

# Sideroblastik Anemiler

## SIDEROBLASTIC ANEMIAS

Cengiz BEYAN\*, Kürşad KAPTAN\*\*, Türker ÇETİN\*\*\*

\* Doç.Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi Hematoloji BD,  
\*\* Uz.Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi Hematoloji BD,  
\*\*\* Yrd.Doç.Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi Hematoloji BD, ANKARA

### Özet

Sideroblastik anemiler hem herediter hem de akkiz formlarda görülebilir ve genellikle eritroid seri hücrelerinde hem biyosentezindeki kusura bağlıdır. Herediter X'e bağlı sideroblastik aneminin eritroid seri hücrelerine spesifik ALA sentetaz genindeki mutasyonlar nedeniyle oluştuğu gösterilmiştir. Akkiz form genellikle yaşlılarda görülür ve myelodisplastik sendrom olarak değerlendirilir. Sideroblastik anemiye hipokromi ve herediter formda mikrositoz, akkiz formda ise makrositoz eşlik eder. Bu hastalık grubunda kemik iliğinde ring sideroblastlar ve makrofajlardaki demir miktarında artış vardır. Herediter sideroblastik anemili çoğu hasta hafif derecede bir anemi ile yıllarca spesifik bir tedaviye gereksinim göstermez. Hem akkiz hem de herediter formda inepektif eritropoez artmıştır ve bu durum intestinal demir emilimindeki artış ile birlikte. Bu tip hastalarda, ana komplikasyon olan, demir yüklenmesi gelişebilir. Anemili olguların bazılarında piri-doksinin farmakolojik dozlarına yanıt alınabilir, ancak çoğu hastada kan transfüzyonuna gereksinim olur.

**Anahtar Kelimeler:** Sideroblastik Anemi

T Klin Tıp Bilimleri 2001, 21:432-437

Sideroblastik anemiler kemik iliği aspirasyonunda ring sideroblastların görülmesi ile tanı konan ve değişen ciddiyette anemi bulunan heterojen bir grup hastalıktır. Periferik yaymada hipokromik eritrositler gözlenir. Bu eritrositler herediter formlarda mikrositik iken akkiz formlarda genellikle makrositiktirler. Otomatik kan sayım cihazları ile elde edilen eritrosit parametreleri eritrosit çaplarındaki farklılığa bağlı olarak bimodal eritrosit volüm dağılımı gösterirler. Tanı kemik iliği aspirasyonunun Prusya mavisini boyanmış preparatlarının incelenmesi ile konur. Bu boyamalarda çekirdeğin üçte bir veya daha fazlasını halka şek-

**Geliş Tarihi:** 20.12.2000

**Yazışma Adresi:** Dr.Cengiz BEYAN  
GATA Hematoloji BD  
06018 Etlik, ANKARA

432

### Summary

Sideroblastic anemias occur in both inherited and acquired forms usually due to a defect of heme biosynthesis in erythroid cells. Inherited X-linked sideroblastic anaemia has been shown to be caused by mutations in the erythroid-specific ALA synthase gene. Generally the acquired form is a disease of older adults and is considered a myelodysplastic syndrome. Sideroblastic anemias are often accompanied by hypochromia, and microcytosis in inherited form, macrocytosis of erythrocytes in acquired form. This group of disorders is characterized by the presence of ringed sideroblasts in the bone marrow and increased stainable iron in bone marrow macrophages. Many patients with inherited sideroblastic anemia remain stable for years with a relatively mild degree of anemia and require no specific treatment. Both the inherited and acquired forms are characterized by markedly increased ineffective erythropoiesis, which is associated with increased intestinal iron absorption. Such patients may develop iron overload that is a major complication of this disorder. Some patients with anemia may respond to pharmacological doses of pyridoxine, but blood transfusions become necessary in the majority of these patients.

**Key Words:** Sideroblastic Anemia

T Klin J Med Sci 2001, 21:432-437

linde çevreleyen demir pozitif (siderotik) granülleri içeren eritrositlerin yani ring sideroblastların mevcudiyeti gözlenir. Bu siderotik granüllerin elektron mikroskobu ile incelenmesi yapıldığında ferrik fosfat ve ferrik hidroksitin amorf depolanmalarını içeren mitokondriiler olduğu görülür.

Sideroblastik anemiler farklı etiyolojilere bağlı olabilmekle birlikte genel anormallik kemik iliğindeki eritroid hücrelerde hem biyosentezindeki bozulmadır. Sideroblastik anemilerin büyük çoğunluğu akkiz ve eritropoezi ilgilendiren klonal hastalıklar olup değişen derecelerde myelodisplastik özellikler içerirler (Tablo 1).

