

Anemias Sideroblásticas

Sideroblastic anemias

A. Cánovas, R. de la Prieta, J.J. Alonso, C. Ruiz, T. Pereira, C. Aguirre

Servicio y Cátedra de Medicina Interna.
UPV/EHU. Hospital de Cruces. Barakaldo.

RESUMEN

En las anemias sideroblásticas el trastorno común a todas ellas es la alteración de la síntesis del hemo en los precursores eritroides de la médula ósea, con depósito de hierro en las mitocondrias constituyendo los denominados sideroblastos en anillo. Las causas son diversas siendo las más frecuentes las adquiridas como alteración clonal de la eritropoyesis formando parte de los síndromes mielodisplásicos. Las hereditarias son raras y afectan sobre todo a varones con una herencia ligada al cromosoma X. Por último hay algunas reversibles como las asociadas al abuso de alcohol y a la ingesta de algunos fármacos. El tratamiento depende de la causa pero en todas ellas es preciso además de controlar la anemia sintomática, prevenir el daño orgánico por la sobrecarga de hierro.

ABSTRACT

The common feature of all sideroblastic anemias is the alteration of hem synthesis in erytroid precursors of the bone marrow; this gives rise to the deposit of iron inside the mitochondria, leading to the formation of the so called ring sideroblasts. Causes are diverse though acquired anemias are far more frequent, for example myelodysplastic syndromes which present a clonal alteration of erythropoiesis. Seldom we find hereditary anemias, mostly affecting males, following a pattern of X-linked transmission. Finally we should point some reversible ones, such as the associated with alcohol abuse and some drug intake. Treatment depends on the cause but in every case it is required besides controlling symptomatic anemia to foresee organic damage due to iron overcharge.

LABURPENA

Anemia sideroblastiko guztiek trastorno bera dute komunean: hezur-muineko prekursorre eritroideetan gertatzen den hem-aren sintesiaren alterazioa, eraztun formako sideroblastoak eratzen dituen mitokondrietako burdina metaketarekin. Kausak askotarikoak badira ere, ohikoena sindrome mielodiplastikoetako eritropoiesiaren alterazio zional modura hartutakoak dira. Herentziaz hartutakoak oso bakanak dira, eta batik bat X kromosomarekin lotutako herentziaren bat duten gizonezkoen erasaten diete. Azkenik, anemia sideroblastiko itzulgarriak aipatu beharko lirateke, hala nola gehiegizko alkoholaren eta botika jakin batzuen kontsumoarekin lotutakoak. Tratamendua kausaren arabera bada ere, ezinbestekoa da haietan guztietan anemia sintomatikoa kontrolatzea, burdina gainkargaregatik kalte organikoa prebenitzea.

Introducción

Las anemias sideroblásticas (a.s.) son un grupo heterogéneo de entidades caracterizadas por el hallazgo de depósitos de hierro intramitocondrial en los eritroblastos. El acúmulo de hierro suele adoptar una disposición perinuclear formando un anillo parcial o completo alrededor del núcleo constituyendo los llamados "sideroblastos en anillo". El depósito de hierro mitocondrial se debe a una alteración en la síntesis del hemo en las células eritroides de la médula ósea, bien sea por una menor producción de protoporfirina o por la inserción defectuosa del hierro en la misma (1). Los mecanismos que dan origen a las distintas a.s. son diversos, pero en todas ellas la síntesis del hemo es defectuosa. La mayor parte son adquiridas como alteraciones clonales de la eritropoyesis y pueden presentar diversos grados de mielodisplasia. También hay formas heredadas que son raras y ocurren sobre todo en varones con una forma de herencia ligada al cromosoma X. Por último se han descrito a.s. en relación con determinados fármacos, en déficit de cobre, intoxicación por cinc y en el abuso de alcohol, todas ellas reversibles con la retirada del agente correspondiente (1,2).

