

SİDEROBLASTİK ANEMİ

x. Dr. Özden Vural

ÖZET

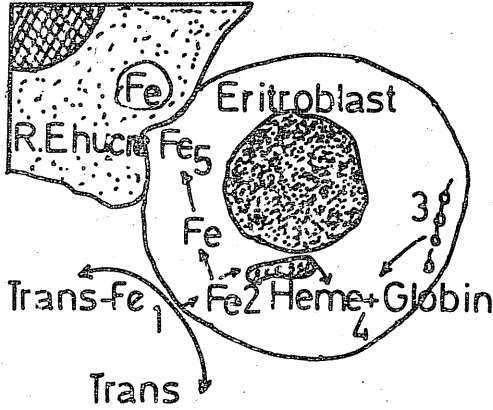
Sideroblastik anemi, demirin hem sentezine girememesi ve eritrosit prokürsörlerinin mitokondrilerinde demir birikimi ile karakterize, heterojen bir hastalık grubu olup herediter, akkiz idyopatik, ve akkiz sekonder tipleri vardır.

GİRİŞ

Sideroblastik anemi, kemik iliğinde normoblastların mitokondrisinde fazla miktarda demir birikimi ile karakterize çok değişik nedenlerle oluşabilen bir hastalık grubudur. Eritrosit prokürsörlerinin mitokondrisinde demir toplanması, defektif hem sentezi sonucu meydana gelmektedir. Çeşitli nedenlerle oluşan bu hastalık grubunda; 1- Kan tablosunda, hipokromik hücreler ve normokromik hücrelerin birlikte bulunmasıyla karakterize dimorfik görünüm. 2- Serum demirinin saturasyon yüzdesinin yükselmesi. 3 Kemik iliğinde patolojik sideroblastlarla karakterize hiperplazi ortak bulgulardır.

Sideroblast, stoplazmasında veya nükleusları etrafında, mitokondride demir birikimi ile karakterize normoblastlara (Yüzük şekli) denir. Son zamanlarda, sideroblastik anemi deyimi kemik iliğinde yüzük şeklinde sideroblastların bulunmasıyla karakterize anemi tipine sınırlandırılmıştır (1).

Harap olan eritrositlerden katabolize olan demir, gastrointestinal sistemden absorbe olan demir gibi, plazmada bulunan demir taşıyıcı protein, transferrin vasıtasıyla kemik iliğine verilir. Transferrin, beta globulin fraksiyonunda bir protein olup, bir molekül transferrin, iki atom demir bağlar. Transferin molekülü eritrositin membranına tutunur. (Şekil-1). bu molekülden ayrılan demir, hızla eritrositroblastın içine girer. Serbest kalan transferrin, bir başka iki atom demir bağlamak için plazmaya döner. Hücreye giren demir, bilinmeyen bir mekanizmayla mitokondriye, porfirin sentez yerine taşınır. Hemoglobinin globin kısmı ise bağımsız olarak poliribozomlarda sentez edilir ve hem'le birleşerek hemoglobini teşkil eder. Hem sentezinde kullanılmıyan demir, ilik retikulum hücreleri tarafından fagosite edilir (2). Nadiren, hem sentezinde kullanılmıyan demirin tamamı, reti-



Şekil: 1 Eritroblast da demirin metabolizması.

1. Demirin transferrinden eritroblastta verilmesi.
2. Demirin hücre mitokondrisine ve "hem" teşkil etmek üzere porfirin halkasına girişi.
3. Poliribozomlarda globin sentezi.
4. Hemoglobün ünitesini teşkil eden hem ve globin ünitesi.
5. Hem sentezinde kullanılmayan demirin R.E.S. tarafından yok edilmesi.

kulum hücreleri tarafından fagosite edilmez ve olgun eritrosit periferde hem sentezine katılmamış demirle birlikte verilir. Siderosit adını alan bu hücre, dalak kordonları ve sinusları arasından geçerken, dalak makrofajları tarafından yok edilir (3).

Eritrositler seri hücrelerinde demir metabolizması dikkate alındığında, hem yapısına girmeyen fazla miktarda demirin normoblastlarda birikimi ve patolojik sideroblastların meydana gelmesi için üç olasılık düşünülebilir. 1- Hem yapımı için gerekli demirden fazlasının hücreye verilmesi, 2- Kullanılmayan demirin fagosite edilmesindeki azalma, 3- Hem sentezinde bir bozuklukla beraber, hem dışındaki demirin kullanımındaki azalma.

