

Anemia sideroblástica una enfermedad infrecuente de causas múltiples

Sideroblastic anemia, a rare disease of multiple causes

Lina María Martínez-Sánchez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-9555-0843>

Santiago Castañeda Palacio¹ <https://orcid.org/0000-0002-9900-8402>

¹Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

* Autor para la correspondencia: linam.martinez@upb.edu.co

RESUMEN

Introducción: La anemia sideroblástica es un trastorno hematológico que altera el proceso de la hematopoyesis, en la cual se ve afectada en mayor proporción la línea eritroide. Además, se presentan alteraciones en la síntesis del grupo hemo por disfunción mitocondrial en las células de la médula ósea.

Objetivo: Indagar sobre la anemia sideroblástica, sus variables y los diferentes tipos de presentación que puede tener esta enfermedad.

Métodos: Se llevó a cabo una revisión de la literatura en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, Lilacs y ScienceDirect, con los descriptores: anemia sideroblástica, hematopoyesis, anomalías congénitas y 5-aminolevulinato sintetasa, en español e inglés. Se seleccionaron 26 artículos relacionados. Se hizo un análisis y resumen de la bibliografía revisada.

Análisis y síntesis de la información: Es una enfermedad de origen congénito o secundario a otros procesos como el consumo de alcohol o inducido por algunos medicamentos. Se presenta con poca frecuencia y, en su mayoría, el diagnóstico se hace mediante estudios de laboratorio, como extendido de sangre periférica, estudio de médula ósea, a los que se les pueden aplicar diversas tinciones, realizar secuenciación o incluso realizar reacción en cadena de polimerasa.

Conclusión: La anemia sideroblástica es una enfermedad que puede relacionarse con otras alteraciones hematológicas que modifican el metabolismo del hierro. El tratamiento curativo es la

trasfusión de hemocomponentes y debe hacerse un enfoque individualizado de cada paciente según el tipo de anemia sideroblástica.

Palabras clave: anemia sideroblástica; anomalías congénitas; 5-aminolevulinato sintetasa; hematopoyesis.

ABSTRACT

Introduction: Sideroblastic anemia is a hematological disorder that alters the hematopoiesis process. This condition affects, to a great extent, the erythroid line. In addition, alterations occur in the synthesis of the heme group due to mitochondrial dysfunction in the bone marrow cells.

Objective: To investigate sideroblastic anemia, its variables and the different types of presentation of this disease.

Methods: A literature review was carried out in the *MEDLINE*, *EMBASE*, *Lilacs* and *ScienceDirect* databases, using the descriptors *anemia sideroblástica* [sideroblastic anemia], *hematopoyesis* [hematopoiesis], *anomalías congénitas* [congenital anomalies] and *5-aminolevulinato sintetasa* [5-aminolevulinic synthetase], in Spanish and English. Twenty-six articles related to the topic were selected. An analysis and summary of the revised bibliography was carried out.

Information analysis and synthesis: It is a disease of congenital origin or secondary to other processes such as alcohol consumption or induced by some medications. It occurs infrequently and its diagnosis is mostly made through laboratory studies, such as peripheral blood smear and bone marrow study, to which various stains can be applied, as well as sequencing or even polymerase chain reaction.

Conclusion: Sideroblastic anemia is a disease that can be related to other hematological alterations that modify iron metabolism. The curative treatment is the transfusion of blood components. An individualized approach should be used according to the type of sideroblastic anemia.

Keywords: sideroblastic anemia; congenital anomalies; 5-aminolevulinic synthetase; hematopoiesis.

Recibido: 19/02/20

Aceptado: 12/06/20

Introducción

La anemia sideroblástica (por sus siglas en inglés SA) es una alteración hematológica que modifica el proceso de la hematopoyesis, en la que se ve afectada en mayor proporción la línea eritroide.⁽¹⁾ En este trastorno se presentan variaciones principalmente en la síntesis del grupo hemo; lo cual puede ser consecuencia de alteraciones funcionales especialmente en la mitocondria de las células precursoras presentes en la médula ósea.⁽¹⁾ Esta enfermedad puede tener distintos orígenes como la congénita, lo más frecuente es la mutación ligada al cromosoma X en la enzima aminolevulinatosintasa 2 (ALAS2) codificada por el gen ALAS2.⁽²⁾ También puede ser adquirida, ligado a la mutación del gen SF3B1 comúnmente asociado a síndrome mielodisplásico. Inclusive puede ocurrir como efecto de sustancias exógenas tales como alcohol; fármacos como isoniazida o cloranfenicol u otros compuestos, como el zinc y plomo que alteran el proceso de la síntesis del grupo hemo.^(2,3)