### Hereditör Sideroblastik Anemi

#### Biyolojik ve Moleküler Özellikler

Hereditör sideroblastik anemilerin X'e bağlı formlarında hastalardaki eritroid hücreler genellikle düşük

T Klin Tıp Bilimleri 2001, 21

**Tablo 1.** Sideroblastik Anemilerin Sınıflandırılması

❖ Herediter	X'e bağlı, otozomal dominant veya resesif
❖ Akkiz	İdiyopatik akkiz (ring sideroblastlar ile refrakter anemi), önceki kemoterapi, radyoterapi veya transizyonel myelodisplazi/myeloproliferatif hastalıklara eşlik eden form
❖ İlaçlar	Alkol, izoniazid, kloramfenikol, diğer ilaçlar
❖ Nadir Olgular	Pearson sendromu, bakır eksikliği veya çinko yüklenmesi, hipotermi

aminolevulinik asit sentetaz (ALAS) aktivitesi sergilerler (1-5). Piridoksal fosfat bu enzim için kofaktör olduğundan bu enzimle ilgili defektler daha ziyade piridoksin tedavisine cevap veren anemili hastalarda gözlenmiştir. Bununla birlikte, piridoksine cevapsız orta derecede anemili hasta bayanlarda bile kemik iliği örneklerinde ALAS'ın düşük seviyelerde olduğu gösterilmiştir (3,5). X'e bağlı piridoksine cevap veren sideroblastik anemili bazı erkek hastalarda, kemik iliğindeki düşük ALAS aktivitesi hastaya piridoksin tedavisi yapıldığı ve anemisi düzeltildiği zaman normalin üzeri seviyelere kadar artış göstermektedir (2,3,6). Diyetle piridoksin desteği sonrası ALAS aktivitesindeki artışın birkaç muhtemel açıklaması vardır. Birincisi, piridoksin (veya fosfatı) sentezi takiben enzimin stabilizasyonunu sağlamaktadır (6). İkincisi, piridoksin mutant ALAS'ı mitokondrial proteazların degradasyonundan korumaktadır (2). Son olarak, mutant enzim normal aktivite için piridoksal fosfatın daha yüksek miktarlarına ihtiyaç göstermektedir (3).

ALAS enzimi için gen X kromozomunda lokalizedir ve bu gen bölgesi X'e bağlı piridoksine cevap veren sideroblastik anemilerdeki birçok mutasyondan sorumlu tutulmaktadır (7,8). Herediter sideroblastik anemili bireylerde veya ailelerde iki düzineden fazla mutasyon tanımlanmıştır. Bunların çoğunda ALAS'ın 388. sırasındaki treoninden serine dönüşüm ile sonuçlanan sitozinden guanine dönüşüm gibi tek baz değişimi saptanmıştır (6).

### Genetik Özellikler

Herediter sideroblastik anemili ailelerin büyük çoğunluğunda X'e bağlı genetik geçiş nedeniyle erkekler etkilenmiştir. Bazı ailelerde diğer X'e bağlı hastalıklarla (glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, sideroblastik anemi ile birlikte ataksi vb.) birliktelik tanımlanmıştır (9-11). Otozomal dominant veya resesif geçiş gözlenen iyi tanımlanmış sideroblastik anemili aileler de mevcuttur (12-14).

### Klinik ve Laboratuvar Özellikler

Klasik olarak anemi çocukluk çağından beri vardır, ancak bazı hafif anemili olgularda anemi orta yaşlara kadar belirmeyebilir. Hatta bazen anemi yaşlılıkta dahi gelişebilir (15). Bazı olgular sadece aile taraması esnasında teşhis

edilebilir. Bir olguya herediter sideroblastik anemi tanısı konduğu zaman aile taraması mutlaka yapılmalıdır. Diğer hastalar diabetes mellitus veya kalp yetmezliği gibi demir yüklenmesi bulguları ile gelirler. Demir yüklenmesi hafif anemili olgularda ve nadiren bayan taşıyıcılarda dahi görülebilir. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ile beraber hepatosplenomegali görülebilir.

Anemi oldukça değişken olup bazen gözlenmeyebilir. MCV düşüktür ve RDW artmış olabilir. Anemi ağır olduğu zaman MCV 50 fL kadar düşük olabilir. Periferik yaymada hipokromik ve mikrositik morfolojili hücreler ile zıt olarak normokromik normositik morfolojili hücreler bir arada gözlenir (dimorfizm). Hafif anemili hastalarda ve bayan taşıyıcılarda en karakteristik özellik eritrosit dimorfizmidir. Piridoksinle tedavi olmuş olgularda dahi MCV normale dönmez. Lökosit sayısı normaldir, trombosit sayısı normal veya artmıştır.

Serum demiri artmıştır ve transferrin saturasyonu da yüksektir. Serum ferritini değişken düzeylerde yüksektir. Ferrokinetik ölçümlerde ineffectif eritropoezi kanıtlamak mümkündür. 10-14 gün sonra eritrositlerde demir izotopunun azalmış retansiyonu ile birlikte plazma demir klerensinin hızlanmış olduğu gözlenir. İneffectif eritropoezin bazı diğer özellikleri de değişen düzeylerde bulunur: bilirubinde hafif artış, haptoglobinde azalma, LDH'da hafif artış. Demir yüklenmesinin boyutları transfüzyon yapılmayan olgularda aneminin düzeyi ile hafif ilişkilidir. İneffectif eritropoezin derecesi demir yüklenmesinin düzeyini belirlemede daha iyi bir indikatördür. Ferrokinetik çalışma yapılmadığı zaman, klinik tablonun normallğine karşılık eritroid hiperplazinin ileri derecelerde olması ineffectif eritropoezin belirlenmesinde kaba bir fikir verir (16, 17).

