

ANEMIA SIDEROBLÁSTICA

LIVIA DE FREITAS MELLO

**ACADEMIA DE CIENCIA E TECNOLOGIA
SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-SP
2010**

Resumo

Forma rara de anemia, decorrente de anomalia provocada por incapacidade da Medula óssea em produzir adequadamente células da linha eritrocitária, apesar da disponibilidade normal ou aumento de ferro, a produção de hemoglobina é deficiente, observando-se na circulação a presença de sideroblastos, que são eritrócitos com grande saturação de ferro. Pode ser congênita ou adquirida sem causa conhecida ou sintomática, de uma doença inflamatória crônica ou de uma intoxicação. Caracteriza-se por apresentar no esfregaço de sangue periférico, tanto eritrócitos microcíticos quanto macrocíticos. Para confirmar o diagnóstico realizar um aspirado de Medula óssea (mielograma). Os exames testados são ferro sérico, capacidade do ferro total, ferritina sérica.

Palavra chave: anéis sideroblastos, hipocromia, eritropoese ineficaz.

INTRODUÇÃO

Anemia microcítica e hipocrômica são decorrentes de uma ausência de ferro, alterações no metabolismo do ferro, anemia sideroblástica e síntese desequilibrada entre as cadeias de globinas alfa e beta que causam as talassemias. Caracterizam-se pela presença de células hipocrômicas no sangue periférico com uma hemoglobina celular média menor de 27 pg e as mesmas são normalmente hipocrômicas com um volume corpuscular médio menor de 80 fl.

A anemia sideroblástica constitui um grupo heterogêneo de doenças que podem ser hereditárias ou adquiridas e são caracterizadas por anemia, presença de sideroblastos e aumento do estoque de ferro na medula óssea. maior parte dos pacientes com anemia sideroblástica tem diminuição da atividade da enzima ácido delta-aminolevulínico sintetase (ALA-S). É uma enzima mitocondrial que atua no início da formação do grupo heme, onde a diminuição do nível de ALA-S prejudica a reação e, conseqüentemente a formação de grupos heme se torna deficiente. Devido a este fato, a não utilização de ferro que seria inserido no grupo heme. O ferro não utilizado pelo grupo heme se precipita no citoplasma dos eritrócitos e se torna visível, onde denomina-se de sideroblastos para essas células.

Objetivo

Analisar a incapacidade da Medula óssea em produzir células normais ou com aumento de ferro.

Anemia sideroblástica

Caracteriza-se pela presença de anéis sideroblastos na medula óssea. O ferro é depositado nas mitocôndrias dos eritroblastos. O distúrbio pode ser classificado em congênito e adquirido, sendo que este ainda pode ser subdividido em primário e secundário, incluindo alguns tipos associados com outros distúrbios da medula óssea. Nos tipos secundários, o número de anéis sideroblastos normalmente é inferior a 15% e a anemia resulta de outras causas.

No tipo congênito normalmente ocorre em indivíduos do sexo masculino e apresenta-se geralmente na terceira década da vida, indicando um padrão de herança ligada ao sexo, mas algumas vezes, embora raramente, pode ser encontrado em mulheres. A anemia sideroblástica do tipo congênito inclui um grupo com mutações em um gene no cromossomo X que codifica enzimas específicas, ALA-S. As mutações identificadas são do tipo missense, atingindo os exons 5, 7, 8 e 9. A resposta à piridoxina correlaciona-se com mutações no exons 9, cuja região codifica o sítio de ligação da piridoxal-5-fosfato. O exons 5 também pode codificar sequências envolvidas na ligação da piridoxal-5-fosfato.

Alguns dos tipos congênitos atualmente são considerados como resultantes de uma falha no DNA mitocondrial, incluindo aquela da síndrome de Pearson, que provoca um defeito em uma ou mais enzimas da cadeia respiratória pela geração de ATP e codificada pelo DNA mitocondrial.

A síndrome de Pearson consiste de neutropenia, trombocitopenia, anemia sideroblástica, disfunção do pâncreas exócrino e disfunção hepática.

- * Causa pouco comum de anemia hipocrômica;
- * Produção alterada do componente HEME da Hb;
- * Defeito na produção de Protoporfirina → desequilíbrio entre suprimento de ferro e incorporação no HEME → sobrecarga de ferro nas mitocôndrias
- * Eritropoese ineficaz → acúmulo de ferro na MO e anemia hipocrômica concomitante;
- * Hiperferremia;
- * Saturação quase total da transferrina
- * Eritrócitos são denominados “Sideroblastosem anel”;
- * Distribuição das mitocôndrias em região perinuclear das células em desenvolvimento

Diagnóstico

Exame da MO.