Patogenia

La alteración de la síntesis del hemo en los precursores eritroides disminuye la producción de hemoglobina y da lugar a unos glóbulos rojos microcíticos e hipocromos que reflejan el trastorno en la utilización del hierro. Las consecuencias de la producción defectuosa del hem son la eritropoyesis ineficaz y la sobrecarga de hierro tisular. En la eritropoyesis ineficaz existe anemia con hiperplasia eritroide en médula ósea con ausencia de respuesta reticulocitaria en sangre periférica. Los precursores eritroides son normales así como la producción de eritropoyetina en respuesta a la hipoxia anémica. La madu-

Correspondencia:
A. Cánovas Fernández
Avda. Gabriel Aresti, 19-1.º C
48004 BILBAO

ración de los precursores eritroides se altera por déficit de producción de la hemoglobina y muchos de ellos al ser defectuosos son destruidos mediante hemólisis intramedular por mecanismos que incluyen la apoptosis. En la eritropoyesis ineficaz hay un incremento en la renovación del hierro plasmático y una reducción en la incorporación del mismo a las células rojas circulantes. También puede encontrarse una discreta hiperbilirrubinamia con incremento en la excreción de urobilinógeno por la hemólisis intramedular (1,2)

La sobrecarga de hierro se produce porque, a pesar de la alteración en la síntesis del hemo, continúa afluyendo hierro hacia las mitocondrias debido a que la tasa del mismo aportada a las células eritroides no está regulada por retroalimentación. El grado de sobrecarga no se correlaciona con la severidad de la anemia y si con el grado de hiperplasia de la médula ósea, la edad y la duración de la enfermedad (3). Es más severo en las formas hereditarias que en las adquiridas y puede acentuarse si coexiste la mutación C282Y en el gen HFE o al menos en un alelo (4). Los patrones de sobrecarga son similares a los de la hemocromatosis genética y puede ocasionar disfunción de órganos irreversible con cardiopatía, cirrosis y déficit endocrino. La absorción intestinal de hierro está incrementada aunque el mecanismo es desconocido. También se observan cifras elevadas de sideremia, saturación de transferrina y ferritina (1).

Clasificación de las anemias sideroblásticas

Las a.s. hereditarias se clasifican en tres grupos claramente diferenciados: hereditarias, adquiridas idiopáticas y reversibles (tabla 1)

TABLA 1
Anemias sideroblásticas. Clasificación

Hereditarias
Herencia ligada al cromosoma X
Esporádica congénita
Asociada a citopatía mitocondrial (Síndrome de Pearson)
Adquirida idiopática
Anemia sideroblástica refractaria pura (serie roja)
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (verdadero s. Mielodisplásico)
Reversible
Alcoholismo
Fármacos: isoniazida, cloramfenicol
Déficit de cobre
Toxicidad por cinc
Hipotermia

ANEMIA SIDEROBLASTICA HEREDITARIA

Anemia sideroblástica con herencia ligada al cromosoma X

En la a.s. con herencia ligada al cromosoma X la alteración en la síntesis del hemo reside en el primer paso de esta vía metabólica (fig1). Se han encontrado mutaciones que afectan al primer enzima, la delta-aminolevulínico sintetasa (ALA sintetasa) eritroide que es necesaria para la síntesis del ácido delta amino levulínico a partir de una molécula de glicina y otra de succinilcoenzima A, reacción en la que interviene el coenzima fosfato de piridoxal (vitamina B6) (1). Hay dos formas de ALA sintetasa, la doméstica o ALA sintetasa 1 que se expresa en todas las células y está codificada por el cromosoma 3 y la ALA sintetasa 2 propia de las células eritroides cuyo gen ha sido localizado en el cromosoma X. Se han descrito unas cuarenta mutaciones diferentes en el enzima ALA sintetasa 2 que causan la enfermedad (5-9). Todas las mutaciones conocidas están localizadas entre los exones 5 y 11, la región que codifica el dominio catalítico (que suele residir en el exon 9) donde se une el fosfato de piridoxal. Se ha observado un incremento de la actividad del enzima mutado tras la administración de suplementos de vitamina B6 con corrección total o parcial de la anemia (5). Hay varias hipótesis que podrían explicar esta respuesta: 1ª La piridoxina estabiliza al enzima mutado durante el plegado del

péptido que tiene lugar después de su síntesis. 2ª La vitamina B6 protege al enzima de la degradación por la proteasa mitocondrial. 3ª El enzima mutado precisa dosis más elevadas de co-factor para su actividad (1). Si las mutaciones son tan importantes que afectan a la estabilidad total de la proteína o a sitios claves de su unión al sustrato la respuesta a piridoxina es improbable. No se han descrito mutaciones del enzima ALA sintetasa 1 porque probablemente sean incompatibles con la vida. En la gran mayoría de los casos se afectan los varones con un patrón de herencia ligado al cromosoma X. Se han descrito algunos casos esporádicos y otros familiares sólo en mujeres y el mecanismo podría ser la inactivación sesgada del cromosoma X (9). La inexistencia de varones afectados en estas familias sugiere que el defecto es letal en los hombres por ser hemizigotos para el cromosoma X.