Sideroblastik anemi, herediter, akkiz idiyopatik, akkiz sekonder olmak üzere değişik nedenlerle meydana gelmektedir.

Herediter Sideroblastik Anemi :

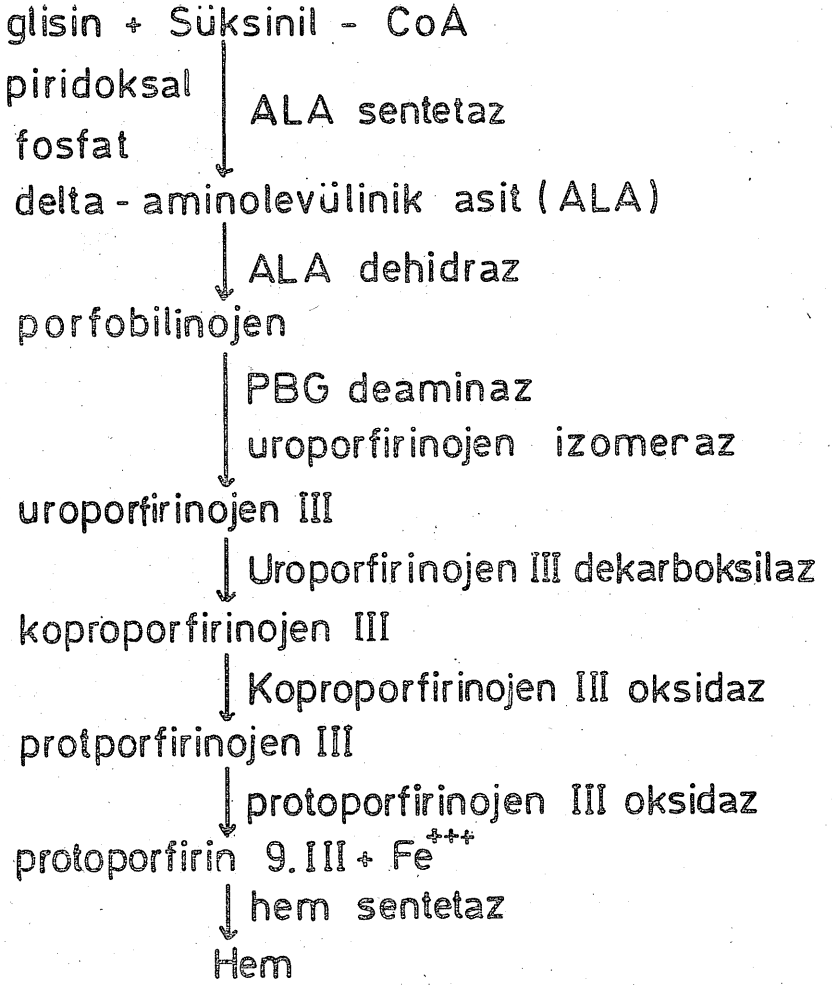
Bu hastalık, ilk kez 1946 yılında Rundles ve Falls tarafından "cinse bağılı herediter anemi" olarak tanımlanmıştır (4). 1956 yılında, Harris ve arkadaşları, "piridoksine cevap veren anemi" ismiyle bir vaka yayınladılar (5). Daha sonra birçok araştırmacı tarafından yayınlanmış vakalar bildirildi (6,7,8).

Sideroblastik anemilerin büyük çoğunluğu erkektir (9). Erkek vakaların tüm çalışmalarında, büyük çoğunluğu teşkil etmesi, bu vakaların cinse bağılı kromozomla ressesif geçiş gösterdiğini düşündürmektedir (10). Sideroblastik aneminin akraba aileleri arasında sıklıkla görüldüğünü bildiren çok sayıda yayın vardır. Bu ailelerde genellikle homozigot erkekler anemik olmakta, taşıyıcı kadınlarda anemi görülmemekle beraber morfolojik olarak anormal eritrositler bulunmaktadır. İstisnai olarak, bazı ailelerde taşıyıcı kadınlar hafif derecede anemik bulunmuşlardır (11, 12,13,14). Hastalığın başlangıcı, çocukluk çağında veya adolesan çağında olmaktadır.