### Ayrırtıcı Tanı

Herediter sideroblastik anemi idiyopatik hemokromatozisten ayrılmalıdır ki her ikisinde de demir yüklenmesinin biyokimyasal bulguları ve demir birikiminin doku dağılımı benzerdir. Hasta ve aile bireyleri için dikkatli hematolojik değerlendirme yapılmalıdır. İdiyopatik hemokromatoziste hemoglobin ve MCV normal olabilir.

### Tedavi

Herediter sideroblastik anemili tüm hastalarda üç ay süreyle oral yolla 100-200 mg/gün piridoksin denenmelidir. Cevap değişkendir ve anemi tamamen düzelebileceği gibi hemoglobin düzeylerinde hiç değişme olmayabilir. Piridoksinle anemi tamamen düzelse bile MCV normal değerlere dönmeyebilir ve hipokromik ve mikrositik eritrositlerden oluşan bir populasyon daima sebat edebilir. Herediter sideroblastik anemili hastaların % 25-50'sinde piridoksine tam veya kısmi cevap gözlenir ve cevap verenlerde bu vitamene hayat boyu devam edilmelidir. Günde 100-200 mg piridoksinle uzun süreli tedavide periferik nöropati gözlendiğinden her cevap veren hastada doz

azaltımı uygulanmalı ve en düşük dozda idame yapılmalıdır (18). Erişkinlerde normal beslenmede piridoksin ihtiyacı 1-2 mg/gün olup, bazı hastalarda 4 mg/gün gibi düşük dozların bile etkili olduğu gözlenmiştir (6). Eritroid hiperplazi ihtiyacı arttırdığından mutlaka folik asit desteği yapılmalıdır. Oral piridoksin yanıtı olup parenteral yolla piridoksal-5'-fosfata iyi cevap veren olgu raporu mevcuttur (19).

Piridoksin cevapsız ağır anemili olgularda transfüzyon desteği ana yaklaşımdır. Lökosit filtreleri ile düzenli eritrosit süspansiyonu transfüzyonları semptomları düzeltir ve normal gelişimi sağlar. Transfüzyonlar başladıktan sonra demir yüklenmesi ve sekonder hemosiderozis hızla gelişir ve bu nedenle başlangıçtan itibaren desferrioksamini şelasyon tedavisine de başlanmalıdır.

Hafif veya orta derecede anemisi olan ve demir yüklenmesi bulunan hastalarda demirin uzaklaştırılması büyük yarar sağlayabilir (16, 17). Bu hastalar aralıklı flebotomiye genellikle iyi tolere ederler ki bu olgular için şelasyon tedavisine göre daha çok tercih edilir ve ferritin düzeyleri 300 ng/ml altına düşene kadar devam edilmelidir. Demir yüklenmesi olan tüm hastalarda askorbik asit preparatları verilmesinden kaçınılmalıdır; çünkü askorbik asit hem demirin absorpsiyonunu, hem de doku toksisitesini artırır. Alkolden kaçınılmalıdır. Bu hastalıkta splenektomi kontrendikedir.

### **Akkiz İdiyopatik Sideroblastik Anemi**

Akkiz idiyopatik sideroblastik anemi idiyopatik olabilir veya kemoterapi veya radyoterapiyi takiben oluşabilir. Olguların tamamı yakınında kemik iliğinde diseritropoez gözlenir ve myeloid prekürsörlerde ve megakaryositlerde de displastik değişiklikler vardır. Akkiz idiyopatik sideroblastik anemi FAB grubu tarafından tanımlanmış "refractory anemia with ring sideroblasts" tanısal kategorisine karşılık gelir (20).

### **Biyolojik ve Moleküler Özellikler**

Myelodisplastik sendromlar içerisinde yer alan akkiz idiyopatik sideroblastik anemide klonal hematopoezin mevcudiyeti gösterilmiştir. Bunun spesifik delili ilk kez glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği için heterozigot olan, cilt ve T lenfositlerinde iki izoenzimi taşıyan, ancak eritrosit, granülosit, trombosit ve B lenfositlerinde tek G-6-PD enzimi bulunan bir kadında gösterilmiştir (21). Bu teknik G-6-PD heterozigotluğu bulunan yalnız birkaç kadında işe yararken, RFLP analizi uygun problemlerin kullanımı ile kadınların büyük çoğunluğuna tatbik edilebilir (22). Sonuçta, akkiz sideroblastik anemide myelodisplastik özelliklerin eşlik ettiği veya etmediği monoklonal bir hematopoez gözlenir. İlk yayınlarda akkiz idiyopatik sideroblastik anemilerde kemik iliğinde ALAS seviyelerinin çok düşük olduğu ifade edilmişse de kabul görmemiştir ve anormal klondaki defektif hem sentezinin sebebi olarak gözükmemektedir.