Anemia sideroblástica hereditaria (X) con ataxia

Es un fenotipo raro que cursa con anemia leve, aumento de protoporfirina libre eritrocitaria y ataxia cerebelosa no progresiva. El defecto no reside en la enzima ALA sintetasa 2 sino en el locus Xq13 (10) y el defecto molecular podría afectar a la proteína transportadora del hierro mitocondrial, la ABC7.

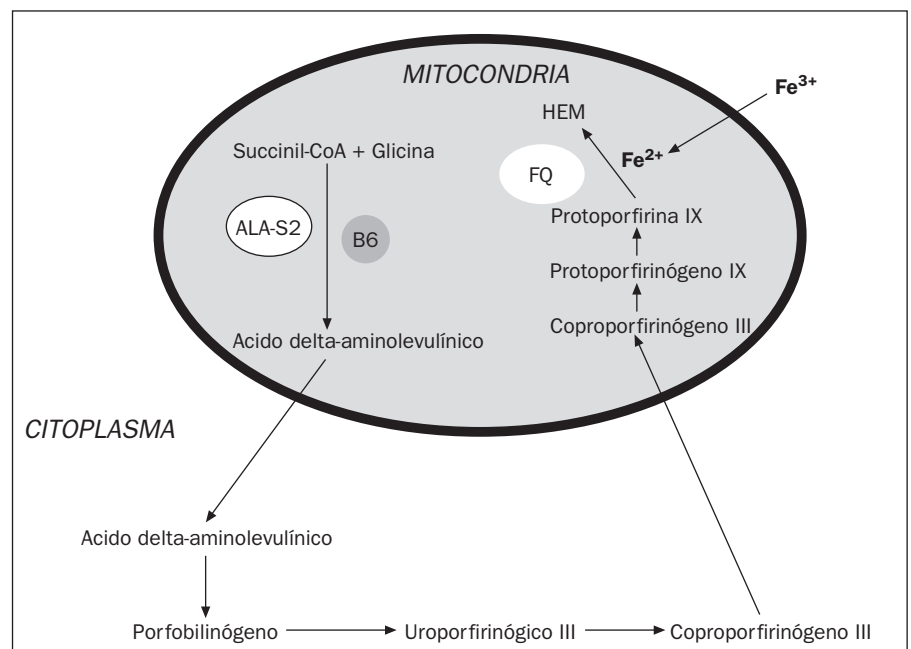


Fig. 1: Representación esquemática de la síntesis del HEM. ALA-S2: delta-aminolevulínico sintetasa eritroide o ALA-Sintetasa 2. B6: vitamina B6. FQ: ferroquelatasa.

Anemias sideroblásticas hereditarias sin defecto molecular identificado

Se trata de algunas familias con patrón de herencia ligado al cromosoma X, otras con forma de presentación esporádica congénita y casos con miembros afectados de los dos sexos lo que sugiere una herencia autosómica (1)

Síndrome de Pearson

Es una enfermedad multisistémica congénita que cursa con anemia severa, sideroblastos en médula ósea y pancitopenia asociada a insuficiencia pancreática y acidosis láctica (1). El defecto reside en el ADN mitocondrial donde se han descrito importantes deleciones que afectan a los enzimas de la cadena respiratoria, implicados en la reducción del hierro y en su transporte a través de las mitocondrias (fig.1)

