



Academia de Ciência e Tecnologia

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO LATO-SENSU EM HEMATOLOGIA
E BANCO DE SANGUE

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

**ANEMIA SIDEROBLÁSTICA:
ASPECTOS GERAIS**

THIAGO SPEGIORIN SALESSE

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP
2022

RESUMO

Introdução: As anemias sideroblásticas são um grupo de distúrbios hereditários e adquiridos que acometem a medula óssea, definidos pelo acúmulo patológico de ferro nas mitocôndrias de células precursoras eritróides. Essas mitocôndrias carregadas de ferro apresentam-se ao redor dos núcleos dos eritroblastos, dando origem à característica morfológica típica das anemias sideroblásticas, o sideroblasto em anel. Para revelar os sideroblastos utiliza-se a coloração com azul da Prússia (reação de Perls) em esfregaços de aspirado de medula óssea. Sideroblastos em anel podem ser encontrados em diversas condições patológicas, congênicas ou adquiridas. **Objetivo:** O presente trabalho tem como objetivo reunir informações a respeito de anemia sideroblástica, sua relação com o metabolismo de ferro, assim como sua apresentação clínica, diagnóstico, tratamento, classificações e contexto histórico. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura, feita através das bases Scielo, Google Acadêmico, Pubmed, MDPI e National library of Medicine, onde foram utilizados artigos nacionais e internacionais, que foram revisados, servindo de fonte para as informações apresentadas no trabalho. **Conclusão:** A anemia Sideroblástica constitui um importante grupo de anemia no qual sua principal característica está na presença de sideroblastos em anéis nas células vermelhas do paciente. Sua forma clínica se assemelha com as demais doenças por deficiência de ferro, como fadiga, mal-estar, cansaço e cefaleia.

Palavras-chave: Anemia Sideroblástica, Ferro, Diagnóstico, Classificação

ABSTRACT

Introduction: Sideroblastic anemias are a group of inherited and acquired disorders that affect the bone marrow, defined by the pathological accumulation of iron in the mitochondria of erythroid precursor cells. These mitochondria loaded with iron are present around the erythroblast nuclei, originating the morphological characteristic typical of sideroblastic anemias, the ring sideroblast. To reveal sideroblasts, Prussian blue staining (Perls reaction) is used on bone marrow aspirate smears. Ring sideroblasts can be found in a variety of pathological conditions, congenital or acquired. **Objective:** The present work aims to gather information about sideroblastic anemia, its relationship with iron metabolism, as well as its clinical presentation, diagnosis, treatment, classifications and historical context. **Materials and Methods:** This is a literature review, carried out through the Scielo, Google Scholar, Pubmed, MDPI and National library of Medicine databases, where national and international articles were used, which were reviewed, serving as a source for the information presented. **Conclusion:** Sideroblastic anemia constitutes an important group of anemia in which its main characteristic is the presence of sideroblasts in rings in the patient's red cells. Its clinical form is similar to other iron deficiency diseases, such as fatigue, malaise, tiredness and headache.

Keywords: Sideroblastic Anemia, Iron, Diagnosis, Classification

1. INTRODUÇÃO

O ferro é conhecido por ser o metal mais presente no corpo humano, sendo necessário em todas as fases da síntese proteica e sistemas respiratórios, oxidativos e anti-infecciosos. A maior parte do ferro utilizado no organismo humano é proveniente do sistema de reciclagem de hemácias, e uma menor parte proveniente da dieta, podendo ser de fontes vegetais ou inorgânicas sendo o ferro não-heme, e de origem animal conhecido como ferro heme ou orgânico. Fisiologicamente o ferro heme é absorvido mais facilmente pelo intestino, sendo que o ferro não-heme depende de uma conversão enzimática para facilitar sua absorção, sendo assim menos aproveitado comparado ao ferro heme. Outro aspecto de grande importância na absorção do ferro se dá na secreção de ácido clorídrico e o controle do Ph estomacal, que são necessários para a solubilização e manutenção do ferro, influenciando em sua absorção. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2018).

A molécula de hemoglobina contém uma importante proteína chamada heme, que em sua estrutura contém quatro anéis de pirrol unidos por quatro pontes de metina na posição alfa com um átomo de ferro no centro do anel. Desta forma, a hemoglobina pode desempenhar sua função de transportar oxigênio para os tecidos. Sabe-se que 85% do grupo heme é produzido no citoplasma e nas mitocôndrias das células eritroblásticas, enquanto o restante é produzido nos hepatócitos. A anemia sideroblástica é, portanto, resultado de eritropoiese anormal durante a produção do grupo heme. (ASHOROB, CHHABRA, 2022).

