

A FISIOPATOLOGIA DA ANEMIA SIDEROBLÁSTICA

Chirliane da Silva

Graduanda em Biomedicina
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Aline Martins Pereira

Graduanda em Biomedicina
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Luana Maciel Leite

Graduanda em Biomedicina
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Deigilam Cestari Esteves

Biomédica, Mestre em Microbiologia - Universidade do Oeste Paulista
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Renan Fava Marson

Biomédico, Mestre em Bioengenharia - Universidade Camilo Castelo Branco
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Laís Anahí de Paula Souza

Biomédica, Especialista em Hematologia
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

RESUMO

A anemia sideroblástica é uma desordem hematológica caracterizada por alterações na síntese do radical HEME no interior dos precursores eritróides na medula óssea, com conseqüente depósito de ferro no interior das mitocôndrias dos eritroblastos e a precipitação do ferro dá origem ao que denomina-se "sideroblastos em anel". As causas envolvidas no desencadeamento desta anemia são inúmeras, permitindo a classificação desta anemia em hereditária ou adquirida. As hereditárias são extremamente raras e estão associadas ao cromossomo X e as adquiridas se apresentam como alteração clonal na eritropoiese, sendo também classificada como um distúrbio mielodisplásico. Alguns casos de anemia sideroblástica são reversíveis, como casos associados ao abuso de álcool e o consumo de alguns fármacos. O tratamento limita-se ao controle da anemia sintomática e à prevenção dos danos orgânicos devido à sobrecarga de ferro, analisando inicialmente a causa.

PALAVRAS-CHAVE: Anemia sideroblástica; Hereditária; Sobrecarga de ferro sérico.

INTRODUÇÃO

A anemia sideroblástica constitui um grupo heterogêneo de disfunções sanguíneas, caracterizadas por um depósito de ferro intramitocondrial no interior dos

eritroblastos. Este acúmulo de ferro ocorre na região perinuclear do eritroblasto, formando um anel parcial ou completo ao redor o núcleo, originando o que denomina-se “sideroblastos em anel” (MOLLIN, 1965; BOTTOMLEY, 1999; VICARI *et al.*, 2010).

O depósito de ferro mitocondrial na anemia sideroblástica é devido a três principais fatores: i) devido a uma alteração na síntese do radical HEME nos eritroblastos no interior da medula óssea, ii) menor produção de protoporfirina que também está relacionada à síntese do radical HEME e iii) pela inserção incorreta do ferro dentro dos eritroblastos (MOLLIN, 1965; BOTTOMLEY, 1999).

Os mecanismos desencadeantes da anemia sideroblástica são numerosos, entretanto em todas as manifestações da doença a síntese do radical HEME é diminuída. Geralmente é hereditária, ligada ao cromossomo X, levando a um defeito no metabolismo mitocondrial, mecanismo ainda não muito esclarecido (BERGMANN *et al.*, 2010; VICARI *et al.*, 2010; ROSE *et al.*, 2013).

Há também uma forma autossômica recessiva que se apresenta em conjunto com a miopatia mitocondrial e a acidose láctica, devido a mutações na pseudouridina sintase-1 (PUS-1), que é usada na síntese do RNA mitocondrial. A principal consequência desta mutação é a fosforilação oxidativa prejudicada - o que explica as manifestações nervosas e musculares e anemia sideroblástica - devido à disfunção na atividade mitocondrial, centro da síntese do radical heme. Além destas heranças genéticas, existe a forma autossômica dominante da doença, que é extremamente rara (BOTTOMLEY, 1999).

Adicionalmente, a maior parte dos casos de anemia sideroblástica descritos na literatura são adquiridos, ou seja, fatores extrínsecos estão envolvidos no desencadeamento da doença. Podemos observar uma disfunção clonal durante a eritropoiese, gerando diversos quadros de mielodisplasias, entretanto, temos relatos da relação de determinados grupos farmacológicos envolvidos nesta doença, além da deficiência sistêmica de cobre, intoxicação por zinco e por abuso de bebidas alcoólicas. Estas manifestações adquiridas da doença são quadros reversíveis, ou seja, ao retirar o agente agressor da eritropoiese, a medula óssea retoma a produção normal da linhagem de eritrócitos (FLEMING, 2002; BOTTOMLEY, 2006; CAMASCHELLA, 2009).