Hiperplasia eritróide, depósito de ferro aumentado, visualização dos sideroblastosem anel (corados com Azul da Prússia).

Patogênese e Fisiopatologia

A patogênese das anemias sideroblásticas (independente da causa) tem como base um distúrbio da síntese do heme, desde que não seja a carência de ferro. O heme é formado pela incorporação do ferro (no seu estado de íon ferroso) à protoporfirina IX. Todo esse processo, desde a síntese de protoporfirina até a incorporação do ferro, ocorre no interior dos eritroblastos. Deficiências enzimáticas ou defeitos mitocondriais podem prejudicar a síntese do heme. Duas conseqüências surgem, neste momento: -prejuízo á síntese de hemoglobina, levando á hipocromia e anemia, acúmulo de ferro na mitocôndria. Fisiologicamente falando, o heme inibe a captação de ferro pelo eritroblasto (um tipo de feedback negativo) – como pouco heme é formado, o ferro continua se acumulando cada vez mais na célula, culminando com a formação dos sideroblastos em anel. O ferro mitocondrial acumulado é potencialmente lesivo ao eritroblasto, eventualmente levando á sua destruição na própria medula – um mecanismo chamado eritropoiese ineficaz. Isso explica o encontro de uma leve hiperplasia eritróide na medula óssea, sem elevação da contagem de reticulócitos periférica. A anemia megaloblástica e as talassemias são outros exemplos de anemia relacionada á eritropoiese ineficaz.

A redução da síntese do heme, em conjunto com a eritropoiese ineficaz, estimula (por mecanismos desconhecidos) a absorção intestinal de ferro. Após vários anos, o paciente evolui com um estado de sobrecarga de ferro – chamado de hemossiderose ou hemocromatose. Para diferenciar da hemocromatose primária e da secundária a múltiplas transfusões, este tipo de sobrecarga corporal de ferro é denominada Hemocromatose Eritropoiética. É o mesmo fenômeno que ocorre nas talassemias...Por isso, grande parte da morbidade das anemias sideroblásticas (especialmente as hereditárias) é a sobrecarga de ferro nos órgãos e tecidos, manifestando-se como hepatoesplenomegalia , lesão hepática e cardíaca.

No tipo hereditário (ligado ao cromossomo X), há uma mutação na primeira enzima da síntese porfirínica - a ALA sintase. Essa enzima catalisa reação limitante do processo: a síntese ALA (ácido do aminolevulínico), a partir da glicina e do succinil Côa. Essa enzima tem como principal cofator a vitamina B6 (sob a forma de piridoxal 5-fosfato). O mutante ALA sintase só “funciona” quando altas doses (suprafisiológicas) de vitamina B6 são oferecidas ao paciente.

No tipo adquirido idiopático, não se conhece bem onde está o distúrbio na síntese do heme. Contudo há fortes indícios que mutações no DNA mitocondrial prejudicam a

ação de uma enzima que converte o íon férrico em íon ferroso. O íon férrico não consegue ser incorporado á protoporfirina IX. Tais mutações podem determinar outras conseqüências nas células hematopoiéticas da medula, provocando uma síndrome mielodisplásica, que pode fazer parte do contexto das anemias adquiridas.

No tipo adquirido reversível, determinadas drogas ou distúrbios de oligoelementos podem atingir diretamente a síntese do heme. O etanol é o principal exemplo. Essa substância pode: (1) interferir na interação entre a piridoxina (vitamina B6) e a ALA sintase, (2) inibir diversas enzimas da síntese protoporfirínica e (3) promover disfunção mitocondrial. Outras drogas implicadas são: isoniazida, pirazinamida e cloranfenicol. A deficiência do cobre provoca a anemia sideroblástica, provavelmente pelo fato da enzima mitocondrial que converte íon férrico em íon ferroso (citocromo oxidase) conter cobre em sua composição. As principais causas de deficiência de cobre na prática médica são nutrição parenteral total, gastrectomia e reposição desnecessária de sais de zinco. O excesso de zinco induz a formação de uma proteína intestinal (metalotioneína) capaz de quelar tudo o cobre da dieta.

Quadro Clínico e Diagnóstico

As hemácias circulantes, provenientes dos sideroblastos em anel da medula óssea, caracterizam-se por microcitose e hipocromia, o que reflete a produção inadequada de hemoglobina (existe pouco Heme). Entretanto o que frequentemente observamos na prática são duas populações de eritrócitos: uma hipocrômica e microcítica e outra normocítica e, eventualmente, macrocítica. A isso, denominamos Dimorfismo Eritrocitário. Esse dimorfismo pode ser indentificado por um RDW aumentado, pela curva de anisocitose “bífida” ou na própria hematoscopia do sangue periférico.

