

**Anemia sideroblástica. Presentación de tres casos.
Sideroblastic anemia. Presentation of three cases.**

Rogelio Sánchez Mayola (1), Fernando A. Díaz Mizos (2), Venerando Sevilla Pérez (3)

RESUMEN

Se realiza el estudio clínico de tres casos de pacientes portadores de un síndrome anémico, quienes resultaron estar afectados por anemia sideroblástica adquirida idiopática (ASAI); enfatizándose el hecho de la presencia de un caso que respondió a la terapéutica con Piridoxina, a diferencia de los otros dos. Nuestros hallazgos hematológicos coinciden en forma general con lo planteado, por parte de la bibliografía consultada. En el paciente que respondió al tratamiento con Piridoxina, se constató plaquetopenia, y presencia de cifras normales de plaquetas en los casos resistentes a dicho tratamiento; todo lo cual contrasta con lo planteado por los textos consultados; del mismo modo, uno de nuestros casos presentó leucopenia con linfocitosis como característica a destacar, no descrita en la bibliografía.

Palabras Clave: ANEMIA SIDEROBLASTICA.

1. Especialista 1 Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar; Facultad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila.
2. Especialista 1 Grado en Medicina Interna.
3. Especialista 1 Grado en Medicina Interna. Profesor Instructor; Facultad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila.

ABSTRACT

Three patients with anemia were clinically studied and diagnosed as cases of idiopathic acquired sideroblastic anemia (IASA). One of these patients was found to be responsive to pyridoxine treatment whilst the remainder two were not. Our hematological findings were similar to those reported by most of the authors whose works were consulted. A low platelet count (PC) was found in the pyridoxine responsive patient whilst the others presented a normal PC, yet this finding is quite different from the way the thrombocyte count has been reported to behave by authors who dealt with the matter. One of our cases presented a low WBC count plus lymphocytosis, being this a remarkable feature which was not found in current literature.

INTRODUCCION

Las anemias sideroblásticas constituyen un conjunto de anemias de origen complejo, caracterizadas por la existencia de un incremento de los depósitos de hierro del organismo (hemosiderosis) y anemia hipocrómica (1), (2).

Morfológicamente, el rasgo diagnóstico fundamental de las anemias sideroblásticas es el hallazgo en la má de un gran número de sideroblastos (pueden constituir hasta el 40% de los blastos medulares) (3), los cuales no son más que eritroblastos en los que el hierro, en lugar de estar situado en el citoplasma como ferritina, se acumula en el interior de las mitocondrias en forma de micelas ferruginosas que pueden ser vistas como anillos alrededor del núcleo (2),(3).

Dentro de los numerosos intentos clasificatorios de la entidad que nos ocupa, decidimos manejar una clasificación sencilla y funcional que agrupa a las anemias sideroblásticas en dos grupos: las hereditarias, ligadas al cromosoma X y las adquiridas, que son a su vez subdivididas en primarias o idiopáticas (anemias refractarias sideroblásticas) y secundarias a medicamentos (Cicloserina, Penicilamina (4), Piracinamida, Cloramfenicol, Fenacetinas, Melfalín, Aziatropina, Mostaza nitrogenada, Isoniacida, etc), tóxicos(plomo, etanol, etc.), hemopatías (anemias hemolíticas, ndromes mieloproliferativos, mieloma, leucemias, linfomas, anemia perniciosa); y otras condiciones

(artritis reumatoidea, hipotiroidismo, hipertiroidismo, carcinosis sea metastásica, insuficiencia renal crónica, síndrome de Pearson, etc.) (2).

La tendencia a reunir a las anemias sideroblísticas que responden a la Piridoxina como un grupo con personalidad propia, ha sido abandonada; toda vez que se ha demostrado resistencia y sensibilidad a la Piridoxina tanto en los grupos de anemias sideroblísticas adquiridas, como en las hereditarias (1), (2).

OBJETIVOS

Descripción de tres casos de anemia sideroblística encontrados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Provincial Docente " Antonio Luaces Iraola" de Ciego de Avila; revisión de la bibliografía y discusión de nuestros hallazgos, dentro del marco de conocimientos existentes, sobre la entidad.

PRESENTACION DE LOS CASOS

CASO No. 1

I: Decaimiento.