2 METODOLOGIA

Foi realizada busca na base de dados *Medline/Pubmed*, *Scielo* e *Lilacs*, com os termos “Anemia Sideroblástica” e “Evolução da anemia sideroblástica”, restringindo-se a estudos em humanos e não foram localizadas revisões sistemáticas. Adicionalmente, não foram identificados artigos científicos recentes, demonstrando a escassez de estudos sobre a manifestação desta doença.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Evolução da doença

Durante a eritropoiese normal, o radical heme se liga às globinas, resultando na hemoglobina, proteína responsável pelo transporte de gases (oxigênio e gás carbônico) no organismo. Ressalta-se que durante a maturação eritróide, a partir do eritroblasto basófilo, a hemoglobina começa a entrar no citoplasma do eritroblasto, fenômeno essencial para a maturação dos eritrócitos. As alterações na síntese do radical heme que ocorre na anemia sideroblástica diminui a produção de precursores eritróides, resultando em eritrócitos macrocíticos e hipocrômicos refletindo a desordem de utilização do ferro (GREENBERG *et al.*, 1997).

A consequência da produção ineficaz do radical heme é a eritropoiese deficiente, através de um mecanismo de feedback negativo, o heme inibe a captação de ferro pelo eritroblasto, ocasionando uma sobrecarga ineficaz de ferro nos tecidos. Outro achado após o desencadeamento da anemia sideroblástica, é a hiperplasia eritróide na medula óssea, sem resposta e sem liberação dos reticulócitos no sangue periférico. Essa anemia apresenta normalidade dos precursores eritróides na medula óssea e produção normal de eritropoetina após o estímulo gerado pela hipóxia tecidual. (HARIGAE; FURUYAMA, 2010).

A maturação ineficaz dos precursores eritróides devido ao déficit de produção da hemoglobina promove uma alteração na estrutura final do eritrócito maduro, muitos deles se tornam defeituosos e são destruídos por hemólise intramedular por diferentes mecanismos, incluindo o processo de apoptose. Devido a eritropoiese ineficaz, há um aumento na renovação de ferro plasmático e uma

redução da incorporação do mesmo no interior das hemácias circulantes (GREENBERG *et al.*, 1997; HARIGAE; FURUYAMA, 2010).

Também podemos encontrar uma hiperbilirrubinemia com discreto aumento de excreção urobilinogênio devido à hemólise intramedular. Adicionalmente, ocorre uma sobrecarga de ferro no organismo, pois, apesar do déficit da síntese do radical HEME, ainda é observado o fluxo contínuo do ferro para as mitocôndrias e para os eritroblastos (GREENBERG *et al.*, 1997).

Entretanto, a sobrecarga de ferro não está relacionada com a manifestação clínica da doença, a gravidade da doença está relacionada ao grau de hiperplasia da medula óssea e pela duração da doença. Apresenta-se de forma mais severa nas formas hereditárias do que em relação às formas adquiridas e a anemia sideroblástica pode ficar mais acentuada devido à co-existência da mutação em pelo menos um alelo no gene C282Y ou HFE. Os padrões de sobrecarga de ferro são semelhantes aos encontrados na hemocromatose genética e pode causar disfunção orgânica irreversível como doença cardíaca, cirrose e déficit endócrino. A absorção intestinal de ferro é aumentada, embora o mecanismo seja desconhecido. Também se observa níveis elevados de ferro sérico, e elevação da saturação de transferrina e ferritina (MOLLIN, 1965).

Os mecanismos fisiopatológicos específicos que produzem os sideroblastos reconhecíveis são desconhecidos. A lista de doenças que estão ocasionalmente associadas com a sideroblastose é impressionante, desencadeando defeitos na eritropoiese normal. Na manifestação da anemia sideroblástica não são observadas alterações morfológicas nas populações de leucócitos e plaquetas (MOLLIN, 1965).

3.2 Classificação das anemias sideroblásticas

A anemia sideroblástica divide-se em três grupos: hereditárias, adquirida e reversível, como mostra a classificação abaixo.