A anemia sideroblástica se caracteriza por apresentar, no esfregaço de sangue periférico, tanto hemácias microcíticas quanto macrocíticas – o que ocorre é que, na forma herdada da doença, predominam os micrócitos (típica redução do VGM), enquanto que, na forma adquirida, geralmente predominam os macrócitos (aumento do VGM). Os macrócitos são decorrentes da eritropoiese acelerada dos eritoblastos não afetados pela doença, por estímulo da eritropoietina.

Um outro aspecto importante é a cinética do ferro. Como há um estímulo à absorção intestinal do ferro, ele se acumula no organismo (hemacromatose eritropoiética).

Como consequência, teremos ferro sérico alto (menor 150 µg/dL), ferritina sérica normal alta ou alta (maior 100-200 ng/ml), TIBC normal e saturação de transferrina alta (30-80%).

Deve suspeitar de anemia sideroblástica sempre quando houver a coexistência paradoxal de hipocromia com ferro sérico alto, saturação de transferrina elevada e ferritina elevada. As talassemias (major e intermedia) também podem determinar esse padrão. Uma eletroforese de hemoglobina pode excluir esta última entidade.

Em alguns pacientes com AS, as hemácias circulantes podem reter as mitocôndrias sideróticas por um breve período. Nesses casos, um esfregaço de sangue periférico identifica precipitados de ferro chamados de corpúsculos de Pappenheimer.

Para confirmação do diagnóstico proceder um aspirado de medula óssea (mielograma), pelo encontro de mais de 15% de eritroblastos do tipo Sideroblastos em Anel. Esse achado é sempre confirmatório

1 – Anemia Sideroblástica Hereditária

Apesar de ser menos comuns do que as formas adquiridas, a anemia sideroblástica assume uma grande importância clínica, pela sua potencial reversibilidade com o tratamento, na forma hereditária (altas doses de piridoxina) e adquirida reversível, e pela sua semelhança laboratorial com a anemia ferropriva.

A reposição de sulfato ferroso para um paciente com anemia sideroblástica, além de não corrigir a anemia, pode acelerar o processo de hemocromatose culminando, em doença grave, com risco de óbito por arritmia ou disfunção miocárdica.

Esta anemia é mais comum em homens (herança ligado ao X). tal como hemofilia e daltonismo. O grau de anemia é variável, podendo ser leve, moderada ou grave (Hb menor 7 g/dL). Os casos leves a moderados podem ser descobertos somente na idade adulta, já quando existe hemossiderose, representada por hepatoesplenomegalia ao exame físico. A anemia é microcítica (o VCM podendo chegar na faixa entre 50-60 fL) e hipocrômica, com intensa anisocitose (aumento de RDW) e poiquilocitose. Os casos mais graves podem evoluir com as lesões orgânicas da hemossiderose (cardiomiopatia, cirrose hepática, hiperpigmentação, diabetes mellitus secundário). Mulheres heterozigotas podem apresentar uma leve anemia ou apenas uma curva de anisocitose “bífida” no hemograma.

Nem toda anemia sideroblástica é de herança ligada ao X. existem casos de comprovada herança autossômica dominante e recessiva. Existe um tipo relacionado á porfiria eritropoiética, pela deficiência da enzima ferroquelatase. Nessa doença, pode haver tanto a

anemia sideroblástica (pela redução da síntese do heme) quanto lesões cutâneas de porfíria (fotossensibilidade), pelo acúmulo de protoporfirina. Uma forma muito rara de AS é a síndrome de Pearson, resultante de um distúrbio mitocondrial congênito. Trata-se de uma síndrome bastante grave que cursa com anemia severa na infância relacionada à insuficiência exócrina do pâncreas. Na maioria dos casos, as crianças não sobrevivem além dos 2 a 3 anos de idade.

2 – Anemia Sideroblástica Adquirida Idiopática

Há grandes indícios de que a anemia sideroblástica adquirida idiopática seja uma desordem mielodisplásica. Após uma mutação de um clone progenitor hematopoiético ou eritróide, este ganha uma vantagem proliferativa sobre as células da hematopoiese normal. Portanto, um grupo de células derivadas de um mesmo clone começa a se sobressair na medula óssea. O que caracteriza uma síndrome mielodisplásica é o fato deste clone ser ‘defeituoso’ – neste caso com um distúrbio na síntese do heme.