### **Etyoloji**

Akkiz sideroblastik anemili hastaların yaklaşık olarak %60'ında klonal kromozomal değişiklikler bulunur. Karakteristik değişiklikler monozomi 7, trizomi 8, 5., 7., 11. veya 20. kromozomları etkileyen delesyonlar ve translokasyonlardır. Sideroblastik anemi kemoterapi veya radyoterapiye sekonder olduğu zaman kromozomal değişiklikler tamamı yakınında bulunur ve birden fazla sayıdadır. Bu değişiklikler arasında, kromozomun tamamında kayıp (kromozom 5 ve/veya 7), kromozomun uzun kolunda delesyon (kromozom 5, 7 veya 13) ve translokasyonlar en klasik olanlarıdır (23, 24). Bir hastada kromozom 5 ve/veya 7'de kayıp olduğu zaman, hasta mutlaka geçmişinde mutajenik bir kimyasal ajanla temas yönünden sorgulanmalıdır (25). Bununla birlikte, akkiz sideroblastik anemide görülebilir kromozomal değişikliklerin gelişimi muhtemelen geç bir olaydır ve genetik olarak stabil olmayan kök hücreye ait klonun büyümeye başladığını gösterir (26).

### **Klinik ve Laboratuvar Özellikler**

Bu anemi genellikle orta yaşlı veya yaşlı hastalarda sinsi olarak gelişir. MCV normal veya artmıştır ve periferik yaymada hipokromik eritrositlerden oluşan bir popülasyon gözlenir. Hepatosplenomegali bulunabilir. Lökosit ve trombosit sayıları genellikle normaldir. Ancak bazı hastalarda bazen 1.000.000/mm<sup>3</sup>'ü aşan trombositoz gözlenebilir. Eğer lökopeni veya trombositopeni varsa, myelodisplastik özellikler yönünden dikkatli inceleme yapılmalıdır (27, 28). Kemik iliği demir boyasında ring sideroblastlar gözlenir ve tüm eritroblastların %15'inden fazlasının ring sideroblast vasfında olması tanıyı koydurur (20, 28-30). Kemik iliğinde eritroid hiperplazi gözlenir, hafif diseritropoez (çok çekirdekliklik, çekirdekte tomurcuklanma) ve megaloblastik değişiklikler vardır ve myelopoez ve megakaryopoez genellikle normaldir. Değişiklikler diseritropoezle sınırlı olduğu zaman "pür sideroblastik anemi" terimi de kullanılır (28, 31). Mamafih, myeloid ve megakaryositik elemanlarda da displazi (trilineage displazi) olduğunu gösteren şu özellikler bulunabilir: Pelger-Huet benzeri anomi, nötrofillerde hipersegmentasyon veya hipogranülarite, mikromegakaryositler, çok sayıda ve küçük çekirdekli megakaryositler (28). Kemik iliği yaymalarında blast oranı % 5'den az ve periferik monosit sayısı da mm<sup>3</sup>'te 1.000'den az olmalıdır. Normal karyotip sideroblastik anemide uzun sürevi gösterdiğinden sitogenetik analiz yapılması prognoz yönünden önemli bilgi sağlar (32).

### **Ayrırtı Tanı**

Ring sideroblastların mevcudiyeti akkiz sideroblastik anemi ile sınırlı olmayıp, RAEB gibi diğer myelodisplastik sendromlarda da görülür (33). Akkiz idiyopatik sideroblastik anemi diğer myelodisplastik sendromlardan ayırımı için periferik yayma ve kemik iliğinin dikkatli muayenesi önemlidir. Akkiz olanı geç yaşlarda görülen herediter sideroblastik anemiden ayırmada ise aile taraması çok değer taşır.

### **Prognoz**

Akkiz idiyopatik sideroblastik anemi ve bununla ilişkili olan refrakter anemi myelodisplastik sendromlar içerisinde en iyi prognoza sahip olanlarıdır. Farklı serilerde medyan sürviv 42-76 ay ve lösemik dönüşüm sıklığı % 3-12'dir (34-36). Prognoz üç faktörle korelasyon gösterir. Birincisi aneminin ciddiyeti olup tekrarlayan transfüzyonlar anormal demir birikimine ve sekonder hemosiderozise özgü organ fonksiyon bozukluklarına (kalp yetmezliği, diabetes mellitus vb.) sebep olurlar. İkinci faktör nötropeni ve/veya trombositopeni mevcudiyeti olup her ikisi de anemiye eşlik ederler. Bu sitopenilerin bulunması prognostik skorlama sistemine göre hastayı daha kötü prognostik gruba sokar (34, 36). Son olarak kemik iliği materyalinin karyotipik analizi prognozla ilgili önemli bilgiler verir. Normal karyotip daha iyi prognoz göstergesidir. Zıt olarak, monozomi 7 veya kromozom 7'nin uzun kolunda kısmi kayıp olması tek defekt olduğu halde lösemik transformasyon için çok yüksek bir olasılık olduğunu gösterir. Çok sayıda kromozomal anormallik olması veya del(20q) da yüksek lösemik transformasyon riskine eşlik ederken, karşıt olarak trizomi 8 kötü bir prognostik anlam taşımaz. Akkiz idiyopatik sideroblastik aneminin RAEB gibi diğer myelodisplastik sendromlara dönüşümü de tanımlanmıştır (37).