HEA Paciente I.P.M. de 85 años, femenina, mestiza, hipertensa hace 5 años, bajo tratamiento con Hidroclorotiacida, Reserpina, Diazepam y dieta. Se conoce anemia desde hace 1 año, llevando tratamiento que no recuerda y fue transfundida en una ocasión. Decaimiento y mareos desde los últimos 3 meses, acudiendo finalmente a nuestro centro, donde se ingresa.

EXAMEN FISICO: Palidez de piel y mucosas; soplo sistólico en foco mitral de poca intensidad; FC: 92/min.; TA: 150/90 mmHg.

COMPLEMENTARIOS:

Hematología:

Hb - 620 gr/l

Hto - 0,20 Fr. Vol.

Leucocitos - $4,5 \times 10^4$ /l

Segmentados:0,59; Linfo: 0,37; Mono: 0,04

Hierro sérico - 34,7 mmol/l

HbCM - 17 Pg

Eritrosed. - 152 mm/h

Cont. de reticulocitos - 4×10^4

Cont. de plaquetas - 150×10^3 /l

Proteína de Bence Jones - Negativa

Estudios Radiológicos: Im 1"

Rx de torax: Cardiomegalia

Rx de colon por enema y E.E.D.: Normales

Survey seo: Artrosis y osteoporosis.Im 0"

Medulograma:

Hipercelular.

Sistema megacariopoyético: Ligeramente deprimido

Sistema granulopoyético: Integro

Sistema eritropoyético: Integro con ligera

Megaloblastosis

Azul de Prusia: Intensamente positivo, sideroblastosanillados

CASO No. 2

MI: Decaimiento.

HEA: Paciente M.P.B. de 63 años, femenina, blanca, padece bronquitis hace 30 años, bajo tratamiento que no recuerda.

Se conoce anemia desde hace 2 años, llevando tratamiento con Fumarato ferroso y otros medicamentos que no recuerda. Decaimiento y mareos desde hace un mes que se intensifican en los últimos 8 días, presentando además tos con expectoración amarillenta y falta de aire, acudiendo a nuestro centro, donde se ingresa.

EXAMEN FISICO: Palidez de piel y mucosas; FC: 72/min.; TA: 130/85 mmHg.

COMPLEMENTARIOS:

Hematología:

Hb - 620 gr/l

Hto - 0,21 Fr. Vol.

Leucocitos - $7,75 \times 10^9$ /l

Segmentados:0,65; Linfo: 0,29; Mono: 0,02

Hierro sérico - 37,2 mmol/l

HbCM - 19 Pg

Eritrosed. - 152 mm/h

Cont. de reticulocitos - 5×10^9

Cont. de plaquetas - 310×10^9 /l

Estudios Radiológicos:

Rx de torax: Lesiones inflamatorias de las bases

Rx de E.E.D.: Deformidad del bulbo duodenal

Rx de colon por enema: Signo de colitis del sigmoide

Medulograma:

Hipercelular.

Sistema megacariopoyético: Depresión relativa

Sistema granulopoyético: Integro

Sistema eritropoyético: Hiperplasia con ligera megaloblastosis

Azul de Prusia: Intensamente positivo, sideroblastos anillados

CASO No. 3

MI: Fiebre y tos.

HEA: Paciente E.R.S. de 60 años, femenina, blanca, padece de "enfisema pulmonar", desde hace 7 años, refiere "

úlceras duodenales" desde hace 4 años, llevando tratamiento con Alusil, Propantelina y Gastrixon. Fiebre de 39°C desde hace varios días, con tos y expectoración amarilla, "dolor en el pecho", falta de apetito y pérdida sensible de peso, acudiendo finalmente a nuestro centro, donde se ingresa.

EXAMEN FÍSICO: Palidez de piel y mucosas, Estertores crepitantes en base torácica derecha; FC: 80/min.; TA: 60/60 mmHg.

COMPLEMENTARIOS:

Hematología:

Hb - 780 gr/l

Hto - 0,25 Fr. Vol.

Leucocitos - $3,2 \times 10^9$ /l

Segmentados: 0,27; Linfocitos: 0,67; Monocitos: 0,01

Hierro sérico - 35,2 mmol/l

HbCM - 17 Pg

Eritrosed. - 140 mm/h

Cont. de reticulocitos - 4×10^9

Cont. de plaquetas - 50×10^9 /l

Proteína de Bence Jones - Negativa

Estudios Radiológicos:

Rx de tórax: Condensación en base derecha

Rx de E.E.D.: Normal

Survey seo: artrosis

Medulograma:

Hipercelular.