Estes pacientes são geralmente adultos de meia-idade ou idosos (raramente jovens e crianças), sem preferência de sexo. A anemia é leve a moderada, lentamente progressiva até um grau de estabilidade. Também existe hemacromatose eritropoiética, justificando o achado de hepatoesplenomegalia em 1/3 a 1/2 dos casos.

O hemograma mostra anemia normocítica ou levemente macrocítica. Pode ser normocrômica ou hipocrômica. A macrocitose vem do predomínio dos macrócitos no sangue periférico, dentro de uma população eritrocitária dimórfica. Os micrócitos são derivados dos sideroblastos em anel, enquanto os macrócitos são provenientes de progenitores normais, que possuem um tempo de maturação reduzido num ambiente de hiperplasia eritróide medular (níveis aumentados de eritropoietina).

Podemos dividir os pacientes com AS adquirida idiopática em dois subgrupos:

(1) Anemia Sideroblástica Pura nas quais as demais alterações displásicas medulares são inexistentes.

(2) Forma Verdadeiramente Mielodisplásica também chamada de anemia refratária com sideroblastos em anel, nas quais a displasia medular é encontrada em sua forma típica.

Na primeira, a sobrevida média é semelhante à da população hígida e a chance de transformação leucêmica é praticamente nula. Na segunda, a sobrevida média está reduzida e há risco para transformação leucêmica (em torno de 5%).

3 – Anemia Sideroblástica Adquirida Reversível

Alcoolismo: a anemia associada ao alcoolismo geralmente tem inúmeras causas. A mitocôndria “carregada” de ferro assume localização perinuclear nessas células vermelhas jovens, que recebem por isso o nome de Sideroblastos em Anel.

Presença de sideroblastos em anel geralmente não se constitui em causa isolada, entretanto pode ocorrer em 25-30% dos alcoólatras, sobretudo na presença de desnutrição. Anemia é geralmente macrocítica. É importante termos em mente que a lesão medular ainda persiste por 7-10 dias após a interrupção do uso do álcool.

Outras causas: A incidência de AS associada ao uso de isoniazida e, eventualmente, de pirazinamida é fato extremamente raro. A INH age no metabolismo da piridoxina, além de inibir diretamente a atividade da ALA sintase. A evidência laboratorial da anemia pode ocorrer a partir do 1º mês de uso até o 10º mês. A anemia geralmente é microcítica ou hipocrômica. O cloranfenicol, mesmo em concentrações terapêuticas, pode inibir diretamente a eritropoiese e leva ao surgimento de sideroblastos em anel na medula óssea. Este último efeito se deve à sua ação inibitória sobre a ALA sintetase. A anemia induzida pela deficiência de cobre (ou intoxicação pelo zinco) costuma ser grave. É caracteristicamente microcítica e hipocrômica.

Tratamento

A princípio, existem duas preocupações: (1) correção da anemia e (2) correção ou prevenção da hemocromatose.

No primeiro caso, um conceito deve ser passado: a anemia sideroblástica hereditária (especialmente aquela ligada ao X) é corrigida em 40-60% dos casos pela reposição de doses supra-fisiológicas de piridoxina (vitamina B6). A dose proposta é de 50-100mg/dia.

A anemia sideroblástica adquirida idiopática não costuma responder a nenhum tratamento. A resposta aos androgênios é muito discreta e não consistente.

Em relação á hemocromatose eritropoiética, o paciente deve ser acompanhado pela sua ferritina sérica. Caso esse parâmetro esteja superior a 500ng/ml, está indicada a terapia para reduzir acúmulo corporal de ferro. Quando a anemia é leve (Hg.9g/dL), o método escolhido pode ser a flebotomia repetida. Nos casos mais graves, refratários, ou com anemia moderada ou grave, indicamos o quelante de ferro desferoxamina (por via parenteral). A dose recomendada é de 40mg/Kg/dia (SC em infusão contínua).

A esplenectomia é contra indicada nas anemias sideroblásticas, pelo alto risco de eventos tromboembólicos no pós-operatório. Não se sabe bem o mecanismo.

Anemia das doenças crônicas

Em pacientes portadores de doenças que evoluem durante um tempo longo pode surgir anemia cuja etiopatogenia é complexa, dependendo de fatores muitas vezes concomitantes. As doenças que costumam cursar com anemia são, entre outras, a artrite reumatóide, a polimiosite, a insuficiência renal ou hepática crônica, a tuberculose, as doenças neoplásicas (mieloproliferativas, carcinomas, sarcomas) e, ainda, a intoxicação pelo chumbo.