Manifestaciones clínicas de las anemias sideroblásticas hereditarias

En las a.s. hereditarias, la anemia suele aparecer en la infancia pero a veces no se detecta hasta la edad adulta (11) o se descubre tras controles familiares por el diagnóstico de algún pariente. Aunque la anemia puede permanecer estable durante años, algunos individuos experimentan una progresión inexplicada que puede deberse entre otras causas a un déficit de vitamina B6 por cambios en los hábitos dietéticos o a una alteración del metabolismo de la vitamina con la edad (1). Suelen presentar hepatoesplenomegalia moderada con poca alteración de la función hepática inicialmente. Con el tiempo y debido a la sobrecarga de hierro desarrollan una cirrosis con patrón de depósito similar al que se encuentra en la hemocromatosis hereditaria y cuya severidad no se correlaciona con la intensidad de la anemia (3). También pueden aparecer por la misma causa otras complicaciones como diabetes, insuficiencia cardíaca, arritmias y alteración del crecimiento en los niños.

Diagnóstico de las anemias sideroblásticas hereditarias

En sangre periférica, el nivel de hemoglobina es variable y los leucocitos y plaquetas son normales excepto en presencia de esplenomegalia. Un hallazgo constante es la hipocromía eritrocitaria y la microcitosis y en los más anémicos, las alteraciones en la forma y tamaño con células en diana y side-

rocitos. En mujeres con a.s. ligada al cromosoma X y anemia leve puede observarse una doble población eritrocitaria, de tamaño reducido y normal. Este dimorfismo puede darse también en mujeres portadoras y en la a.s. que responde a piridoxina.

Los niveles de ferritina y la saturación de transferrina están elevados y los niveles de transferrina reducidos. El hierro medular del sistema reticuloendotelial está notablemente incrementado y el grado de sobrecarga férrica se confirma mediante la biopsia hepática. Los niveles de protoporfirina eritrocitaria libre (PEL) están disminuidos en la a.s. con herencia ligada al cromosoma X por la reducción de su producción debido al déficit de la actividad enzimática ALA sintetasa 2. En la variante con ataxia y en otras a.s. con anomalía en la fase de acoplamiento del hierro a la protoporfirina, la PEL está incrementada. La médula ósea muestra hiperplasia eritroide con el citoplasma pobremente hemoglobinizado en los precursores. El hallazgo más característico lo constituyen los sideroblastos en anillo que son evidentes en los estadios tardíos, en la fase de no división. La concentración de hierro en los macrófagos está incrementada por la eritropoyesis ineficaz y puede haber cambios megaloblásticos si existe déficit de folato.

Los estudios genéticos han descrito mutaciones en la isoforma eritrocitaria del enzima ALA sintetasa 2 en a.s. con herencia ligada al cromosoma X (9). En caso de sospecha de este tipo de anemia, se debe hacer estudios familiares.

Tratamiento

La finalidad del tratamiento es el control de los síntomas de anemia y la prevención del daño orgánico por la sobrecarga de hierro. En las formas hereditarias no se ha observado la evolución a leucemia como sucede en algunos casos de a.s. adquirida. La curación no es posible aunque se ha comunicado algún caso en que se ha realizado trasplante alogénico con éxito (12)

En más de 2/3 de los casos de a.s. con herencia ligada a cromosoma X hay respuesta al tratamiento de piridoxina y las cifras de hemoglobina se normalizan en la mitad de los que responden (2). La dosis que se emplean (50-200mg al día) sobrepasan ampliamente los requerimientos diarios. Si se produce respuesta, se debe continuar con dosis de mantenimiento indefinidamente. Los que no responden a la vitamina B6 y presentan anemia severa deben ser transfundidos periódicamente así como los niños, en los que las transfusiones son necesarias para conseguir un desarrollo normal.

Si existe sobrecarga de hierro documentada por biopsia hepática y la ferritina sérica es >500 mcg/L se debe establecer un programa de depleción de hierro. Se realizarán flebotomías periódicas si la hemoglobina es superior a 9 g/dl y no existen contraindicaciones (3). En los anémicos y en los que precisan transfusiones se utilizará la quelación del hierro con desferroxamina que se administra por vía subcutánea a dosis de 40 mg/kg de peso y día en infusión de 12-24 h durante 5-7 días a la semana (13). La finalidad de la quelación es mantener las cifras de ferritina sérica por debajo de 500 mcg/L. La toxicidad de la desferroxamina sobre la audición y la aparición de cataratas es poco frecuente a las dosis utilizadas pero se requieren revisiones periódicas de audiometría y exámenes oftalmológicos durante su administración.