### **Tedavi**

Semptomatik anemiye düzeltmek için transfüzyonlar gereklidir. Anemisi olan, ancak nötropeni ve trombositopenisi bulunmayan tüm hastalarda üç ay süreli 100-200 mg/gün piridoksin tatbiki yapılmalıdır. Mamafih, akkiz sideroblastik anemisi bulunan çok az sayıda hasta bu vitamine cevap verir. Eğer cevap oluşursa, en düşük dozlarda piridoksinle idame tedavi endikedir. Ayrıca, myelodisplastik sendromlara eşlik eden refrakter anemilerde 5-6 mg/kg/gün siklosporinin de etkili olduğu bildirilmiştir (38).

## **İlaçlara Sekonder Sideroblastik Anemi**

### **Alkol**

Alkole bağlı anemisi ve beslenme bozukluğu olanlarda eşlik eden folat eksikliğinin varlığında kemik iliğinde ring sideroblastlar gözlenebilir (39, 40). Sideroblastik değişiklikler hiçbir zaman alkole bağlı aneminin tek sebebi değildir. Alkolün hematopoez üzerine direkt olarak toksik etkisi vardır (41). Ring sideroblastlara ek olarak artmış veya yüksek normal MCV ve eritroid prekürsörlerde vakuolizasyon sık olarak gözlenir. Eritrositler dimorfik morfoloji gösterirler ve vakaların yarısında kemik iliğinde folat eksikliğine ait bulgular vardır (41). Transferrin saturasyonu ve kemik iliği demir depoları artma eğilimindedir; ancak, gastrointestinal kanama eşlik ediyorsa düşük de olabilir. Alkol kesildiği zaman 4-12 gün süre içerisinde ring sideroblastlar azalarak kaybolur ve bu süreçte rebound olarak eritroid hiperplazi, retikülositoz ve trombositoz oluşabilir. Eğer megaloblastik değişiklikler eşlik ediyorsa vitamin B<sub>12</sub> ve folat ölçümleri için kan alındıktan sonra folik asit verilmelidir.

Alkol tüketimi hem sentezinin ilk basamağındaki ALAS için bir kofaktör olan piridoksal fosfatın plazma konsantrasyonunu azaltır (42). Bu etki için etanolün asetaldehite çevrilmesi gereklidir ve gösterilmiştir ki asetaldehit karaciğerde intrasellüler piridoksal fosfatın degradasyonunu hızlandırmakta ve bu yolla bu koenzimin plazma seviyelerini azaltmaktadır (43).

### **İzoniazid**

Antitüberküloz ilaç olan izoniazidin tatbiki bazen tedaviden 1-10 ay sonra sideroblastik anemi gelişimine eşlik eder. Anemi hipokromik mikrositik olup periferik yaymada dimorfik morfoloji ve kemik iliğinde ring sideroblastlar gözlenir. İlaç piridoksal fosfatla nonenzimatik olarak reaksiyon vermekte ve hidrazon formunda hızla idrardan atılmaktadır. Anemi izoniazidle birlikte 25-50 mg/gün piridoksinin birlikte tatbiki veya izoniazidin kesilmesi ile tamamen düzelir (44).

### **Kloramfenikol**

Kloramfenikol tedavi sonrası birkaç gün içerisinde eritropoezde geçici supresyon yapan bir antibiyotiktir. Bu etki ilacı kullanan 20.000 kişide bir gözlenen nadir bir idiyosenkrazik yan etki olan aplastik anemiden ayrılmalıdır. Günde 2 gramın üzerinde kloramfenikol verilen hastaların tamamı yakınında eritroid prekürsörlerde vakuolizasyon ve ring sideroblastlar gözlenir. Kloramfenikol mitokondriyal protein sentezini inhibe eder ve sitokrom a + a<sub>3</sub> ve b düzeylerini azaltır (45). Serum demir konsantrasyonu artmış ve retikülosit sayısı azalmıştır. Ancak bu değişiklikler ilacın kesilmesi ile düzelir.

### **Diğer İlaçlar**

Wilson hastalığı tedavisinde kullanılan bakır bağlayıcı bir ajan olan trietilen tetramin hidroklorit ve penisillamin tedavilerinde reversibl akkiz sideroblastik anemi gelişimi tanımlanmıştır (46). 15 yıl ara ile iki ayrı kez progesteron verilen bir olguda da akkiz sideroblastik anemi gelişimi rapor edilmiş olup, anemi ilacın kesilmesi ile tamamen normale dönmüştür (47).