1956 yılında Harris, plazma demirinin yüksekliği ile ve piridoksin tedavisini müteakip hemoglobin konsantrasyonunun kısmen düzelmesiyle karakterize bir anemi vakası bildirdi. Daha sonra bu konuda çok sayıda yayın yapılmasına karşın, sonuçların çelişkili olduğu gözlemlendi. Piridoksin tedavisi ile cevap alınan vakalara "piridoksine cevap veren anemi" denildi. Genel olarak piridoksin tedavisi sonucu, hemoglobin konsantrasyonu tam olarak normale dönmekte ve hücrelerdeki morfolojik anormallikler devam etmektedir. Farmakolojik dozlardaki (100-300 mg/gün) piridoksin alınımı, vakalardaki hematolojik değişmeye yeterli olmaktadır. Tedavi devamlı yapılmayıp kesilirse Hb konsantrasyonu düşmektedir. Bu hastalarda piridoksin eksikliğine neden olarak, diyetle piridoksin alınımı eksikliği ve malabsorbsiyon sendromu bulunmamakta, nörit veya dermatit gibi piridoksin eksikliği, bulgularına astlanmamaktadır.

Piridoksin (B₆), hem sentezi için gerekli bir vitamindir, vücutta biyolojik olarak aktif olan piridoksal 5 fosfata döner. Piridoksal 5 fosfat, delta amino levülinik asit sentetazla beraber glisin ve süksinil asitin birleşerek delta amino levülinik asit (ALA) teşkil etmesi için gerekli bir sübstanstır. ALA teşkili, hem sentezinde önemli bir adımdır (Şekil 2).

Konopka ve Hoffbrand, herediter sideroblastik anemili 5 vakanın kemik iliğinde, delta amino levülinik asit sentetaz enzimini ölçmüşler, 5 vakanın 4 ünde ALA sentetaz aktivitelerini düşük olarak bulmuşlardır. Bu hastalarda düşük olarak buldukları enzim aktivitesinin in vitro olarak piridoksal fosfat ilavesiyle düzeldiğini gözlemişlerdir. Araştırmacılar, bu araştırmaya dayanarak konjenital sideroblastik aneminin, ALA sentetaz apoenziminin anormal olması sonucu oluştuğunu öne sürmüşlerdir. Aynı iki araştırmacı, ALA sentetaz aktivitesini normal buldukları bir konjenital vakada, azalmış hem sentetaz aktivitesini gözlemişler ve aynı vakada eritrosit protoporifirin düzeylerinde artma saptamışlardır. Konopka ve Hoffbrand,



Şekil: 2 Hem sentezinin biyokimyasal yolu.

hem sentetaz enziminin konjenital olarak eksikliğinin bu hastadaki aneminin nedeni olduğunu düşünmüşlerdir (15). Aoki ve arkadaşlarının 1979 da ve Bottomley'in 1977'de inceledikleri konjenital sideroblastik anemili vakalarda, kemik iliği eritroblastlarında ALA sentetaz aktivitesini, hem sentetaz aktivitesini veya her ikisini düşük bulmuşlar ve aynı hastaların eritrositlerinde düşük protoporfirin düzeyi saptamışlardır (16-17). Her iki araştırmacı grubunun vakalarında, düşük enzim aktivitesi in vitro olarak ilave edilen piridoksal fosfatla normale dönmemiş, ve piridoksin tedavisine cevap vermemiştir. Bottomley iki konjenital sideroblastik anemi vakasında ALA sentetaz aktivitesini normal, hem sentetaz aktivitesini dü-

şük bulmuştur. Bu çalışmalar, konjenital sideroblastik aneminin, hem sentezinde farklı defektler olan heterojen bir grup olduğunu ortaya çıkarmıştır.

İdiyopatik Sideroblastik Anemi :

Son zamanlarda artan bir sıklıkla, yaşlılarda, ailevi hikaye vermeyen sideroblastik anemi vakaları bildirilmektedir (18). ISA, seks ayrımı göstermemektedir. Bu hastalarda konjenital sideroblastik anemiden farklı hematolojik bulgular gözlenmektedir. 1- Nötropeni ve pseudo Pelger Huet hücreleri. 2- Trombositopeni. 3- Patolojik sideroblastların eritrosit prokürsörlerinin primitif dönemlerinde ortaya çıkması (19). Folik asit eksikliği olmaksızın kemik iliğinde megaloblastik değişmeler. 5- Bu hastalarda lösemiye dönüşümün sıklığı (20). Az sayıda vakada farmakolojik dozlarda piridoksin, folik asit ve androjenlerin yalnız veya kombine halde kullanılmaları ve hematolojik düzelmeler görüldüğü gözlenmiştir.