Sistema megacariopoyético: Ligeramente deprimido

Sistema granulopoyético: Integro

Sistema eritropoyético: Integro con ligera megaloblastosis

Azul de Prusia: Intensamente positivo, sideroblastos anillados

Comentario: Se impone tratamiento con Piridoxina, 100 mg IM diarios, durante dos meses con respuesta favorable y desaparición de la anemia en el tercer caso y sin respuesta en los dos restantes.

DISCUSION

Los mecanismos por los cuales se producen las anemias sideroblásticas son múltiples y no bien conocidos, el trastorno último y común parece residir en una síntesis defectuosa del heme; lo que hace que el hierro se acumule en el interior de las mitocondrias dando lugar a los clásicos sideroblastos en anillo (1), (2), (3), (5), (8).

En el caso de las anemias sideroblásticas adquiridas, que es el de los pacientes que presentamos, el origen del fallo en la síntesis del heme es poco conocido mientras que para las anemias sideroblásticas ligadas al sexo que responden a dosis farmacológicas de Piridoxina, se conoce la existencia de un déficit de la sintetasa del ácido aminolevulónico (ALA - sintetasa), enzima necesaria para la formación del ácido delta-aminolevulónico, primer paso en la síntesis del heme (5), (6), (7), (8).

Se han observado algunas anemias sideroblásticas ligadas al sexo en las que los niveles de protoporfirina eritrocitaria libre son bajos y los de coproporfiringeno, altos; lo que induce a pensar en un fallo del paso coproporfirina - protoporfirina, por deficiencia de la enzima coproporfiringeno oxidasa (2), (9), (10); y pese a haberse considerado, hasta hace poco, que dicho comportamiento solo acontecía en casos de anemias sideroblásticas ligadas al cromosoma X, Y. Takeda, del departamento de medicina interna de la Universidad de Kyoto, en Japón; lo identificó en un paciente con anemia sideroblástica adquirida idiopática, sensible a la Piridoxina, sugiriendo la existencia de un subgrupo de estas entidades (11). En nuestro medio, ni la determinación de protoporfirina eritrocitaria libre, ni la de coproporfiringeno, son exámenes disponibles; por lo que no fueron realizados en nuestros pacientes. El trastorno genético humano de la anemia sideroblástica asociada al cromosoma X, ha sido analizado a nivel molecular y tisular específico, encontrándose un número heterogéneo de mutaciones puntuales en el dominio catalítico de la enzima ALAS2, que parecen ser las causas de dicho trastorno; Produciéndose un cambio de guanina a adenina, en el nucleótido 871 de la secuencia codificadora (exon 701 del gen); lo que trae consigo una sustitución de la glicina por serina, que es la responsable de la disminución marcada de la actividad enzimática de la proteína mutada. La detección precoz del alelo mutante en miembros de una familia afectada puede ser importante para la prevención de la anemia en los componentes masculinos de dicha familia y de la sobrecarga de hierro, tanto en varones afectados como en portadoras femeninas (1), (2), (5), (6), (7), (9).

Son llamativas las alteraciones sanguíneas de estas entidades, a saber: anemia hipocrómica o coexistencia de una doble población eritrocitaria; una hipocrómica con otra normocrómica a lo que se denomina, dimorfismo eritrocitario; (ninguno de nuestros casos presentó dicho dimorfismo). Se constata, además; hipersiderinemia, aumento del índice de saturación de la transferrina, (examen no practicado en nuestros casos) aclaramiento rápido del hierro plasmático, con incorporación deficiente del mismo a los hemates y vida media eritrocitaria acortada. (investigaciones tampoco realizadas a nuestros pacientes) El examen de la muesa muestra a menudo, un incremento marcado de la serie roja y los niveles de reticulocitos son

habitualmente poco elevados (1), (2), (3) (datos estos, con los que nuestra experiencia coincide). Clínicamente no es infrecuente la esplenomegalia, hepatomegalia y pigmentación como, tromboflebitis, dolores abdominales e insuficiencia cardíaca (1), (2), (3); pero en los casos que presentamos, nada de esto se constata.