## **Sideroblastik Anemiye Eşlik Eden**

### **Klinik Tablolar**

#### **Pearsons Sendromu**

Pearsons sendromu erken çocukluk döneminde anemi ve ekzokrin pankreas disfonksiyonu ile giden nadir bir antitedir. Anemi normositik veya makrositik olup, retikülositler azalmıştır ve değişen derecelerde nötropeni ve trombositopeni bulunur. Kemik iliğinde ileri derecede vakuolizasyon ve ring sideroblastlar gözlenir (48). Genellikle fatal olduğu halde hafif formları erişkin hayata kadar yaşayabilir. Sendrom vücudun çeşitli dokularını değişen derecelerde etkileyen mitokondriyal DNA'nın delesyonları, mutasyonları ve duplikasyonları sonucunda oluşmaktadır (49-51).

**Bakır Eksikliği veya Çinko Fazlalığı**

Diyette ortalama bakır içeriği günde 0.9-1.6 mg'dır (52). Bakır eksikliği yalnızca beslenme bozukluğu olan pre-matürelde veya uzun süreli parenteral hiperalimentasyon alan hastalarda gözlenir (53). Bakır eksikliği sendromunda periferik yaymada hipokromik eritrositlerle sideroblastik anemi, kemik iliğinde ring sideroblastlar ve eritroid ve myeloid prekürsörlerde vakuolizasyon ve kemik iliğinde geç myeloid formların yokluğu ile birlikte nötropeni gözlenir. Yeni doğanlarda gözlenebilen ek özellikler, osteoporoz, uzun kemiklerde deformiteler, cilt ve saçta depigmentasyon ve merkezi sinir sistemi anormallikleridir. Trombosit sayısı normaldir. Serum bakır ve seruloplazmin düzeyleri azalmış olup serum demiri ve transferrin saturasyonu normaldir. İntravenöz alimantasyon mayisine 100-500 mg/gün bakır ilavesi yapıldığında veya oral yolla 2-5 mg/gün bakır sülfat verildiğinde hematolojik değişiklikler süratle normale döner.

Sindirimle büyük miktarlarda alınan çinko bakır absorpsiyonunu bozar ve bakır eksikliğine bağlı nötropeni ve sideroblastik anemi gelişir (54). Serum çinko düzeyleri yüksek, serum bakır ve seruloplazmin düzeyleri düşüktür. Anemi ve nötropeni düzelene kadar 9-12 hafta için çinko kesilmelidir.

**Hipotermi**

Nörolojik hastalığa eşlik eden hipotermili hastalarda trombositopeni, eritroid hipoplazi ve ring sideroblastlar tanımlanmıştır (55). Bu değişiklikler vücut ısısı normale döndüğü zaman yavaşça normale döner.