- **Característica Hereditária**

Herança ligada ao cromossomo X

Congênita esporádica

Associado a citopatia mitocondrial (Síndrome de Pearson)

- **Idiopática adquirida**

Anemia sideroblástica Pura

Anemia refratária com sideroblastos em anel

- **Reversível**

Alcoolismo

Drogas: ionizantes e cloranfenicol.

Déficit de cobre

Toxicidade do zinco

Hipotermia

Resumidamente, no tipo hereditário, temos a participação do cromossomo X, com uma mutação na sequência codificadora da primeira enzima da síntese porfirínica (ALA-sintase), tema que será discutido mais profundamente adiante. Já o tipo adquirido idiopático, os mecanismos desencadeadores ainda não estão totalmente esclarecidos, mas acredita-se que o distúrbio da síntese do radical HEME ocorre a partir de mutações no DNA mitocondrial, prejudicando assim a conversão do íon férrico em íon ferroso e finalmente, o tipo adquirido reversível é desencadeado por determinadas drogas ou distúrbios alimentares, que atingem diretamente a síntese do radical HEME, entretanto, se o agente agressor for retirado do organismo, a síntese do radical HEME retorna à normalidade (FUJIWARA; HARIGAE, 2013; BERGMANN *et al.*, 2010; ROSE *et al.*, 2013).

3.3 Anemia sideroblástica pela herança ligada cromossomo X

Na anemia sideroblástica com herança ligada ao cromossomo X, a alteração da síntese do heme ocorre nos estágios iniciais da via metabólica, com mutações que afetam a síntese da enzima delta-aminolevulínico eritróide (ALA-sintetase), que é necessária para síntese de ácido delta amino levulínico a partir de uma molécula de glicina e afetam a síntese da co-enzima sucinil-A, relacionada ao metabolismo da vitamina B₆ pelo fosfato piridoxal (BERGMANN *et al.*, 2010; ROSE *et al.*, 2013).

Existem duas formas de ALA-sintetase, celular ou ALA-sintetase 1, que é expressa em todas as células, sendo codificada pelo cromossoma 3 e ALA-sintetase 2, enzima própria das células eritróides, cujo gene codificador foi localizado no

cromossomo X (BERGMANN *et al.*, 2010). Foram descritas mais de quarenta mutações na enzima ALA-sintetase 2, causando a anemia sideroblástica. Todas as mutações conhecidas estão localizadas entre os éxons 5 e 11, região que codifica o domínio catalítico (que geralmente reside no éxons 9), onde o fosfato piridoxal se liga (COTTER *et al.*, 1999; BERGMANN *et al.*, 2010).

Não foram descritas mutações acometendo a síntese da ALA-sintetase 1, pois mutações na região codificadora desta enzima seria incompatível com a vida. Na grande maioria dos casos descritos, a anemia sideroblástica afeta os homens com padrão ligado ao cromossomo X. Existem algumas descrições de casos de herança esporádica e descrições de manifestação da doença somente em mulheres de uma mesma família. A falta de homens afetados nestas famílias sugere que o defeito é letal em homens homozigotos para a mutação na ALA-sintetase 1 no cromossomo X (BERGMANN *et al.*, 2010; ROSE *et al.*, 2013).

3.4 As manifestações clínicas da anemia sideroblástica hereditária

A anemia sideroblástica hereditária normalmente se manifesta na infância, mas às vezes não é detectada até a idade adulta, ou a descoberta da doença ocorre após a identificação de um caso na família. Embora a anemia possa permanecer estável durante anos, alguns indivíduos experimentam uma progressão inexplicável devido a um déficit da vitamina B₆ por mudanças nos hábitos metabólicos induzidos por dietas ou por alterações na absorção da vitamina B₆ com o envelhecimento (FUJIWARA; HARIGAE, 2013).

Dentre as manifestações clínicas da doença, destaca-se a hepatoesplenomegalia moderada com pouca alteração da função hepática. Com o decorrer do tempo a sobrecarga de ferro pode desencadear um quadro de cirrose, com padrão de deposição de ferro semelhante ao encontrado na hemocromatose hereditária, cuja gravidade não se correlaciona com a gravidade da anemia sideroblástica. Também podem ser desencadeadas devido à outras complicações como o diabetes, a insuficiência cardíaca, as arritmias, que em geral, prejudica o crescimento das crianças com a manifestação da doença (FUJIWARA; HARIGAE, 2013).