En casos de anemia severa con esplenomegalia significativa se ha intentado la esplenectomía con el fin de evitar el secuestro de los eritrocitos por el bazo pero la intervención se ha seguido de tromboembolismos fatales. Estas complicaciones no se han podido evitar con el control de la cifra de plaquetas ni con tratamiento anticoagulante por lo que la esplenectomía en la a.s. hereditaria se considera contraindicada (1,2)

ANEMIA SIDEROBLASTICA ADQUIRIDA IDIOPATICA

Es la a.s. más prevalente y se origina por la expansión clonal de un precursor hemopoyético alterado genéticamente. Ha sido incluida en la clasificación de los síndromes mielodisplásicos de la FAB (grupo franco-anglo-americano) como anemia refractaria con sideroblastos en anillo (1). En la a.s. adquirida existe un trastorno en la síntesis del hem con excesivo acumulo de hierro a nivel mitocondrial pero el mecanismo por el que se produce no está totalmente aclarado. No se han detectado defectos enzimáticos y los niveles de protoporfirina IX están incrementados pero existe un alteración en la inserción del hierro en el anillo de la porfirina. Estudios recientes (14) sugieren que el defecto reside en el ADN mitocondrial, en el complejo citocromo-oxidasa de la cadena respiratoria; mutaciones a este nivel podrían alterar el metabolismo del hierro impidiendo la reducción de férrico a ferroso (fig. 1). No obstante, para que se establezca una enfermedad clonal, se precisa una mutación adicional en el ADN del núcleo. La mutación mitocondrial podría precipitar la disfunción clonal y la aparición de la a.s. adquirida mediante mecanismos

como el aumento de apoptosis o la inestabilidad genética (15)

Se descubren cambios cromosómicos clonales hasta en un 60% y los más característicos son la monosomía 7, la trisomía 8, el 5q- y varias traslocaciones balanceadas. El desarrollo de cambios cromosómicos visibles probablemente es un hecho tardío en este tipo de anemia y puede ser precedido por la expansión de un clon de célula madre pluripotente genéticamente inestable (2)

Manifestaciones clínicas

Afecta a pacientes de edad media o avanzada aunque también puede darse en jóvenes. La anemia se desarrolla de forma insidiosa y a veces se descubre en análisis de rutina. En personas mayores puede ser sintomática si existe patología cardiovascular y en la exploración inicial además de palidez se aprecia hepatomegalia hasta en un tercio de los casos. Con el tiempo se desarrolla sobrecarga de hierro y puede haber datos de descompensación hepática, insuficiencia cardíaca y arritmias (1,2) Se han propuesto dos tipos de a.s. adquirida idiopática con diferente pronóstico basado en hallazgos citomorfológicos: una anemia sideroblástica pura, con displasia limitada a la línea celular eritroide y otra con rasgos de verdadero s. mielodisplásico y afectación de las series granulocítica y plaquetar (16). En un estudio de 232 pacientes la supervivencia a los 3 años fue de 77% y el riesgo de desarrollar leucemia nulo en la primera forma. En la segunda la supervivencia a los tres años era de 56% y un 5% presentó leucemia aguada en su evolución (17).

Hallazgos de laboratorio

En sangre periférica la anemia es normocítica o macrocítica con una proporción variable de células hipocromas y en ocasiones siderocitos visibles con cuerpos de Pappenheimer.

La cifra de leucocitos y plaquetas suele ser normal salvo que se haya desarrollado un síndrome mielodisplásico. Los niveles de hierro en sangre así como los de ferritina están elevados y la saturación de transferrina es superior a lo normal como corresponde a la sobrecarga de hierro.

En médula ósea existe hiperplasia eritroide con leves cambios megaloblásticos y el hierro macrofágico medular está incrementado. Se observan sideroblastos en anillo en todos los estadios de maduración y si superan el 15% se confirma el diagnóstico de a.s. adquirida idiopática. Si los cambios afectan sólo a la serie roja se tratará de a.s. refractaria y si están altera-

das las series plaquetar y leucocitaria estaremos ante un verdadero síndrome mielodisplásico. En ambos casos el % de blastos debe ser <5%(1,2)

Diagnóstico diferencial

En mujeres se debe diferenciar de la a.s. con herencia ligada al cromosoma X realizando estudios genéticos y familiares para descartar las formas hereditaria que a veces se presentan en la edad adulta.