İdiyopatik^o sideroblastik aneminin patogenezi bilinmemekte, hemoglobinin sentezindeki defektle oluşan bu aneminin nedeni olarak çeşitli faktörler öne sürülmektedir. Ritçhey ve ark. 1979 yılında, kemik iliğinde patolojik sideroblastların varlığı ile karakterize, aile hikayesi olmayan, piridoksine cevap vermiyen, hastalık öncesi hematolojik bulguları normal olan, bu nedenle akkiz bir sideroblastik anemi kabul edilen bir vakada, serum Ig G fraksiyonunda, hastanın eritropoezini süprese eden bir antikör varlığını gözlemişlerdir. Aynı araştırmacılar cyclophosphamide tedavisi uyguladıktan sonra hastada normal eritropoez görülmeye başladığını, sideroblastların kaybolduğunu ve hastanın serumunun invitro olarak eritropoezi inhibe etme gücünün ortadan kalktığını gösterdiler (21). Konupka ve Hoffbrand, oniki akkiz idiyopatik sideroblastik anemi vakasının hepsinin kemik iliğinde eritroblastlarda piridoksal fosfat aktivitesini, ve ayrıca hemsentetaz aktivitesini düşük olarak bulmuşlardır (15) Konupka ve Hoffbrand, bu neticeleri dikkate alarak primer akkiz sideroblastik aneminin heterojen bir hastalık grubu olduğu kanısına varmışlardır (15).

Konjenital sideroblastik anemi seyrek görülen bir anemi tipi olup, Cooley (22), Runtles ve Falls'ın ilk tanımlarından (4) 1980 yılına dek tahminen yüz vaka yayımlanmıştır. Bu hastaların hemen hepsinde dimorfizm gösteren hipokromik anemi mevcut olup semptomları doğumdan sonra 10 yaşına kadar olan sürede ortaya çıkmaktadır. Anemiklerin hepsi erkek olup, seks kromozomuyla geçiş gösteren vakalar bildirilmiştir. Işık mikroskobu ile olduğu gibi ultrastruktürel çalışmalarda konjenital sideroblastik anemide demir birikimi, akkiz anemilerde farklı olarak olgun normoblastlarda görülmektedir. Buna karşılık akkiz sideroblastik anemilerde mitokondrüyumda bulunan demir birikimi eritrosit prokürsörlerinin erken dönemlerinde meydana gelmektedir.

Dameshek, idiyopatik sideroblastik aneminin, eritremik milyeloz veya Di Guiguelmo sendromunun erken dönemi olduğunu öne sürmüş ve eğer bu hastalar

yeter müddet yaşarlarsa bunların yüzde ellisinin akut lösemiye dönüşebileceğini bildirmiştir. (23) Diğer taraftan Wintrobe ve arkadaşlarının, daha önce yayınlanan 44 vak'alık bir ISA serisinde % 7 oranında akut miyeloblastik lösemi geliştiğini gözlemişlerdir. Cheng ve arkadaşları idyopatik sideroblastik aneminin lösemiye dönüşümünde bazı risk faktörleri bildirmişlerdir. Bu araştırmacılara göre ağır anemisi olanlarda, daha düşük retikülosit sayısı olanlarda, transfüzyon gereksinimi gösterenlerde ve trombositopenisi olanlarda lösemiye dönüş eğilimi yüksektir. (24)

Sekonder Sideroblastik Anemi :

Bazı lösemi (20) miyelom (20) veya metastatik karsinom vakalarında, kurşun zenirlenmelerinde (25) alkoliklerde (26) antitüberkülo ilaçların kullanımında (27) sekonder sideroblastik anemi vakaları bildirilmiştir.

SUMMARY

SIDEROBLASTIC ANEMIA

Sideroblastic anemia is characterized by inability of the iron to enter into the hem synthesis and by accumulation of the iron in the mitochondria of the erythrocyte precursors. Sideroblastic anemia is a group of heterogeneous disease there are hereditary, acquired idiopathic and acquired secondary types.

KAYNAKLAR

- 1- Lawrence, R., Hilman, S., Robert, H.S.: Vitamin B6 metabolism in idiopathic sideroblastic anemia and related disorders. British journal of Haematology, 42: 239-253 1979.
- 2- Bessis, M.C. and Breton G.J. Iron metabolism in the bone marrow as seen by electron microscopy a critical review. Blood 19: 635 1962.
- 3- Crosby, W.H. Normal functions of the spleen relative to red blood cells. Blood 14: 399 1959.
- 4- Rundles, R.W., and Falls, H.F.: Hereditary sex linked anemia. Amer. j. Med. Sci. 211: 641 1946.
- 5- Harris, J.W.: Pyridoxine responsive anemia in the human adult. Proc.Soc. Exp. Biol. Med. 91: 427, 1956.
- 6- Heilmeyer, L. Emmish, J. Nennemann, H.H.: Ubereine neukartige hypochrome anemie bei zwei geschwestern auf der grundlage einer eisen Vermertungs störung anemia sideroachrestiaca hereditaria. Schweiz Med. Wschi 8: 1237, 1957.

