

## Sideroblastik Anemi

*Özden VURAL \**  
*Lutfi GÖKMEN \*\**  
*Mehmet ÇELEBİ \*\**

### GİRİŞ

Sideroblastik anemi, kemik iliğinde normoblastların mitokondrisinde fazla miktarda demir birikimi ile karakterize çok değişik nedenlerle oluşabilen bir hastalık grubudur. Eritrosit prekürsörlerinin mitokondrisinde demir toplanması, defektif hem sentezi sonucu meydana gelmektedir. Çeşitli nedenlerle oluşan bu hastalık grubunda; 1-Kan tablosunda, hipokromik hücreler ve normokromik hücrelerin birlikte bulunması ile 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 tipiyle 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 transferin, iki atom demir bağlar. Transferrin molekülü eritrosit membranına tutunur (Şekil 1), bu molekülden ayrılan demir, hızla eritroblastın içine girer. Serbest kalan transferrin bir başka iki atom demiri bağlamak için plazmaya döner. Hücreye giren demir, bilinmeyen bir mekanizmayla mitokondriye, porfirin sentez yerine taşınır. Hemoglobinin globulin kısmı ise bağımsız olarak poliribozomlarda sentez edilir ve hem'le birleşerek hemoglobini teşkil eder. Hem sentezinde kullanılmayan demir, kemik iliği retikulum hücreleri tarafından fagosite edilir (2). Nadiren, hem sentezinde kullanılmayan demirin tamamı, retikulum hücreleri tarafından fagosite edilemez ve olgun eritrosit periferde hem sentezine ka-

tılmamış demirle birlikte verilir. Siderosit adını alan bu hücre, dalak kordonları ve sinüsleri arasından geçerken, dalak makrofajları tarafından yok edilir (3).

Eritrositer 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 idiopatik ve akkiz sekonder olmak üzere değişik nedenlerle meydana gelmektedir.

### HEREDİTER SİDEROBLASTİK ANEMİ

Bu hastalık, ilk kez 1946 yılında Rundles ve Falls tarafından "cinse bağlı herediter anemi" olarak tanımlanmıştır (4). 1956 yılında, Harris ve arkadaşları, "pridoksine cevap veren anemi" ismi ile 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 bağlı kromozomla ressesif geçiş gösterdiğini düşündürmektedir (10). Sideroblastik aneminin akraba aileleri arasında sıklıkla görüldüğünü bildiren çok sayıda yayın vardır. Bu ailelerde genellikle homozigo 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 adölesan çağında olmaktadır.

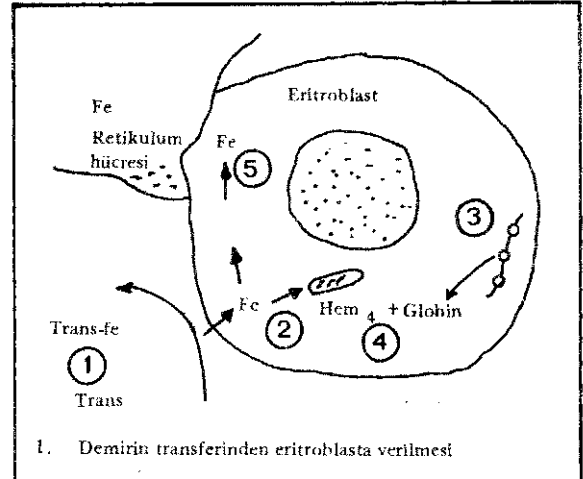
\* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