3.5 O diagnóstico de anemia sideroblástica hereditária

No sangue periférico, a quantidade de hemoglobina é variável, leucócitos e plaquetas são normais, exceto na presença da esplenomegalia. Um achado consistente é a hipocromia dos eritrócitos e a microcitose nos anêmicos, alterações na forma e tamanho dos eritrócitos, com a presença de células-alvo e siderócitos (CAMASCHELLA, 2009; NAOUM, 2011).

Em mulheres com anemia sideroblástica ligada ao cromossomo X pode ser observado uma anemia leve, caracterizada por duas populações de eritrócitos: população de eritrócitos microcíticos ou normocíticos (CAMASCHELLA, 2009).

Os níveis de ferritina e de saturação da transferrina podem ser elevados e os níveis de transferrina reduzidos. A quantidade de ferro medular encontra-se significativamente aumentado e o grau de sobrecarga de ferro no organismo é confirmado pela biópsia hepática (CAMASCHELLA, 2009).

Os níveis de protoporfirina eritróide livre (PEL) encontram-se diminuídos na anemia sideroblástica com herança ligada ao cromossomo X, devido à redução de sua produção frente ao déficit atividade da enzima ALA-sintetase-2. A medula óssea apresenta hiperplasia eritróide, com o citoplasma dos precursores eritróides fracamente hemoglobinizado (CAMASCHELLA, 2009).

A característica para a constatação imediata da patologia é a presença dos sideroblastos em anel, evidentes em eritroblastos dos estágios mais tardios da eritropoiese (eritroblastos policromático e ortocromático) (CAMASCHELLA, 2009). Conforme demonstrados na Tabela 1.

Tabela 1: Diagnóstico diferencial da anemia microcítica.

	Deficiência de Ferro	Talassemia menor	ADC	Anemia Sideroblástica	Envenenamento por chumbo
Ferritina sérica	↓	↑/N	↑/N	↑	N
Ferro sérico	↓/N	↑/N	↓	↑	Variável
TIBC	↑	N	↓	↓/N	N
Saturação de transferrina	↓	↑/N	↓	↑	↑
Ferro intersticial medular	↓	↑/N	↑/N	↑	N
Sideroblastos	↓	N	↓	↑(em anel)	N

ADC: anemia de doença crônica; ↑: aumentado; ↓: diminuído, N: normal; TIBC: capacidade ferropéxica total

Fonte: Vicari *et al.*, 2010.

3.6 Tratamento

O tratamento é realizado para controlar os sintomas da anemia e prevenir danos orgânicos devido à sobrecarga de ferro. A cura ainda não é possível, em mais do que 2/3 dos casos de anemia sideroblástica com herança ligada ao cromossomo X, o tratamento é com piridoxina e os níveis de hemoglobina são normalizados em metade dos casos (BOTTOMLEY, 1999). Os pacientes sem resposta e com a manifestação grave da anemia, o protocolo estabelecido é a transfusão periódica. Se ocorrer a documentação de sobrecarga de ferro pela biópsia hepática associada a um nível de ferritina sérica superior a 500 mcg/L, o protocolo adotado é a diminuição do ferro que deve ser realizada por flebotomia periódica se os níveis de hemoglobina forem superior a 9 g/dl (BOTTOMLEY, 1999).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A anemia sideroblástica é caracterizada por alterações na síntese do radical HEME, que resulta em uma anemia frequentemente microcíticas e hipocrômica com sobrecarga de ferro. Suspeitando-se de uma anemia sideroblástica, o diagnóstico diferencial deve ser feito entre outras anemias que podem apresentar microcitose e hipocromia como a anemia ferropriva (deficiência de ferro), o traço talassêmico e as anemias de doenças crônicas. A confirmação do diagnóstico ocorre por punção de medula óssea, onde se encontra uma elevada porcentagem de sideroblastos em anel, com depósito mitocondrial de ferro. A anemia sideroblástica hereditária é rara e seu diagnóstico requer estudos genéticos, a anemia sideroblástica idiopática adquirida, é comum em pacientes mais velhos e frequentemente se formam a partir de uma síndrome mielodisplásicas, com distúrbios associados aos leucócitos e às plaquetas. Por último, a anemia sideroblásticas reversível, normalmente associada ao consumo de álcool, ingestão de algumas drogas ou outras causas, como a toxicidade pelo cobre e zinco, nestes casos a remoção do agente agressor geralmente reverte o quadro causado pela anemia.