- 7- Lee, G.R.: The response of free erythrocyte protoporphyrin to pyridoxin therapy in a patient with sideroblastic anemia. *Blood* 27: 557, 1966.
- 8- Dacie, J.V., Mollin, D.L.: Siderocytes, sideroblasts and sideroblastic anemia. *Acta. Med. Scand.* 445:237, 1966.
- 9- Buchanan, R.G.: Bottemley, S.S.: Nitschke, R.: Bone marrow delta amino levulinic synthase deficiency in a female with congenital sideroblastic anemia. *Blood* 55: I, 1980.
- 10- Elves, M.W., Burne, M.S., Israels, M.C.G.: Pyridoxine responsive anemia determined by an x linked gene. *J. Med. Genet.* 3,4 1966.
- 11- Losowsky, M.S., Hall, R.: Hereditary sideroblastic anemia. *Brit. j. Haemat.* 11: 70, 1965.
- 12- Losowsky, M.S.: Hall, R.: Hereditary sideroblastic anemia. *Brit. j. Haemat.* 11: 70, 1965.
- 13- Weatherall, D.J., Hembrey, M.E., Hall, E.G.: Familial sideroblastic anemia problems of Xg and X chromosome inactivation. *Lancet.* 2: 744. 1970.
- 14- Lee, G.R., Mac Diarmid, W. D., Cartwright, G.E.: Hereditary X linked sideroachrestic anemia the isolation of two erythrocyte populations differing from Xga blood type and porphyrin content. *Blood* 32: 59 1968.
- 15- Konopka, L., Hoffbrand, A.V.: Haem synthesis in sideroblastic anemia. *Brit. journal of Haematology*, 1979, 42. 73-83.
- 16- Aoki, Y. Muranaka, S. Nakabayashi, K.: Erythroblasts of patients with pyridoxine responsive anemia. *Clinical Invest* 64: 196, 1979.
- 17- Bottomley, S.S.: Porphyrin and iron metabolism in sideroblastic anemia. *Seminars in Haematology* 14: 1979.
- 18- Sullivan, A.L.: Weintraub, L.R.: Sideroblastic anemia. An. Approach to diagnosis and management. Symposium on Clinical signs of Blood to diagnosis and management. Symposium on Clinical signs of Blood Disease. *Medical Clinics of North America.* 57: 2, 1973.
- 19- Hall, R., Losowsky, M.S.: The distribution of erythroblast iron in sideroblastic anemia. *Brit. j. Haemat.* 12: 334, 1966.
- 20- Catovsky, D. Shaw, M.T.: Hoffbrand, A.V.: Sideroblastic anemia and its association with leukemia and myelomatosis, A report of five cases. *Brit. j. Haemat.* 20: 385, 1971.
- 21- Ritchey, K.A., Hoffman, R., Dainiak, N. et al. Antibody mediated Acquired Sideroblastic anemia; response to cytotoxic therapy. *Cancer.* 44: 1979.

- 22- Cooley, T.B.: A severe type of hereditary anemia with elliptocytosis: Interesting sequence of splenectomy. *Amer. j. Med. Sci.* 209: 561, 1945.
- 23- Dameshek, W.: Sideroblastic anemia is this a malignancy. *Brit. j. Haemat* 11: 52, 1965.
- 24- Cheng, D.S., Kushner, j.P.: Wintrobe, M.M. Idiopathic Refractory Sideroblastic Anemia. *Cancer*, 44: 724-731, 1979.
- 25- Goldberg, A. Lead poisoning as a disorder of heme synthesis. *Sem. Haemat.* 5: 424, 1968.
- 26- Hines, j.D. Reversible megaloblastic and sideroblastic marrow abnormalities in alcoholic patients *Brit. j. Haemat* 16: 87, 1969.
- 27- Roberts, P.D.: Hoffbrand, A.V. Mollin, D.L.: Iron and folate metabolism in tuberculosis. *Brit. j. Med.* 2: 198, 1966.