La principal característica morfológica de este padecimiento es la presencia de anillos sideroblásticos en los eritroblastos, que se observan en sangre periférica y se denominan siderocitos.⁽⁴⁾ La formación de estos anillos ocurre como resultado de la acumulación de iones no férricos en las mitocondrias que se organizan de forma perinuclear que asemejan la forma de un anillo.^(2,3) Los pacientes generalmente presentan anemia con requerimientos transfusionales.⁽³⁾ Otro signo morfológico es la presencia de los sideroblastos en la médula ósea y también la presencia de vacuolas.^(5,6,7) El objetivo de este artículo fue indagar sobre la anemia sideroblástica, sus variables y los diferentes tipos de presentación que pueden darse en esta enfermedad.

Métodos

Se realizó la búsqueda de literatura, principalmente artículos de investigaciones originales en MEDLINE, EMBASE, Lilacs y Science Direct durante julio de 2019 y noviembre de 2019. Se empleó la combinación de palabras clave y términos MeSH relacionados con anemia sideroblástica, anomalías congénitas, 5-aminolevulinato sintetasa y hematopoyesis.

Análisis y síntesis de la información

Anemia sideroblástica congénita

Anemia sideroblástica ligada al cromosoma X

Es causada por la mutación en el gen ALAS2, localizado en Xp11.21 que codifica la enzima ALAS2 que es la principal reguladora de la síntesis del grupo hemo (Tabla). Este tipo de anemia afecta mayormente a los hombres; sin embargo cuando las mujeres, por inactivación del cromosoma no portador, sufren esta mutación son mayormente afectadas respecto al sexo opuesto.^(8,9,10) La principal característica es la disfunción en la eritropoyesis por aumento en la carga de hierro en la mitocondria de los eritroblastos lo que genera estrés oxidativo y causa lesión celular.

Las manifestaciones se presentan de forma más frecuente durante el nacimiento y la niñez; con anemia microcítica e hipocrómica. Estos pacientes en un primer momento se vuelven dependientes de vitamina B6 (piridoxina), pero solo el 50 % de ellos responden a este tipo de terapia; el otro 50 % se vuelven dependientes de transfusiones de células madre o hemoderivados.^(11,12)

Anemia sideroblástica autosómica recesiva

Este subtipo se obtuvo por primera vez en 2009 como alternativa a la mutación ALAS2;⁽¹³⁾ en el mundo se han identificado alrededor de 40 familias con este genotipo causado por la mutación en la proteína transportadora SLC25A38, codificada por un gen presente en el cromosoma 3p22.1 (Tabla).⁽²⁾ Esta proteína se encarga de la importación de glicina hacia la mitocondria para la síntesis de ácido levulínico. Se presenta durante el nacimiento o la niñez temprana, las manifestaciones son similares a las presentadas en la talasemia mayor. En los exámenes paraclínicos puede observarse aumento en la ferritina y en la saturación de transferrina. Las personas que expresan esta mutación a largo plazo llegan al punto de necesitar transfusiones de células madre o hemocomponentes de forma periódica.^(2,7) Diferentes estudios de caso han propuesto la posibilidad de realizar tratamiento suplementario con glicina y ácido fólico para disminuir la frecuencia de las transfusiones debido a que se ha demostrado que los pacientes tienen buena respuesta a este tipo de tratamiento.^(12,14,15) En el caso de glicina se ha visto que complementa la síntesis del grupo hemo en distintos tipos de levaduras, pero no se ha demostrado la eficacia clínica en pacientes.

Anemia sideroblástica ligada al cromosoma X con ataxia

Es una forma rara de presentación de este tipo de anemia, causada por una mutación en el gen ABCB7 localizado en Xp13.3 (Tabla). Este gen codifica el transportador de la proteína hierro azufre y se puede presentar con anemia leve, retardo motor y disfunción espinocerebelosa con hipoplasia del cerebelo.⁽⁷⁾ En un estudio realizado por *Protasona* y otros se observó en ciertos pacientes hipoplasia cerebelosa por medio de resonancia magnética, retraso motor, dificultad en el control postural y retraso en la producción verbal. Esta mutación genera la sobrecarga de hierro en la mitocondria debido a que no permite la incorporación del hierro dentro de la hemoglobina.⁽¹⁶⁾