También se observan sideroblastos en anillo en la anemia refractaria con exceso de blastos pero en este caso la cifra de las células atípicas es superior al 5%

Pronóstico

La a.s. adquirida idiopática presenta el pronóstico más favorable entre todos los síndromes mielodisplásicos con una supervivencia media superior a 42 m. No obstante el pronóstico en cada caso dependerá entre otros factores del grado de anemia, de los requerimientos transfusionales y de la existencia o no de citopenias y/o de alteraciones citogenéticas

Tratamiento

El tratamiento de soporte son las transfusiones en la anemia sintomática pero se deben restringir al máximo por la sobrecarga de hierro que suponen. La aparición de complicaciones por esta causa se puede retrasar o prevenir con la utilización de quelantes del hierro como la desferroxiamina (13). No es probable una respuesta a la vitamina B6 aunque hay autores que recomiendan una prueba terapéutica con piridoxina a dosis de 100-200 mg al día durante tres meses (2). La eritropoyetina recombinante se ha ensayado con respuestas en menos del 20% aunque éstas podrían ser mayores con una selección cuidadosa de los pacientes y siempre que el nivel de eritropoyetina endógena no esté incrementado respecto del grado de anemia (18). En el síndrome mielodisplásico desarrollado se han intentado tratamientos de diferenciación con interferón, ácido retinoico, vitamina D3 y citostáticos como la amifostina (19) y 5-azacytina (20) con respuestas escasas y poco duraderas.

ANEMIAS SIDEROBLASTICAS REVERSIBLES

La síntesis del grupo hemo en los precursores eritroides puede verse afectada por

diversos factores como el alcohol y algunos fármacos que ocasionan una anemia sideroblástica habitualmente reversible si se elimina el agente causal. En estos casos la sobrecarga de hierro es inusual (1).

Alcohol

La a.s. es sólo una de las múltiples causas de anemia en el alcoholismo en la que intervienen también la malnutrición, el déficit de folato, las pérdidas digestivas, la hemólisis y el esplenismo (21). La alteración en la síntesis del grupo hemo se debe a la disminución de la actividad de diversas enzimas como son 5-aminolevulinato deshidratasa, uroporfobilinógeno decarboxilasa, coproporfobilinógeno oxidasa y ferroquelatasa. El consumo de alcohol por otra parte disminuye la concentración de fosfato de piridoxal, co-factor de ALA sintasa 2, lo que contribuye al trastorno en la síntesis del hem (2). En sangre periférica se aprecia un patrón dimórfico con algunos siderocitos y en médula ósea, sideroblastos en anillo y aumento de hierro en los macrófagos. La retirada del alcohol se sigue de la desaparición de los sideroblastos en unas dos semanas. Si hay malnutrición se requiere aporte de folato y a veces de vitamina B12.

Fármacos

Isoniacida

La administración de isoniacida (INH) se asocia ocasionalmente con anemia sideroblástica después de un tiempo que oscila entre uno y 10 meses. Ocurre en acetiladores lentos en los que la INH reacciona con el fosfato de piridoxal para formar una hidrazona que a través de la inhibición de la piridoxal fosfoquinasa priva a la ALA sintasa 2 de su coenzima. La INH también puede inhibir al enzima ALA sintasa 2 directamente. La anemia ocasionada puede ser severa con hematocrito entre 20 y 26%, doble población en sangre periférica y sideroblastos en anillo en médula ósea. Se corrige en poco tiempo con la retirada del fármaco o asociando al tratamiento vitamina B6 a dosis de unos 200 mg al día (22).

Cloramfenicol

El cloramfenicol ocasiona una supresión reversible de la eritropoyesis después de varios días de tratamiento, con vacuolización de los precursores hemopoyéticos y aparición de sideroblastos en anillo en

médula ósea. Este efecto es predecible y distinto de la anemia aplásica descrita en 1 de cada 20.000 pacientes tratados y de mecanismo idiosincrásico.