REFERÊNCIAS

- BERGMANN, A. K.; CAMPAGNA, D. R.; MCLOUGHLIN, E. M.; AGARWAL, S.; FLEMING, M. D.; BOTTOMLEY, S. S.; NEUFELD, E. J. *Systematic molecular analysis of congenital sideroblastic anemia: evidence for genetic heterogeneity and identification of novel mutations. **Pediatric Blood Cancer***, v. 54, n. 2, p. 273-8, 2010.
- BOTTOMLEY, S. S. *Sideroblastic anaemia. **Clinical Haematology***, v. 11, n. 2, p.389-409, 1982.
- BOTTOMLEY, S. S. Anemias sideroblástica. In: **Hematologia Clínica** Wintrobe, 10 ed. Lee GR, J. Foerster, Lukens, J. *et al.* (Eds), Williams e Wilkins, Baltimore, p.1022-1045, 1999.
- BOTTOMLEY, S. S. *Congenital sideroblastic anemias. **Current hematology reports***, v. 5, p. 41-9, 2006.
- CAMASCHELLA, C. *Hereditary sideroblastic anemias: pathophysiology, diagnosis, and treatment. **Seminars in Hematology***, v. 46, n. 4, p. 371-7, 2009.
- COTTER, P. D.; MAY, A.; LI, L.; AL-SABAH, A. I.; FITZSIMONS, E. J.; CAZZOLA, M.; BISHOP, D. F. *Four new mutations in the erythroid-specific 5-aminolevulinate synthase (ALAS2) gene causing X-linked sideroblastic anemia: increased pyridoxine responsiveness after removal of iron overload by phlebotomy and coinheritance of hereditary hemochromatosis. **Blood***, v. 93, n. 5, p. 1757-69, 1999.
- FLEMING, M. D. *The genetics of inherited sideroblastic anemias. **Seminars in Hematology***, v. 39, p. 270 – 81, 2002.
- FUJIWARA, K.; HARIGAE, H. *Pathophysiology and genetic mutations in congenital sideroblastic anemia. **Pediatrics International***, v. 55, n. 6, p. 675-9, 2013.
- GREENBERG, P.; COX, C.; LEBEAU, M. M.; FENAUX, P.; MOREL, P.; SANZ, G.; SANZ, M.; VALLESPI, T.; HAMBLIN, T.; OSCIER, D.; OHYASHIKI, K.; TOYAMA, K.; AUL, C.; MUFTI, G.; BENNETT, J. *International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. **Blood***, v. 89, p. 2079-88, 1997.
- HARIGAE, H. *Hereditary sideroblastic anemia: pathophysiology and gene mutations. **International Journal Hematology***, v. 92, n. 3, p. 425-31, 2010.
- MOLLIN, D. L. *Sideroblasts and sideroblastic anaemia. **British Journal of Haematology***, v. 11, p. 41-8, 1965.
- ROSE, C.; OUDIN, C.; FOURNIER, M.; BOUQUET, A.; INCHIAPPA, L.; GRANDUCHAMP, B.; GOUYA, L.; KANNENGIESSER, C. *A new ALAS2 mutation inducing a male lethal X-linked sideroblastic anemia. **Blood***, v. 122, n. 21, p. 21-99, 2013.

VICARI, P.; FIGUEIREDO, M. S. Diagnóstico diferencial da deficiência de ferro, Revista Brasileira de Hemoterapia, v. 32, n. 2, p. 29-31, 2010.

WICKRAMASINGHE, A. J.; EDGARD, S. N. Anemia sideroblástica hereditária devido a uma mutação no exon 9 do gene erythroid sintase 5-aminolevulinato. **British Journal of Haematology**, v. 100, p. 389-392, 1998.