As anemias sideroblásticas são um grupo de distúrbios hereditários e adquiridos que acometem a medula óssea, definidos pelo acúmulo patológico de ferro nas mitocôndrias de células precursoras eritróides. Essas mitocôndrias carregadas de ferro apresentam-se ao redor dos núcleos dos eritroblastos, dando origem à característica morfológica típica das anemias sideroblásticas, o sideroblasto em anel. (DUCAMP, FLEMING, 2019).

As funções mitocondriais afetadas nas anemias sideroblásticas são a síntese de proteínas (tanto mitocondriais, quanto proteínas gerais e dedicadas ao metabolismo oxidativo), a biossíntese do grupo heme, além da biogênese da proteína ferro-enxofre. Todos esses defeitos levam a um acúmulo anormal de

ferro nas mitocôndrias dos eritroblastos. (RODRIGUEZ-SEVILLA, CALVO, ARENILLAS, 2022).

Para revelar os sideroblastos utiliza-se a coloração com azul da Prússia (reação de Perls) em esfregaços de aspirado de medula óssea. Sideroblastos em anel podem ser encontrados em diversas condições patológicas, congênitas ou adquiridas.

Diversos mecanismos podem levar ao quadro de anemia sideroblástica, mas em todos eles a deposição anormal de ferro se deve a distúrbios nas proteínas mitocondriais que regulam a síntese de Heme ou a síntese de aglomerados de ferro, assim como o comprometimento da tradução de proteínas codificadas mitocondrialmente. Por conta dessas alterações, a eritropoiese fica ineficaz, ocasionando sobrecarga tecidual de ferro. Nas últimas três décadas, com o avanço da medicina, foi possível entender o mecanismo fisiopatológico, assim como bases para possíveis tratamentos direcionados. (RODRIGUEZ-SEVILLA, CALVO, ARENILLAS, 2022).

Clinicamente a anemia sideroblástica pode causar tanto anemia microcítica ou macrocítica, dependendo do tipo de mutação que a levou. Diferente da anemia ferropriva em que há diminuição dos estoques de ferro, os pacientes com anemia sideroblástica apresentam níveis de ferro normais a altos. (ASHOROBI, CHHABRA, 2022)

2. OBJETIVO

O presente trabalho tem como objetivo reunir informações a respeito de anemia sideroblástica, sua relação com o metabolismo de ferro, assim como sua apresentação clínica, diagnóstico, tratamento, classificações e contexto histórico.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura, feita através das bases Scielo, Google Acadêmico, Pubmed, MDPI e National library of Medicine, onde foram utilizados artigos nacionais e internacionais, que foram revisados, servindo de fonte para as informações apresentadas no trabalho.

4. CLASSIFICAÇÃO DAS ANEMIAS SIDEROBLASTICAS

As anemias sideroblásticas podem ser divididas em anemias sideroblásticas congênicas e adquiridas. As congênicas possuem condições não sindrômicas e sindrômicas, enquanto as anemias sideroblásticas adquiridas se dão por distúrbios clonais, além da utilização de algumas substâncias e fármacos.

(RODRIGUEZ-SEVILLA, CALVO, ARENILLAS, 2022).

A anemia sideroblástica congênita é causada por mutações em diversos genes, sendo eles o ALAS2, SLC25A38, ABCB7, GLRX5, SLC19A2, PUS1 e YAR2. Os dois tipos mais comuns de anemia sideroblástica congênita são a forma ligada ao cromossomo X, devido a mutações no ALAS2 e também a forma autossômica recessiva devida a mutações presentes no gene SLC25A38. (RAMIZER-IZCOA, et al., 2016)

A forma não sindrômica é representada pela anemia sideroblástica ligada ao X, enquanto a forma sindrômica inclui anemia sideroblástica ligada ao X com ataxia, síndrome de Pearson, anemia megaloblástica responsiva à tiamina, miopatias, acidose láctica, anemia sideroblástica com imunodeficiência, febre e atraso no desenvolvimento, além da deficiência do gene NDUFB11. (ASHOROB, CHHABRA, 2022).