**KAYNAKLAR**

- Bottomley SS, May BK, Cox TC, Cotter PD, Bishop DF. Molecular defects of erythroid 5-aminolevulinate synthase in X-linked sideroblastic anemia. *J Bioenerg Biomembr* 1995; 27(2): 161-8.
- Aoki Y, Muranaka S, Nakabayashi K, Ueda Y. delta-Aminolevulinic acid synthetase in erythroblasts of patients with pyridoxine-responsive anemia. Hypercatabolism caused by the increased susceptibility to the controlling protease. *J Clin Invest* 1979; 64(5): 1196-203.
- Konopka L, Hoffbrand AV. Haem synthesis in sideroblastic anaemia. *Br J Haematol* 1979; 42(1): 73-83.
- Bottomley SS, Healy HM, Brandenburg MA, May BK. 5-Aminolevulinate synthase in sideroblastic anemias: mRNA and enzyme activity levels in bone marrow cells. *Am J Hematol* 1992; 41(2): 76-83.
- Buchanan GR, Bottomley SS, Nitschke R. Bone marrow delta-aminolevulinate synthase deficiency in a female with congenital sideroblastic anemia. *Blood* 1980; 55(1): 109-15.
- Cox TC, Bottomley SS, Wiley JS, Bawden MJ, Matthews CS, May BK. X-linked pyridoxine-responsive sideroblastic anemia due to a Thr388-to-Ser substitution in erythroid 5-aminolevulinate synthase. *N Engl J Med* 1994; 330(10): 675-9.
- Bishop DF, Henderson AS, Astrin KH. Human delta-aminolevulinate synthase: assignment of the housekeeping gene to 3p21 and the erythroid-specific gene to the X chromosome. *Genomics* 1990; 7(2): 207-14.
- Cox TC, Bawden MJ, Abraham NG, Bottomley SS, May BK, Baker E, Chen LZ, Sutherland GR. Erythroid 5-aminolevulinate synthase is located on the X chromosome. *Am J Hum Genet* 1990; 46(1): 107-11.
- Prasad AS, Tranchida L, Konno ET, Berman L, Albert S, Sing CF, Brewer GJ. Hereditary sideroblastic anemia and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in a Negro family. *J Clin Invest* 1968; 47(6): 1415-24.
- Pagon RA, Bird TD, Detter JC, Pierce I. Hereditary sideroblastic anaemia and ataxia: an X linked recessive disorder. *J Med Genet* 1985; 22(4): 267-73.
- Raskind WH, Wijsman E, Pagon RA, Cox TC, Bawden MJ, May BK, Bird TD. X-linked sideroblastic anemia and ataxia: linkage to phosphoglycerate kinase at Xq13. *Am J Hum Genet* 1991; 48(2): 335-41.
- Soslau G, Brodsky I. Hereditary sideroblastic anemia with associated platelet abnormalities. *Am J Hematol* 1989; 32(4): 298-304.
- van Waveren Hogervorst GD, van Roermund HP, Snijders PJ. Hereditary sideroblastic anaemia and autosomal inheritance of erythrocyte dimorphism in a Dutch family. *Eur J Haematol* 1987; 38(5): 405-9.
- Jardine PE, Cotter PD, Johnson SA, Fitzsimons EJ, Tyfield L, Lunt PW, Bishop DF. Pyridoxine-refractory congenital sideroblastic anaemia with evidence for autosomal inheritance: exclusion of linkage to ALAS2 at Xp11.21 by polymorphism analysis. *J Med Genet* 1994; 31(3): 213-8.
- Cotter PD, May A, Fitzsimons EJ, Houston T, Woodcock BE, al-Sabah AI, Wong L, Bishop DF. Late-onset X-linked sideroblastic anemia. Missense mutations in the erythroid delta-aminolevulinate synthase (ALAS2) gene in two pyridoxine-responsive patients initially diagnosed with acquired refractory anemia and ringed sideroblasts. *J Clin Invest* 1995; 96(4): 2090-6.
- Peto TE, Pippard MJ, Weatherall DJ. Iron overload in mild sideroblastic anaemias. *Lancet* 1983; 1(8321): 375-8.
- Cazzola M, Barosi G, Bergamaschi G, Dezza L, Palestra P, Polino G, Ramella S, Spriano P, Ascarì E. Iron loading in congenital dyserythropoietic anaemias and congenital sideroblastic anaemias. *Br J Haematol* 1983; 54(4): 649-54.
- Parry GJ, Bredesen DE. Sensory neuropathy with low-dose pyridoxine. *Neurology* 1985; 35(10): 1466-8.
- Mason DY, Emerson PM. Primary acquired sideroblastic anaemia: response to treatment with pyridoxal-5-phosphate. *Br Med J* 1973; 1(850): 389-90.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51(2): 189-99.
- Raskind WH, Tirumali N, Jacobson R, Singer J, Fialkow PJ. Evidence for a multistep pathogenesis of a myelodysplastic syndrome. *Blood* 1984; 63(6): 1318-23.
- Janssen JW, Buschle M, Layton M, Drexler HG, Lyons J, van den Berghe H, Heimpele H, Kubanek B, Kleihauer E, Mufti GJ. Clonal analysis of myelodysplastic syndromes: evidence of multipotent stem cell origin. *Blood* 1989; 73(1): 248-54.
- Neuman WL, Rubin CM, Rios RB, Larson RA, Le Beau MM, Rowley JD, Vardiman JW, Schwartz JL, Farber RA. Chromosomal loss and deletion are the most common mechanisms for loss of heterozygosity from chromosomes 5 and 7 in malignant myeloid disorders. *Blood* 1992; 79(6): 1501-10.
- Pedersen-Bjergaard J, Pedersen M, Roulston D, Philip P. Different genetic pathways in leukemogenesis for patients presenting with therapy-related myelodysplasia and therapy-related acute myeloid leukemia. *Blood* 1995; 86(9): 3542-52.
- Golomb HM, Alimena G, Rowley JD, Vardiman JW, Testa JR, Sovik C. Correlation of occupation and karyotype in adults with acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1982; 60(2): 404-11.
- Fialkow PJ, Janssen JW, Bartram CR. Clonal remissions in acute nonlymphocytic leukemia: evidence for a multistep pathogenesis of the malignancy. *Blood* 1991; 77(7): 1415-7.