En la a.s. por cloramfenicol se produce una inhibición de la síntesis de las proteínas de la membrana mitocondrial (citocromos a+a3 b) y los cambios son reversibles con la retirada del fármaco (1,2).

Déficit de cobre

El déficit de cobre es poco frecuente por los bajos requerimientos diarios de este metal pero puede darse en algunas circunstancias como después de gastrectomía, tras nutrición parenteral o enteral prolongada sin aporte de oligoelementos y en casos de malabsorción (23,24). El metabolismo del hierro se altera por dos mecanismos: disminución de la absorción intestinal y de su movilización desde el sistema reticuloendotelial hasta la transferrina y trastorno de la reducción de hierro férrico a ferroso por disminución de la actividad del enzima citocromo oxidasa que contiene cobre. La anemia por déficit de cobre es microcítica y puede llegar a ser muy intensa. La médula ósea es hipoplásica con vacuolización de precursores. También se afecta la serie granulocítica y los niveles de cobre sérico y de ceruloplasmina están disminuidos. El tratamiento consiste en aporte de cobre oral o parenteral con lo que las alteraciones hematológicas se corrigen en unas semanas.

Toxicidad por cinc

La ingestión excesiva de cinc induce un incremento en la proteína intestinal metalotioneína que se une al cobre, impide su absorción y favorece su eliminación. A través de este mecanismo se inducen cambios en sangre periférica y médula ósea similares a los que causa el déficit de cobre (25,26)

Hipotermia

Se ha descrito a.s. en tres pacientes durante hipotermia transitoria (27). Se supone que la causa es la sensibilidad de varias funciones mitocondriales a las bajas temperaturas.

Consideraciones finales

Las a.s. se caracterizan por la alteración en la síntesis del hemo, de mecanismo

distinto en cada una de ellas, que condiciona una anemia con frecuencia microcítica e hipocromía con sobrecarga férrica simultánea. Ante la sospecha de una a.s. el diagnóstico diferencial deberá hacerse con otras anemias que pueden cursar con microcitosis e hipocromía como las ferropénicas, el rasgo talasémico y ocasionalmente la anemia de los procesos crónicos. La confirmación se obtendrá con el examen de la médula ósea en el que encontraremos un porcentaje elevado de sideroblastos en anillo con el típico depósito de hierro mitocondrial. Las a.s. hereditarias son muy poco frecuentes y su diagnóstico requiere estudios genéticos pero es importante su filiación ya que pueden tener respuesta al tratamiento con vitamina B6. Las adquiridas idiopáticas se dan en pacientes mayores y suelen formar parte de un síndrome mielodisplásico, con frecuencia asociadas a trastornos de las series leucocitaria y plaquetar. Por último no hay que olvidar las a.s. reversibles, asociadas al etilismo, la ingesta de algunos fármacos o a otras causas como el déficit de cobre o la toxicidad por cinc ya que en estos casos la retirada del agente causal suele resolver la anemia.

Referencias bibliográficas

1. Bottomley SS. Sideroblastic anemias. In: Wintrobe's Clinical Hematology, 10th Ed., Lee GR, Foerster J, Lukens, J et al (Eds), Williams and Wilkins, Baltimore 1999.p.1022-1045
2. Willey JS and Moore MR. Heme biosynthesis and its disorders. In Hematology: Basic Principles and Practice, 3th Ed., Hoffman R, Benz EJ, Shattil, SJ et al (Eds) Churchill Livingstone, New York 2000.p.428-445.
3. Bottomley SS. The spectrum and role of iron overload in sideroblastic anemia. Ann NY Acad Sci 1998; 526:331-337
4. Yaouanq J, Brosbois B, Jovanolle AM, Goasquen J, Leblay R. Hemochromatosis CYS282Tyr mutation in pyridoxine-responsive sideroblastic anemia. Lancet 1997; 349:1475-6.
5. Cotter PD, May A, Li L et al. Four new mutations in the erythroid-specific 5-aminolevulinic synthase (ALAS2) gene causing X-linked sideroblastic anemia: increased pyridoxine responsiveness after removal of iron overload by phlebotomy and coinheritance of hereditary hemochromatosis. Blood, 1999;1757-69.
6. Edgard AJ and Wickramasinghe SN. Hereditary sideroblastic anemia due to a mutation in exon 9 of the erythroid 5-aminolevulinic synthase gene. Br J Haematol 1998; 100:389-392
7. Edgar AJ, idyatilake HMS, Wickramasinghe Sn. X-linked sideroblastic anemia due to a mutation in the erythroid 5-aminolevulinic synthase gene leading to an arginine 170 to leucine substitution. Eur J Haematol 1998; 61:55-58.
8. Cox TC, Bottomley SS, Wiley JS et al. X-linked pyridoxine-responsive sideroblastic anemia due to a thr 388-to-serine substitution in eryth-