As formas adquiridas são atribuídas a certos medicamentos ou exposição tóxica onde a anemia é totalmente reversível após a remoção da causa. Mesmo com os estudos presentes até o momento, a prevalência desses distúrbios não está bem caracterizada, tendo as causas mais comuns através

do consumo de álcool, fármacos (cloranfenicol, linezolida, pirazinamida, penicilamina, cicloserina, ácido fusídico, melfalano, bussulfano e trietilenotetramina), izoniazida e linezolida (antimicrobianos), deficiência de cobre e vitamina B6 (piridoxina) e até mesmo casos de hipotermia já foram relacionados como uma das causas de anemias sideroblásticas. (RODRIGUEZ-SEVILLA, CALVO, ARENILLAS, 2022).

5. SINTOMATOLOGIA

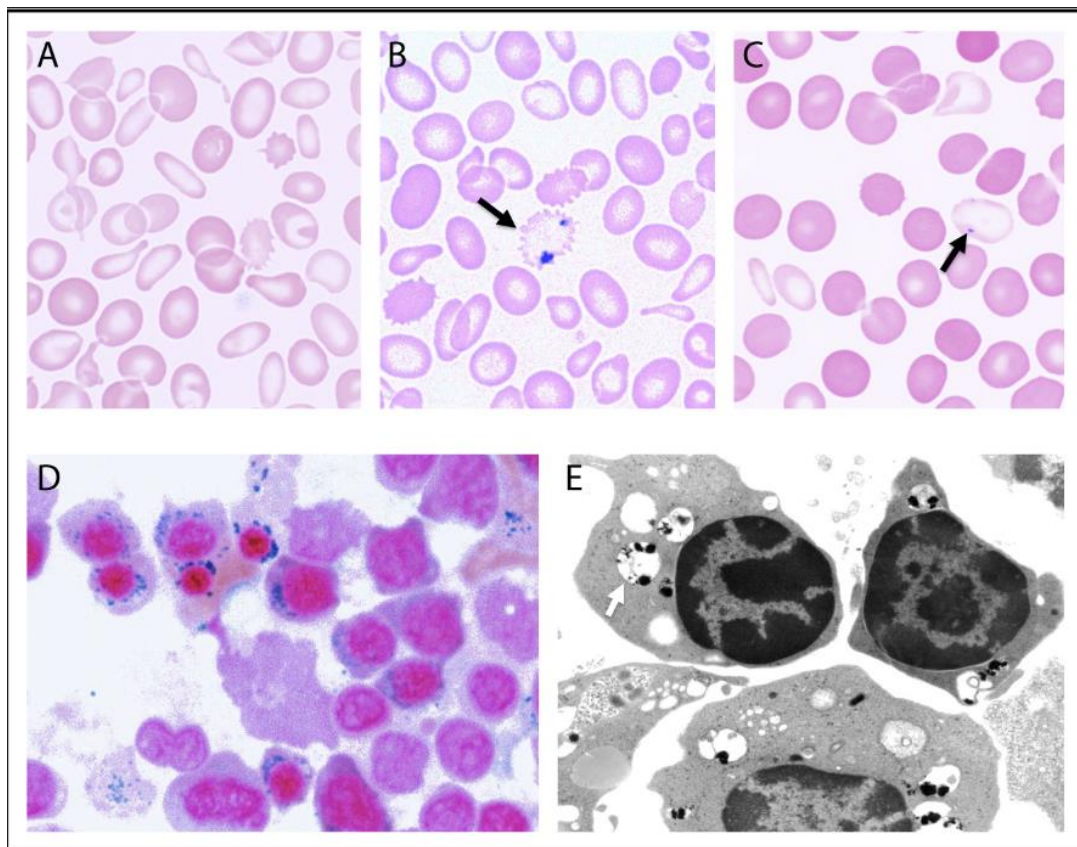
Os sintomas apresentados pelos pacientes com anemia sideroblástica assemelham-se com os sintomas comuns de anemia, como mal-estar, falta de ar, cefaleia, fadiga e palpitações. O exame físico geralmente revela palidez conjuntival, pele pálida ou até mesmo bronzeada devido à sobrecarga de ferro. Pacientes com anemia sideroblástica hereditária sindrômica podem apresentar diabetes mellitus não controlada e até mesmo surdez. Tipos hereditários são vistos em pacientes mais jovens com história familiar, enquanto a anemia sideroblástica adquirida geralmente ocorre em pacientes mais velhos com possível síndrome mielodisplásica. (ASHOROB, CHHABRA, 2022).