- 27.Kampmeier P, Anastasi J, Vardiman JW. Issues in the pathology of the myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6(3): 501-22.
- 28.Gattermann N, Aul C, Schneider W. Two types of acquired idiopathic sideroblastic anaemia. *Br J Haematol* 1990; 74(1): 45-52.
- 29.Cazzola M, Barosi G, Gobbi PG, Invernizzi R, Riccardi A, Ascari E. Natural history of idiopathic refractory sideroblastic anemia. *Blood* 1988; 71(2): 305-12.
- 30.May SJ, Smith SA, Jacobs A, Williams A, Bailey-Wood R. The myelodysplastic syndrome: analysis of laboratory characteristics in relation to the FAB classification. *Br J Haematol* 1985; 59(2): 311-9.
- 31.Clatch RJ, Krigman HR, Peters MG, Zutter MM. Dysplastic haemopoiesis following orthotopic liver transplantation: comparison with similar changes in HIV infection and primary myelodysplasia. *Br J Haematol* 1994; 88(4): 685-92.
- 32.Yunis JJ, Rydell RE, Oken MM, Arnesen MA, Mayer MG, Lobell M. Refined chromosome analysis as an independent prognostic indicator in de novo myelodysplastic syndromes. *Blood* 1986; 67(6): 1721-30.
- 33.Juneja SK, Imbert M, Sigaux F, Jouault H, Sultan C. Prevalence and distribution of ringed sideroblasts in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Pathol* 1983; 36(5): 566-9.
- 34.Mufti GJ, Stevens JR, Oscier DG, Hamblin TJ, Machin D. Myelodysplastic syndromes: a scoring system with prognostic significance. *Br J Haematol* 1985; 59(3): 425-33.
- 35.Goasguen JE, Garand R, Bizet M, Bremond JL, Gardais J, Callat MP, Accard F, Chaperon J. Prognostic factors of myelodysplastic syndromes--a simplified 3-D scoring system. *Leuk Res* 1990; 14(3): 255-62.
- 36.Vallespi T, Torrabadella M, Julia A, Irrigüible D, Jaen A, Acebedo G, Triginer J. Myelodysplastic syndromes: a study of 101 cases according to the FAB classification. *Br J Haematol* 1985; 61(1): 83-92.
- 37.Hussein KK, Salem Z, Bottomley SS, Livingston RB. Acute leukemia in idiopathic sideroblastic anemia: response to combination chemotherapy. *Blood* 1982; 59(3): 652-6.
- 38.Jonasova A, Neuwirtova R, Cermak J, Vozobulova V, Mocikova K, Siskova M, Hochova I. Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anaemias without hypoplastic bone marrow. *Br J Haematol* 1998; 100(2): 304-9.
- 39.Pierce HI, McGuffin RG, Hillman RS. Clinical studies in alcoholic sideroblastosis. *Arch Intern Med* 1976; 136(3): 283-9.
- 40.Eichner ER, Hillman RS. The evolution of anemia in alcoholic patients. *Am J Med* 1971; 50(2): 218-32.
- 41.Savage D, Lindenbaum J. Anemia in alcoholics. *Medicine (Baltimore)* 1986; 65(5): 322-38.
- 42.Lumeng L, Li TK. Vitamin B6 metabolism in chronic alcohol abuse. Pyridoxal phosphate levels in plasma and the effects of acetaldehyde on pyridoxal phosphate synthesis and degradation in human erythrocytes. *J Clin Invest* 1974; 53(3): 693-704.
- 43.Vech RL, Lumeng L, Li TK. Vitamin B6 metabolism in chronic alcohol abuse The effect of ethanol oxidation on hepatic pyridoxal 5'-phosphate metabolism. *J Clin Invest* 1975; 55(5): 1026-32.
- 44.McCurdy PR, Donohoe RF. Pyridoxine-responsive anemia conditioned by isonicotinic acid hydrazide. *Blood* 1966; 27(3): 352-62.
- 45.Firkin FC. Mitochondrial lesions in reversible erythropoietic depression due to chloramphenicol. *J Clin Invest* 1972; 51(8): 2085-92.
- 46.Perry AR, Pagliuca A, Fitzsimons EJ, Mufti GJ, Williams R. Acquired sideroblastic anaemia induced by a copper-chelating agent. *Int J Hematol* 1996; 64(1): 69-72.
- 47.Brodsky RA, Hasegawa S, Fibach E, Dunbar CE, Young NS, Rodgers GP. Acquired sideroblastic anaemia following progestosterone therapy. *Br J Haematol* 1994; 87(4): 859-62.
- 48.Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA, Naiman JL, Windmiller J, Lammi AT, Hoffman R, Marsh JC. A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. *J Pediatr* 1979; 95(6): 976-84.
- 49.Rotig A, Cormier V, Blanche S, Bonnefont JP, Ledest F, Romero N, Schmitz J, Rustin P, Fischer A, Saudubray JM. Pearson's marrow-pancreas syndrome. A multisystem mitochondrial disorder in infancy. *J Clin Invest* 1990; 86(5): 1601-8.
- 50.McShane MA, Hammans SR, Sweeney M, Holt IJ, Beattie TJ, Brett EM, Harding AE. Pearson syndrome and mitochondrial encephalomyopathy in a patient with a deletion of mtDNA. *Am J Hum Genet* 1991; 48(1): 39-42.
- 51.Lestienne P, Bataille N. Mitochondrial DNA alterations and genetic diseases: a review. *Biomed Pharmacother* 1994; 48(5-6): 199-214.
- 52.Olivares M, Uauy R. Copper as an essential nutrient. *Am J Clin Nutr* 1996; 63(5): 791 S-6 S.
- 53.Zidar BL, Shaddock RK, Zeigler Z, Winkelstein A. Observations on the anemia and neutropenia of human copper deficiency. *Am J Hematol* 1977; 3: 177-85.
- 54.Ramadurai J, Shapiro C, Kozloff M, Telfer M. Zinc abuse and sideroblastic anemia. *Am J Hematol* 1993; 42(2): 227-8.
- 55.O'Brien H, Amess JA, Mollin DL. Recurrent thrombocytopenia, erythroid hypoplasia and sideroblastic anaemia associated with hypothermia. *Br J Haematol* 1982; 51(3): 451-6.