\*\* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlileri

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

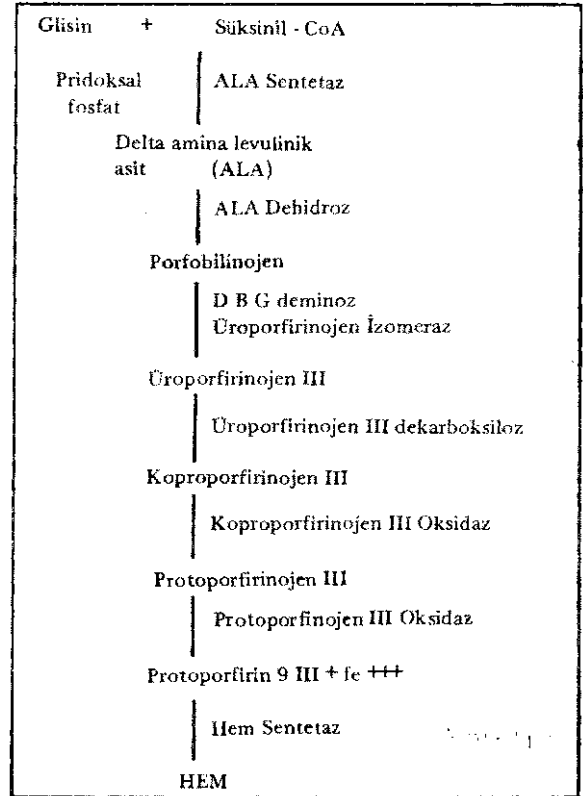
Pridoksin (B 6), hem sentezi için gerekli bir vitamindir. Vücutta biyolojik olarak aktif olan pridoksal - 5 - fosfat'a döner. Pridoksal - 5 - fosfat, delta amino levulinik asit sentetaz'la beraber glisin ve süksinil asidin birleşerek delta amino levulinik asit (ALA) teşkil etmesi için gerekli bir substansdır. ALA teşkili, hem sentezinde önemli bir adımdır (Şekil-2).

Konopka ve Hoffbrand, hereditör sideroblastik anemili 5 vakanın kemik iliğinde, delta amino levulinik asit sentetaz enzimini ölçmüşler ve 5 vakanın 4'ünde ALA sentetaz aktivitelerini düşük olarak bulmuşlardır. Bu hastalarda düşük olarak buldukları enzim aktivitesinin in vitro olarak pridoksal fosfat ilavesi ile 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 protoporfirin düzeylerinde artma saptamışlardır. Konopka ve Hoffbrand, hem sentetaz enziminin konjenital olarak eksikliğinin bu hastadaki anemiye neden olarak düşünülmüşlerdir (15). Aoki ve arkadaşlarının 1979'da 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 düzeyini saptamışlardır (16, 17). Her iki araştırmacı grubunun vakalarında, düşük enzim aktivitesi in vitro olarak ilave edilen pridoksal fosfatla normale dönmemiş, pridoksin tedavisine cevap vermemiştir. Bottomley, iki konjenital sideroblastik anemili vakada ALA sentetaz aktivitesini normal, hem sentetaz aktivitesini düşük bulmuştur. Bu çalışmalar, konjenital



1. Demirin transferinden eritroblastta verilmesi
2. Demirin hücre mifokondrisine 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 RES tarafından yok edilmesi.

Şekil - 1 : Eritroblast'da Demir Metabolizması



Şekil - 2 : Hem Sentezinin Biyokimyasal Yolu

sideroblastik aneminin, hem sentezinde farklı defektler olan heterojen bir grup olduğunu ortaya çıkarmıştır.

#### İDİOPATİK SİDEROBLASTİK ANEMİ

Son zamanlarda artan bir sıklıkla, yaşlılarda, ailevi hikâye vermeyen sideroblastik anemi vakaları bildirilmektedir (18). İdiopatik sideroblastik anemi, seks ayırımı göstermemektedir. Bu hastalarda konjenital sideroblastik anemiden farklı hematolojik bulgular gözlenmektedir. 1- Nötropeni ve pseudo Pelger Hu et hücreleri, 2- Trombositopeni, 3- Patolojik sideroblastların eritrosit prekürsörlerinin primitif dönemlerinde ortaya çıkması (19). 4- Folik asit eksikliği olmaksızın kemik iliğinde megaöblastik değişmeler, 5- Bu hastalarda lösemiye dönüşümün sıklığı (20). Az sayıda vakada farmakolojik dozlarda pridoksin, folik asit ve androjenlerin yalnız veya kombine halde kullanılmaları ve hematolojik düzelmeler görüldüğü gözlenmiştir.