6. DIAGNÓSTICO

Frequentemente a anemia é a única manifestação desta doença, o que evidencia ainda mais a importância da interpretação correta dos achados laboratoriais, que são a base para o diagnóstico das anemias sideroblásticas. Os achados característicos são anemia microcítica, normocítica ou macrocítica e a presença de sideroblastos em anel na análise da medula óssea. Nas anemias sideroblásticas, as concentrações de hemoglobina estão quase sempre abaixo de 7 g/dL no momento do diagnóstico, mas a série branca e plaquetas geralmente estão dentro dos valores normais, sendo mais grave nas formas hereditárias do que nas adquiridas.

O exame confirmatório da anemia sideroblástica é feito pela visualização dos sideroblastos em anel pela coloração com azul da Prússia (reação de Perls), a biópsia da medula óssea mostra um anel perinuclear de grânulos azuis no qual é recomendado que apresente no mínimo cinco grânulos sideróticos cobrindo pelo menos um terço da circunferência do núcleo. (RAMIZER-IZCOA, et al., 2016).

FIGURA 1



Características morfológicas do Sideroblasto em anel. (A) Esfregaço de sangue periférico corado por May-Gruenwald-Giemsa (MGG) de um homem com anemia sideroblástica sindrômica leve demonstrando hipocromia, anisocitose e microcitose. (B) Esfregaço de sangue periférico corado com ferro do mesmo paciente destacando um siderócito (seta). (C) Esfregaço de sangue periférico corado com MGG da mãe do paciente demonstrando a população de hemácias dimórficas, incluindo micrócitos hipocrômicos contendo corpos de Pappenheimer (seta). (D) Esfregaço de aspirado de medula óssea corado com ferro de um homem com anemia sideroblástica sindrômica demonstrando grânulos de ferro (azul) ao redor dos núcleos dos eritroblastos. (E) Micrografia eletrônica de transmissão de um paciente com anemia refratária com sideroblastos demonstrando densidades eletrônicas (preto) dentro de mitocôndrias em degeneração (vacúolos pálidos, indicados por uma seta) ao redor dos núcleos de eritroblastos. **Marcel Seiler, Boston Veterans Affairs Medical Center [VAMC], Boston, MA).**

7. TRATAMENTO

O manejo da anemia sideroblástica depende de sua gravidade e tem como objetivo prevenir danos nos órgãos associados à sobrecarga de ferro e controlar os sintomas da anemia, tendo como base as transfusões sanguíneas. Quando se trata de uma forma congênita ligada ao cromossomo X, o tratamento com piridoxina (vitamina B6) gera efeito em dois terços dos casos, e destes, um terço recupera as concentrações normais de hemoglobina. Indivíduos gravemente anêmicos serão necessariamente transfusões periódicas para aliviar os sintomas e até mesmo permitir o crescimento e desenvolvimento adequados pacientes mais novos. A maioria dos pacientes requer terapia de quelação para prevenir a sobrecarga de ferro e reduzir os danos ao fígado, coração e sistema endócrino. (RAMIZER-IZCOA, et al., 2016).

A sobrecarga de ferro, se não tratada, pode resultar em falta de resposta da piridoxina. Portanto, é recomendado que os pacientes realizem exame do perfil do ferro, para evitar sua sobrecarga. O tratamento da sobrecarga de ferro é muito importante, pois estudos mostraram uma melhora na anemia devido aos baixos níveis de ferro e melhor resposta à piridoxina. Pacientes com anemia sideroblástica congênita sindrômica podem desenvolver diabetes mellitus, e nesses casos, o controle glicêmico rigoroso deve ser incentivado. A hipoglicemia também deve ser considerada se o açúcar no sangue não estiver bem controlado.

Para anemia sideroblástica adquirida secundária causada por drogas ou toxinas conhecidas, tais drogas devem ser descontinuadas e evitadas. Por ser adquirida, a anemia do paciente melhora após a retirada do medicamento. Pacientes com deficiência de cobre, o mesmo deve ser reforçado por meio da nutrição. (ASHOROB, CHHABRA, 2022)

A esplenectomia é considerada contraindicada nas anemias sideroblásticas congênitas, mesmo nos pacientes com anemia grave e um grau significativo de esplenomegalia, por conta do alto risco de eventos tromboembólicos pós-operatórios, que na maioria dos casos são fatais. Sendo assim, o procedimento só é indicado em casos de urgência clínica, como ruptura esplênica traumática ou abscesso esplênico intratável.

Aconselhamento genético e os testes de parentes de primeiro grau são importantes no manejo de pacientes com anemia sideroblástica hereditária, promovendo a educação do paciente ou da família sobre a doença e o padrão de herança relevante. (BOTTOMLEY, FLEMING, 2014).