Se han observado asociaciones de anemias sideroblásticas con otras entidades ligadas al cromosoma X, tales como, tricotiodistrofia (12) y síndrome DIDMOAD (13) (diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera), así como, con artropatías de pequeñas articulaciones y más tarde de grandes articulaciones, reportándose inclusive casos de verdaderas espondilitis anquilosantes (1), (2), (14). La asociación con enfermedades de reordenamiento patológico del DNA mitocondrial, como el síndrome de Pearson, en lactantes (el cual debuta, ocasionalmente, como una anemia sideroblástica), es un hecho bien constatado (15), (16). Algunos casos han sufrido degeneración mielofibrótica maligna (3), (17). Inbal y colaboradores, del centro médico Beilinson, en Petah Tikva, Israel; sugieren la existencia de un nuevo síndrome que comprende un tipo especial de miopatía, acidosis láctica, y anemia sideroblástica (18). En nuestros pacientes no constatamos asociaciones clínicas remarcables.

La evolución de síndromes mielodisplásicos (enfermedades del stem cell, que aparecen en grupos celulares capaces de diferenciación dentro de las líneas granulocíticas y monocíticas y nunca dentro las linfocíticas), es un hecho ampliamente constatado en las anemias sideroblásticas y su ulterior desarrollo hacia las leucosis agudas, es igualmente común (10), (19), (20), (21), (22); este no fue el caso, en nuestra experiencia.

G. Kardos, AJ. Veerman y colaboradores del departamento pediátrico del hospital universitario en Amsterdam, Países Bajos; describieron en enero de 1996 la primera observación de transición de una anemia sideroblástica familiar resistente a la Piridoxina a un síndrome mielodisplásico (anemia refractaria con exceso de blastos) acompañada de aparición de una anomalía cromosómica (el análisis citogenético medular mostró una clona con monosomía del cromosoma 5) y sugieren que la anemia sideroblástica familiar idiopática, pudiera constituir una forma particular de síndrome de insuficiencia medular (23).

La edad encontrada en nuestros pacientes osciló entre 60 y 80 años corroborándose el hecho de que la anemia sideroblástica adquirida idiopática afecta preferentemente a pacientes ancianos, se tolera mal y requiere de transfusiones frecuentes (1), (2), (3).

Los valores de hemoglobina de nuestros pacientes oscilaron entre 620 y 780 gr/l en correspondencia con lo reportado por la bibliografía. Nuestros pacientes presentaron una anemia hipocrómica, hallazgo habitual reportado para estos casos (1), (2), (3). Hay que señalar que uno de nuestros pacientes presentó leucopenia con linfocitosis, dato este no encontrado en nuestra revisión bibliográfica.

Nuestros medulogramas no difieren con lo reportado por los diversos autores consultados.

Nuestros tres casos recibieron el mismo protocolo de tratamiento con Piridoxina y solo uno respondió a dicha terapéutica. Ninguno de nuestros casos presentó criterio de tratamiento con agentes quelantes del hierro como la Desferroxamina; terapéutica esta, habitualmente empleada para tratar la sobrecarga de hierro, y no exenta de complicaciones (24), (25).

El paciente que respondió al tratamiento con Piridoxina, presentó una plaquetopenia, lo cual contrasta con otras informaciones que refieren conteos plaquetarios normales en este tipo de paciente (3) y del mismo modo, los otros dos casos presentados con anemia sideroblástica adquirida idiopática del adulto resistente a la Piridoxina, presentaron cifras plaquetarias normales; en contraposición con la plaquetopenia que se reporta en la bibliografía, como hallazgo habitual para estos casos (22).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Wyngaarden JB; Smith Jr LI H; et al. Cecil Textbook of Medicine; 18 ed, Ed Saunders, Philadelphia USA: Pp 899-900, 1988.