Anemia sideroblástica con acidosis láctica y miopatía

Esta presentación se produce por la mutación conjunta de los genes que codifican las proteínas pseudouridina sintasa nuclear 1 (PUS1) y enzima mitocondrial tirosil-tRNA sintetasa (YARS2) (Tabla). Los pacientes con la mutación en PUS1 se presentan con la forma típica de miopatía, acidosis láctica y anemia sideroblástica (MLASA- MiopathyLactic Acidosis and sideroblastic anemia). PUS1 modifica la función de la pseudo-uridina y a su vez fortalece el apareamiento de bases en el ácido ribonucleico de transferencia (tRNA). El fallo en la PUS1 genera alteraciones que producen una muerte temprana. En cambio, la mutación de YARS2 se ha informado pocas veces; su presencia causa una disminución en la producción de proteínas mitocondriales y consecuencia de esto fallo en la cadena respiratoria mitocondrial.⁽⁷⁾

El gen LARS2 codifica la enzima leucylt RNA sintetasa mitocondrial, que empalma la leucina a su análogo de tRNA. Se han informado pocos casos de anemia sideroblástica con esta mutación, que se asocia con la alteración del complejo 1 proteínico mitocondrial.⁽⁷⁾

Anemia sideroblástica adquirida

Se presenta mayormente en personas adultas y se encuentra asociada al consumo de sustancias tóxicas que pueden generar displasia en las diferentes líneas celulares y observarse características como nucleólo prominente, granulación anormal de los precursores y megacariocitos pequeños, responden una vez se retira la sustancia que lo desencadena.⁽⁸⁾

El etanol es la sustancia toxica más frecuente, este puede tiene dos posibles mecanismos, que son el antagonismo del piridoxal fosfato o la deficiencia de este compuesto; se ha demostrado en ciertos estudios la disminución en la actividad de la ferroquelatasa y de ALAS2 durante el consumo de cloranfenicol;que disminuye el metabolismo oxidativo por la inhibición del

citocromo C oxidasa, también disminuye la producción de los receptores de ferritina y transferrina.⁽⁸⁾

La anemia sideroblástica adquirida puede clasificarse, en clonales o neoplásicas y de causas metabólicas, las principales formas son: síndrome mielodisplásico (MDS), anemia refractaria con anillos sideroblásticos (RARS), citopenia refractaria con displasia de múltiples líneas con anillos sideroblásticos (RCMDRS) y anemia refractaria con anillos sideroblásticos con trombocitosis.⁽³⁾

Síndrome mielodisplásico con anillos sideroblásticos

Hace referencia a diferentes alteraciones clonales que afectan las líneas celulares precursoras de las células sanguíneas. Pueden ser asociados comúnmente a alteraciones cromosómicas y otras mutaciones genéticas y epigenéticas. Estas mutaciones pueden ser transmitidas tanto a los precursores mieloides como a los linfoides.⁽¹⁷⁾ Este trastorno se presenta de forma más frecuente en los adultos mayores; dentro de las características se encuentra la hematopoyesis inefectiva, que hace que el paciente sea más propenso a sufrir citopenias que pueden llevar a leucemia mieloide aguda (LMA).⁽¹⁷⁾

Una de las mutaciones principales es la del gen Factor 3b del Splicing Subunidad 1 (SF3B1), dicha mutación explica las alteraciones que se presentan en la anemia refractaria con anillos sideroblásticos (RARS) que es parte de MDS. Esta mutación se ha encontrado en cerca de 30 % de los pacientes con MDS, que presentan un fenotipo único que se caracteriza por tener displasia de la línea eritroide y displasia leve en los megacariocitos y los granulocitos.^(18,19)

La RARS se caracteriza por tener eritroblastos modificados en la médula ósea con sobrecarga de hierro perinuclear, estas células se conocen como anillos sideroblásticos. Se presenta en menos del 5 % de los eritroblastos y más del 15 % tienen anillos sideroblásticos en la médula ósea. En los pacientes se pueden encontrar conteos normales de leucocitos y plaquetas, bajo recuento de reticulocitos con anemia macrocítica.^(18,20)

Anemia sideroblástica asociada a medicamentos

En varias ocasiones se ha visto la relación de anemia sideroblástica adquirida con el consumo de ciertos medicamentos como: isoniazida (H) y cloranfenicol. La H es un medicamento usado para el tratamiento de la tuberculosis; en la mayoría de estos se ha visto que la anemia revierte de forma total o parcial cuando se suspende su consumo.⁽²¹⁾

Estudios realizados con ALAS2 recombinante demostraron que la H altera la estructura terciaria de la enzima y produce su inhibición, también se demostró que el piridoxal fosfato no tiene gran

poder inhibitor frente a la actividad de la H.⁽²¹⁾ El linezolid y cloranfenicol tienen el mismo mecanismo, pues inhiben la síntesis de proteínas por parte de las mitocondrias por diferentes mecanismos.⁽²²⁾ Se han informado otros medicamentos que causan anemia sideroblástica, pero afectan a un número poco significativo de pacientes.