8. CONTEXTO HISTÓRICO

No ano de 1942, Hans Grüneberg detectou através da coloração com azul da Prússia, a presença de ferro livre no citoplasma de alguns eritroblastos (sideroblastos) e em alguns eritrócitos maduros (siderócitos).(GRUNEBERG, 1941).Três anos depois, em 1945, Cooley T. descreveu um paciente com anemia ligada ao sexo, o que provavelmente correspondia a um caso da forma não sindrômica de anemia sideroblástica ligada ao X, pois posteriormente alguns trabalhos identificaram mutações em ALAS2 e sideroblastos em anel na mesma família.(COTTER, RUCKNAGEL, BISHOP, 1994).

Em 1956, Björkman descreveu uma série de quatro pacientes com anemia refratária crônica com numerosos sideroblastos anormais da medula óssea, um dos quais desenvolveu leucemia, sendo provavelmente a primeira descrição de síndromes mielodisplásicas com sideroblastos em anel.(BJORKMAN, 1956).

Somente na década de 1960 as anemias sideroblásticas foram reconhecidas como um subtipo específico de anemia. (RODRIGUEZ-SEVILLA, CALVO, ARENILLAS, 2022).

9. CONCLUSÃO

A anemia Sideroblástica constitui um importante grupo de anemia no qual sua principal característica está na presença de sideroblastos em anéis nas células vermelhas do paciente, que são na verdade depósitos de ferro nas mitocôndrias que se dispõem ao redor do núcleo da célula.

Sua forma clínica se assemelha com as demais doenças por deficiência de ferro, como fadiga, mal-estar, cansaço, cefaleia, entre outros sintomas.

A principal forma diagnóstica está na coloração com azul da Prússia de material da medula óssea, mostrando a presença desses sideroblastos.

Com a evolução da medicina e seus métodos diagnósticos, está sendo cada dia mais possível estudar, entender e buscar tratamentos mais eficientes e rápidos para a Anemia Sideroblástica, que pode se apresentar tanto da forma hereditária, quanto na forma adquirida.

REFERÊNCIAS

Rodriguez-Sevilla JJ, Calvo X, Arenillas L. **Causes and Pathophysiology of Acquired Sideroblastic Anemia**. *Genes*. 2022; 13(9):1562. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/genes13091562>>

Sarah Ducamp, Mark D. Fleming; **The molecular genetics of sideroblastic anemia**. *Blood* 2019; 133 (1): 59–69. Disponível em: <<https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-815951>>

SÁNCHEZ MAYOLA, Rogelio; DÍAZ MIZOS, Fernando A.; SEVILLA PÉREZ, Venerando. **Anemia sideroblástica. Presentacion de tres casos**. *MediCiego*, [S.l.], v. 3, n. 2, ene. 2002. ISSN 1029-3035. Disponível em: <<http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/1544/3484>>.

Vicari P, Figueiredo MS. **Diagnóstico diferencial da deficiência de ferro**. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2010, v.32, suppl 2, 29-31. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000048>>.

Ramírez-Izcoa A, Díaz-Valle D, Chiang-Alvarado E, et al. **Anemia sideroblástica**. *Rev Hematol Mex*. 2016;17(4):287-292. Disponível em: <<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=69416>>

Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento de Nutrologia e Hematologia-Hemoterapia. **Consenso sobre anemia ferropriva: mais que uma doença, uma urgência médica**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento de Nutrologia e Hematologia-Hemoterapia, 2018. 13p.

Ashorobi D, Chhabra A. **Sideroblastic Anemia**. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; JAN.2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538287/>>

Bottomley SS, Fleming MD. **Sideroblastic anemia: diagnosis and management**. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014 Aug;28(4):653-70. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25064706/>>

Cooley, T. **A severe type of hereditary anemia with elliptocytosis. Interesting sequences of splenectomy**. *Am. J. Med. Sci*. 1945, 209, 561–568.

Grüneberg, H. Siderocytes: **A New Kind of Erythrocytes**. *Nature* 1941, 148, 114–115.

Cotter, P.D.; Rucknagel, D.L.; Bishop, D.F. **X-linked sideroblastic anemia: Identification of the mutation in the erythroid-specific delta-aminolevulinic synthase gene (ALAS2) in the original family described by Cooley**. *Blood* 1994, 84, 3915–3924.

Bjorkman, S.E. **Chronic refractory anemia with sideroblastic bone marrow; a study of four cases.** Blood 1956, 11, 250–259.