, Viprakasit V, Taher AT. A paradigm shift on beta-thalassaemia treatment: how will we manage this old disease with new therapies? *Blood Rev*. 2020;41(4):100638. doi:10.1016/j.blre.2018.02.001.
- Farashi S, Hartevelde CL. Molecular basis of α-thalassemia. *Blood Cells Mol Dis*. 2018;70:43-53. doi:10.1016/j.bcmd.2017.09.004.
- Coates TD, Wood JC. How we manage iron overload in sickle cell patients. *Br J Haematol*. 2017;177(5):703-16. doi: 10.1111/bjh.14575.
- Wijenayake W, Thennakoon R, Pathiraja H, Bandara D, Da Silva R, Premawardhena A, et al. Hepatic and renal functions of paediatric patients with thalassaemia: a cross-sectional study from two large thalassaemia centres in Sri Lanka. *BMJ Open*. 2025;15(2):e089784. doi: 10.1136/bmjopen-2024-089784.
- Origa R, Galanello R, Perseu L, Tavazzi D, Capellini AD, Terenzani L, et al. Cholelithiasis in thalassaemia major. *Eur J Haematol*. 2009;82(1):22-5. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01162.x.
- Lotfi M, Keramati P, Assdsangabi R, Ali Nabavizadeh S, Karimi M. Ultrasonographic assessment of the prevalence of cholelithiasis and biliary sludge in beta-thalassemia patients in Iran. *Med Sci Monit*. 2009;15(8):CR398-402.
- Bolton-Maggs PHB, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King MJ, General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis 2011 update. *Br J Haematol*. 2012;156(1):37-49. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08921.x.
- Polizzi A, Dicembre LP, Failla C, Di Matola T, Moretti M, Ranieri SC, et al. Overview on Hereditary Spherocytosis Diagnosis. *Int J Lab Hematol*. 2025;47(1):18-25. doi:10.1111/ijlh.14376.
- Miraglia del Giudice E, Perrotta S, Nobili B, Specchia C, Iolascon A. Coinheritance of Gilbert syndrome increases the risk for developing gallstones in patients with hereditary spherocytosis. *Blood*. 1999;94(7):2259-62.
- Huang X, Peng C, Chen Y, Wu D, Chen W, Wang Z, et al. Biliary obstruction in pediatric hereditary spherocytosis: a clinical review of 16 cases. *BMC Pediatr*. 2025;25(1):404. doi:10.1186/s12887-025-05760-z.
- Wang Y, Liu T, Jia C, Xiao L, Wang W, Zhang Y, et al. A novel variant in the SPTB gene underlying hereditary spherocytosis and a literature review of previously variants. *BMC Med Genomics*. 2024;17(1):206. doi:10.1186/s12920-024-01973-w.
- Tang R, Zhou CX, Yang Y, Bian J, Meng LX, Wei DC, et al. Gallbladder preserving cholelithotomy in children with hereditary spherocytosis complicated by gallstones: a single-center retrospective study. *Front Pediatr*. 2024;12:1457927. doi:10.3389/fped.2024.1457927.
- Allali S, de Montalembert M, Brousse V, Heilbronner C, Taylor M, Brice J, et al. Hepatobiliary Complications in Children with Sickle Cell Disease: A Retrospective Review of Medical Records from 616 Patients. *J Clin Med*. 2019;8(9):1481. doi:10.3390/jcm8091481.
- Deeb M, Leung K, Ward R, Feld J, Kuo KHM, Hirschfield GM. Hepatobiliary complications in patients with sickle cell disease: A 30-year review of 1009 patients. *Hepatol Commun*. 2025;9(5):e0712. doi: 10.1097/HC9.0000000000000712.
- Saeed O, Panarelli N, Umrau K, Lee H, Westerhoff M, Cheng J, et al. The Histopathologic Features of Sickle Cell Hepatopathy: A Multi-Institutional Study. *Am J Clin Pathol*. 2022;157(1):73-81. doi: 10.1093/ajcp/aqab096.

18. Lykavieris P, Benichou JJ, Benkerrou M, Feriot JP, Bernard O, Debray D. Autoimmune liver disease in three children with sickle cell disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42(1):104-8. doi: 10.1097/01.mpg.0000162480.81900.af.
19. Mausoleo M, Chretien P, Laurent-Bellue A, Rocher L, Fredeau L, Guettier C, et al. Autoimmune Features in Sickle Cell Patients: A New Explanation for Liver Damage? *Am J Hematol.* 2026;101(3):612-8. doi:10.1002/ajh.70168.
20. Kyrana E, Rees D, Lacaille F, Fitzpatrick E, Davenport M, Heaton N, et al. Clinical management of sickle cell liver disease in children and young adults. *Arch Dis Child.* 2021;106(4):315-20. doi:10.1136/archdischild-2020-319778.
21. Hogen R, Kim M, Lee Y, Lo M, Kaur N, Kahn J, et al. Liver Transplantation in Patients with Sickle Cell Disease in the United States. *J Surg Res.* 2020;255:23-32. doi: 10.1016/j.jss.2020.05.015.
22. Grace RF, Bianchi P, van Beers EJ, Eber SW, Glader B, Yaish HM, et al. Clinical spectrum of pyruvate kinase deficiency: data from the Pyruvate Kinase Deficiency Natural History Study. *Blood.* 2018;131(20):2183-92. doi: 10.1182/blood-2017-10-810796.
23. Chartier ME, Hart L, Paganelli M, Ahmed N, Bilodeau M, Álvarez F. Successful Liver Transplants for Liver Failure Associated with Pyruvate Kinase Deficiency. *Pediatrics.* 2018;141(Suppl 5):S385-9. doi:10.1542/peds.2016-3896.
24. Olivier F, Wieckowska A, Piedboeuf B, Álvarez F. Cholestasis and Hepatic Failure in a Neonate: A Case Report of Severe Pyruvate Kinase Deficiency. *Pediatrics.* 2015;136(5):e1366-8. doi:10.1542/peds.2015-0834.
25. Bernard O, Hadchouel M, Scotto J, Odièvre M, Alagille D. Severe giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia in early childhood. *J Pediatr.* 1981;99(5):704-11. doi:10.1016/s0022-3476(81)80388-5.
26. Whittington PF, Vos MB, Bass LM, Melin-Aldana H, Romero R, Roy CC, et al. Humoral immune mechanism of liver injury in giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(1):74-80. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a98dbe.
27. Paganelli M, Patey N, Bass L M, Álvarez F. Anti-CD20 treatment of giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia. *Pediatrics.* 2014;134(4):e1206-10. doi:10.1542/peds.2014-0032.