İdiopatik sideroblastik aneminin patogenezi bilinmemekte, hemoglobin sentezindeki defekte oluşan bu aneminin nedeni olarak çeşitli faktörler öne sürülmektedir. Ritchey ve arkadaşları 1979 yılında, kemik iliğinde patolojik sideroblastların varlığı ile karakterize, aile hikâyesi olmayan, pridoksinle cevap vermeyen, hastalık öncesi hematolojik bulguları normal olan, bu nedenle akkiz bir sideroblastik anemi kabul edilen bir vakada, Ig G fraksiyonunda, hastanın eritropoezini supresse eden bir antikor varlığını gözlemişlerdir. Aynı araştırmacılar siklofosfamid tedavisi uygulandıktan sonra hastada normal eritropoez görülmeye başladığını, sideroblastların kaybolduğunu ve hastanın serumunun in vitro olarak eritropoezi inhibe etme gücünün ortadan kalktığını gösterdiler (21). Konupka ve Hoffbrand, 12 akkiz idio-patik sideroblastik anemi vakasının hepsinin kemik iliğinde eritroblastlarda pridoksal fosfat aktivitesini ve ayrıca hem sentetaz 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), Rundles ve Falls'ın ilk tanımlarından (4) 1980 yılına dek tahminen 100 vaka yayınlanmıştır. 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 mikroskopi ile olduğu gibi ultrastrüktürel çalışmalarda konjenital sideroblastik anemide demir birikimi, akkiz anemilerden farklı olarak olgun normoblastlarda görülmektedir. Buna karşılık akkiz sideroblastik anemilerde mitokondriyumda bulunan demir birikimi eritrosit prekürsörlerinin erken dönemlerinde meydana gelmektedir.

Dameshek, idio-patik sideroblastik aneminin, eritremik miyeloz veya Di Guglielmo sendromunun erken dönemi olduğunu öne sürmüş ve eğer bu hastalar yeter müddet yaşarlarsa bunların % 50'sinin akut lösemiye dönüşebileceğini bildirmiştir (23). Diğer taraftan VVintrobe ve arkadaşlarının, daha önce yayınlanan 44 vakalık bir idio-patik sideroblastik anemi serisinde % 7 oranında akut miyeloblastik lösemi geliştiğini gözlemişlerdir. Cheng ve arkadaşları idio-patik sideroblastik aneminin lösemiye dönüşümünde bazı risk faktörleri bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar göre, ağır anemisi olanlarda, daha düşük retikülasit sayısı olanlarda, transfüzyon gereksinimi gösterenlerde ve trombositopenisi olanlarda lösemiye dönüşüm eğilimi yüksektir (24).

#### SEKONDER SİDEROBLASTİK ANEMİ

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

#### KAYNAKLAR

1. Lawrence, R., Hilman, S., Robert, H.S. : Vitamin B6 metabolism in idiopathic sideroblastic anemia and related disorders. Brit J Hematol. 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, S.W., and Falls, H.F. : Hereditary sex linked anemia. Am 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. Heilmayer, L., Emmish, J., Nennemann, H.H. : Ueber eine neuartige hypochrome anemia bei zwei sideroachrestia hereditaria. Schweiz Med. Wschi. 8: 1237, 1957.

7. Lee, G.R. : The response of free erythrocyte protoporphyrine 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. : Bone marrow delta aminolevulinat synthase deficiency in a female with congenital sideroblastic anemia. *Blood*. 55: 1, 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., Half, R. : Hereditary sideroblastic anemia. *Brit J Hematol.* 11: 70, 1965.
12. Losowsky, M.S., Hall, R. : Hereditary sideroblastic anemia. *Brit. J Hematol.* 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, 1968.
14. Lee, G.R., Mac Diarmid, W.D., Cartwright, G.E. : Hereditary X linked sideroblastic 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 J Hematol.* 1979, 42, 73-83.
16. Aoki, Y., Muranaka, S., Nakabayashi, K. : Erythroblasts of patients with pyridoxine responsive anemia. *Clin Invest.* 64 : 196, 1979.
17. Bottomley, S.S. : Porphyrin and iron metabolism in sideroblastic anemia. *Seminars in Hematol.* 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. *Med Clin North Am.* 57: 2, 1973.
19. Hali R., Losowsky, M.S. : The distribution of erythroblasts iron in sideroblastic anemia. *Brit J Haematol.* 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 Haematol.* 20 : 385, 1971.
21. Ritchey, K.A., Hoffman, R., Daniak, N., ve ark. : Antibody mediated Acquired Sideroblastic Anemia, responds to cytotoxic therap. *Cancer.* 44: 1979.
22. Cooley, T.B. : A severe type of hereditary anemia with elliptocytosis : *Amer J Med. Sci.* 209 : 561, 1945.
23. Dameshek, : Sideroblastic anemias 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: 724-31, 1979.
25. Goldberg, A : Lead poisoning as a disorder of heme synthesis. *Sem Hematol.* 5 : 424, 1968.
26. Hines, J.D. : Reversible megaloblastic and sideroblastic marrow abnormalities in alcoholic patients. *Brit J Haematol.* 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.