2. Rozman C; y col. *Medicina Interna de Farreras y Rozman*; Vol II, 11na ed, Ed Doyma, Barcelona Espana: Pp 1503, 1988.
3. Wintrobe. *Hematologia Especial Clínica*; 3ra ed: Pp 588-91, 1981
4. Kandola L; Swannell AJ; Hunter A. Acquired sideroblastic anaemia associated with Penicillamine therapy for rheumatoid arthritis(letter). *Ann Rheum Dis*; 54(6): 529-30, 1995 Jun.
5. May BK; Dogra SC; et al. Molecular regulation of heme biosynthesis in higher vertebrates. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*; 51: 1-51, 1995.
6. Ferreira GC. Heme biosynthesis; biochemistry, molecular biology and relationship to disease. *J Bioenerg Biomembr*; 27(2): 14750, 1995 Apr.
7. Bottomley SS; May BK; et al. Molecular defects of 5-aminolevulinic synthase in X-linked sideroblastic anaemia. *J Bioenerg Biomembr*; 27(2): 161-8, 1995 Apr.
8. Noble JS; Taylor GR; et al. Linkage analysis of a large pedigree with hereditary sideroblastic anaemia. *J Med Genet*; 32(5): 38992, 1995 May.
9. Prades E; Chambon C; et al. A new mutation of the LA2 gene in a large family with X-linked sideroblastic anaemia. *Hum Genet*; 95(4): 424-8, 1995 Apr.
10. Cotter PD; May A; et al. Late-onset X-linked sideroblastic anaemia. Missense mutations in the erythroid ALAS2 gene in two pyridoxine responsive patients initially diagnosed with acquired refractory anaemia and ringed sideroblast. *J Clin Invest*; 96(4): 2090-6, 1995 Oct.
11. Takeda Y; Sawada H; et al. Acquired hypochromic and microcytic sideroblastic anaemia responsive to pyridoxine with low value of free erythrocyte protoporphyrin; a possible subgroup of idiopathic acquired sideroblastic anaemia. *Br J Haematol*; 90(1): 207-9, 1995 May.
12. Lynch SA; de Berker D; et al. Trichothiodystrophy with sideroblastic anaemia and developmental delay. *Arch Dis Child*; 73(3):
13. 249-51, 1995 Sep.
14. Soliman AT; Bappal B; et al. Growth hormone deficiency and empty sella in DIDMOAD syndrome; an endocrine study. *Arch Dis Child*; 73(3): 251-3, 1995 Sep.
15. Fitzcharles MA; Kirwan JR; et al. Sideroblastic anaemia with iron overload presenting as an arthropathy. *Ann of Rheum Dis*; 41: 97-9, 1982.
16. Smith OP; Hann IM; et al. Pearson's marrow/pancreas syndrome; haematological features associated with deletion and duplication of mitochondrial DNA. *Br J Haematol*; 90(2): 469-72, 1995 Jan.
17. Rtig A; Bourgeron T; et al. Phenotypic expression of mitochondrial genotypes in cultured skin fibroblasts and in Epstein-Barr virus-transformed lymphocytes in Pearson syndrome. *Muscle Nerve Suppl*; 3: 5159-64, 1995.
18. Gastearena J; Perez E; y col. Anemias sideroblásticas adquiridas con transformación aguda leucomielofibrótica. *Sangre*; 25(3):
19. 387-91, Pamplona 1980.
20. Inbal A; Avissar N; et al. Myopathy, lactic acidosis and sideroblastic anaemia; a new syndrome. *Am J Med Genet*; 55(3): 372-8, 1995 Jan 30.
21. Skaria AM; Chavaz P; Hauser C. Metastatische Aspergilluspannikulitis bei blastischer transformation eines myelodysplastischen syndromes und agranulozytose. *Hautarzt*; 46(8): 579-81, 1995 Aug.
22. Florensa L; Andreu LL; et al. Cytoplasmic abnormalities of erythroblasts as a marker for ringed sideroblasts in myelodysplastic syndromes (letter). *Eur J Haematol*; 54(4): 276-8, 1995 Apr.
23. Fugazza G; Lerza R; et al. Clonality study by fluorescence in situ hybridization of a patient with refractory anaemia with ringed sideroblasts and monosomy 7. *Haematologica*; 80(1): 54-7, 1995 Jan-Feb.
24. Bykhader K; Hussein Z; et al. Acute leukaemia in idiopathic sideroblastic anaemia. *Blood*; 59(3): 652-6, 1982 Mar.
25. Kardos G; Veerman AJ; et al. Familial sideroblastic anaemia with emergence of monosomy-5 and myelodysplastic syndrome. *Med Pediatr Oncol*; 26(1): 54-6, 1996 Jan.
26. Krishnan K; Trobe JD; Adams PT. Myasthenia gravis following iron chelation therapy with intravenous desferrioxamine (letter). *Eur J Haematol*; 55(2): 138-9, 1995 Aug.
27. Paitel JF; Guerci AP; et al. Septicemie Yersinia enterocolitica, surcharge ferrique et defroxxamine. *Rev Med Interne*; 16(9): 705-7, 1995.