- roid 5-aminolevulinic synthase. N Eng J Med 1994; 330:675-679.
9. Bottomley SS, Wise PD, Wasson EG et al. The spectrum of molecular defects in the erythroid 5-aminolevulinic synthase gene in hereditary sideroblastic anemia. Blood; 92 (suppl1):699a.
10. Raskind WH, Wijsman E, Pagon RA et al. X-linked sideroblastic anemia and ataxia: linkage to phosphoglycerate kinase at xq13. Am J Hum Genet 1991; 48: 335-341.
11. Cotter PD, May A, Fitzsimons EJ et al. Late-onset X-linked Sideroblastic Anemia. J.C.I. Invest. 1995; 96:2090-209
12. González, MI, Caballero D, Vázquez L et al. Allogeneic peripheral stem cell transplantation in a case of hereditary sideroblastic anemia. Br J Haematol 2000; 109:658-660.
13. Olivieri, NF, Brittenham, GM. Iron chelation therapy and the treatment of thalassemia. Blood, 1997; 89:739-761
14. Gattermann N, Retzlaff S, Wang, YL et al. Heteroplasmic point mutations of mitochondrial sideroblastic anemia. Blood 1997; 90: 4961-4969.
15. Gatterman N, Acul C and Scheneider W. Two types of acquired idiopathic sideroblastic anemia (AISA). Br J Haematol 1990;74:141-51.
16. Gattermann N, Acul C and Scheneider W. Two types of acquired idiopathic sideroblastic anemia (AISA). Br J Haematol 1990; 74: 45-52.
17. Germing U, Gattermann N, Aivado B, Aivado M, Hildebrandt B and Aul C. Two types of acquired idiopathic sideroblastic anemia (AISA): a time-tested distinction. Br J Haematol 2000;108:724-28.
18. Hellstrom-Lindberg, E, Negrin R, Stein R et al. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. Br J Haematol1995; 89:67-71.
19. List AF, Brasfield F, Heaton R et al. Stimulation of hematopoiesis by amifostine in patients with myelodysplastic syndrome. Blood 1997; 90:3364-3369.
20. Silverman LR, Demakos EP, Peterson B et al. A randomized controlled trial of subcutaneous azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the Cancer and Leukemia group B (CALGB). Proc ASCO 1998; 17:14a
21. Savage D, Lindenbaum J. Anemia in alcoholics. Medicine 1986; 65:322-38
22. Demiroglu H, Dunder S. Vit.B6 responsive sideroblastic anemia in a patient with tuberculosis. Br J Clin Pract. 1997; 51:51-52.
23. Hayton BA, Broome HE, Libenbraum RC. Copper deficiency-induced anemia and neutropenia secondary to intestinal malabsorption. Am J Hematol 1995; 48: 185-189
24. Tamura H, Hirose S, Watanebe O, et al. Anemia and neutropenia due to copper deficiency in enteral nutrition. J Parent Enter Nutr 1994; 18: 185-189
25. Fiske DN, Mc Coy HE, Kitchens CS. Zinc induced sideroblastic anemia: report of a case, review of the literature and description of the hematological syndrome. Am J Hematol 1994 Jun; 46(2): 147-150
26. Ramandurai J, Shapiro C, Korloff M, Telfer M. A J Haematol 1993; feb 42(2):227-228
27. O'Brien H, Amess JAL, Mollin DL. Recurrent thrombocytopenia, erythroid hypoplasia and sideroblastic anemia associated with hypothermia. Br J Haematol 1982; 51: 451-456.