No quadro hematológico há oligocitemia, baixa de hemoglobina e diminuição do ferro plasmático. Certos casos são muito semelhantes à anemia ferropriva, isto é, ocorrem microcitose e hipocromia. Diferem desse tipo de anemia porque a capacidade de saturação do ferro é baixa (na anemia ferropriva é elevada). Além disso, a reação de Perls em Medula Óssea demonstra a presença de ferro nos macrófagos.

Os fatores q interferem no aparecimento dessa anemia são vários e estão presentes em grau variável em diferentes situações:

- Falha de reutilização de ferro. O ferro liberado dos eritrócitos envelhecidos fica retido nos macrófagos e não entra na formação da hemoglobina. O ferro sérico é baixo.

- Diminuição, geralmente moderada, do tempo de sobrevivência dos eritrócitos. O defeito é extracorpúscular, uma vez que esses mesmos glóbulos tem sobrevivência normal quando injetados em receptores normais.

- Insuficiência medular, em geral, por diminuição da eritropoetina, substância importante para estimular a produção e o amadurecimento dos precursores eritróides da Medula Óssea.

Nas doenças malignas a anemia também aparece, podendo ser normocítica ou microcítica e hipocrômica.

Essas doenças malignas podem ter por base leucemia, linfoma, tumor sólido ou, ainda, podem decorrer da proliferação excessiva de tecido fibroso (mielofibrose). A neoplasia reduz o parênquima eritroblástico e/ou interfere na absorção de elementos essenciais para sua produção e diferenciação. Outras vezes, há produção de anticorpos antieritrocitários (auto-anticorpos), levando a diminuição da sobrevivência dessas células.

Na mielofibrose há alteração mais ou menos acentuada do microambiente medular. No sangue, as hemácias tem morfologia alterada (hemácias em lágrima), e aparecem células granulocíticas jovens, eritroblastos e até megacariócitos, daí o nome de anemia leucoeritroblástica. Nessa situação há ainda focos de metaplasia mielóide, isto é, hemopoese extramedular (fígado, baço, gânglios), que concorre para o aparecimento de células mais jovens em circulação.

Na intoxicação pelo chumbo há interferência na síntese do heme, como consequência, perturba-se a síntese da hemoglobina.

Existe acúmulo de protoporfirina, que se deposita no citoplasma dos eritrócitos, e excesso de eliminação de coproporfirina nas fezes. Nesses casos, os eritrócitos tem pontuação basófila mais ou menos abundante, e a anemia costuma ser de tipo microcítico e hipocrômico.

Na etiopatogenia dessas anemias interferem, pois, vários fatores. É necessário determinar, sempre que possível, se o ferro sérico é normal e ainda a morfologia dos eritrócitos circulantes. Antes de se administrar ferro aos pacientes, é importante ter-se idéia do nível desse elemento nos depósitos (reação de Perls em esfregaço de Medula Óssea).

Pacientes que apresentam quadro de inflamação crônica podem exibir aumento do ferro de depósito e conseqüente bloqueio da sua liberação aos eritroblastos medulares.

Assim, teremos aumento de hemossiderina em macrófagos medulares e anemia de tipo ferropênico no sangue. Nesses pacientes, costuma estar associada uma ingestão diminuída de proteínas e de ácido fólico, o que também contribui para a instalação da anemia.

Além disso, em pacientes renais crônicos a síntese de eritropoetina pode estar bem comprometida, favorecendo a insuficiente eritropoese, que resulta em anemia de tipo hipoproliferativo.

Tratamento

Baseia-se no tratamento da doença primária ou de base e na eliminação, sempre que possível, dos fatores envolvidos na gênese da anemia.

O uso de eritropoetina está indicado nos casos em que há anemia acentuada, mas a maioria deles cursa com anemia discreta ou moderada.

Conclusão

Avaliar através de exames laboratoriais e diagnósticos específicos doenças crônicas ou por intoxicação que respondem a tratamentos adequados para anemia sideroblástica adquirida e hereditária.

Referências bibliográficas

A Victor Hoffbrand & John E Pettit. **Atlas colorido de Hematologia Clínica**. 3.ed. São Paulo, Manole.

Lorenzi, Terezinha F. **Manual de hematologia propedêutica e clínica**. 3.ed. 2003

Naoum, PC & Naoum, F.A. **Hematologia laboratorial eritrócitos**. Academia de Ciência e Tecnologia, São José do Rio Preto, 2005.

GUYTON. **Tratado de Fisiologia Médica**. 9.ed.