Anemia sideroblástica asociada al consumo de alcohol

Se ha descrito que el alcohol puede ser tóxico para la médula ósea. Este, puede generar vacuolización en los precursores eritroides o producir cambios sideroblásticos. Existen estudios en los que se ha demostrado que, en las biopsias de médula ósea, de pacientes alcohólicos, se puede encontrar megaloblastos o células similares a los sideroblastos, que indican cambios en el metabolismo del hierro.⁽⁵⁾

Tabla - Clasificación de las anemias sideroblásticas hereditarias

Tipo	Bases moleculares	Hallazgos clínicos
Anemia sideroblástica congénita	Mutación de la línea germinal eritroide(Xp11.21) que conduce a la síntesis del hemo defectuoso	Anemia microcítica hipocrómica leve/moderada; sobrecarga de hierro parenquimatoso atribuible a eritropoyesis ineficaz y a su vez a mayor absorción de hierro y liberación de hierro retículo endotelial; la mayoría de los pacientes son sensibles a la piridoxina
Anemia sideroblástica autosómica recesiva	Mutación de la línea germinal bialélica en el cromosoma 3p22.1 que conduce a síntesis defectuosa de hemo	Anemia microcítica grave con requerimiento de transfusión que conduce a sobrecarga de hierro. El trasplante de células madre alogénicas es el tratamiento en la actualidad
Anemia sideroblástica ligada al cromosoma X con ataxia	Mutación de la línea germinal cromosoma Xq13 que conduce a defectos de biogénesis del hierro	Anemia microcítica hipocrómica moderada; ataxia no progresiva y falta de coordinación temprano en la vida
Anemia sideroblástica con acidosis láctica y miopatía	Mutación de la línea germinal homocigota en el gen PUS1 gen (cromosoma 12q24.33)	Miopatía, acidosis láctica y anemia. Intolerancia progresiva al ejercicio durante la infancia
	Mutación de la línea germinal homocigota en el gen YARS2 gen (cromosoma 12p.11.21)	
Anemia megaloblástica sensible a la tiamina	Mutación de la línea germinal homocigota en el gen SLC19A2 que codifica un transportador de la tiamina (cromosoma 1q23.3)	Anemia macrocítica sensible a la tiamina, diabetes mellitus y sordera neurosensorial
Síndrome de Pearson	Deleción del ADN mitocondrial	Pancitopenia con anemia sideroblástica, disfunción pancreática exocrina
Anemia sideroblástica asociada con inmunodeficiencia de células B	Mutación de la línea germinal bialélica en el gen TRNT1, que codifica una enzima que agrega CCA(cromosoma 3p25.1)	Inmunodeficiencia, fiebres periódicas y retraso en el desarrollo
Síndrome mielodisplásico con anillos sideroblásticos	Mutación somática del gen SF3B1, que codifica un componente central de la maquinaria de edición del ARN	Displasia eritroide aislada, anillos sideroblásticos y curso clínico indolente

Otras causas metabólicas de anemia sideroblástica

La deficiencia de cobre en la dieta se ha relacionado con la aparición de anemia sideroblástica, aunque es poco frecuente, suele confundirse con el diagnóstico de MDS.⁽²²⁾

Diagnóstico de la anemia sideroblástica

La presencia de anillos sideroblásticos en las muestras de aspirado de médula ósea o en sangre periférica se considera como el sello distintivo de la anemia sideroblástica tanto congénita como adquirida. En los adultos es altamente sugestivo de síndrome mielodisplásico además de presentarse junto con anemia normocítica o macrocítica con hipocromía variable.^(23,24)

Evaluación de médula ósea y sangre periférica

Se realiza la coloración de Wright-Giemsa en el aspirado de médula ósea y en el extendido de sangre periférica para observar los acúmulos de hierro; esto es útil ya que la presencia de siderocitos en este tipo de muestras es un indicativo, considerado como el Gold Standard para el diagnóstico de SA tanto congénita como adquirida.⁽²⁴⁾ La coloración de hematoxilina y eosina también se realiza en secciones de 4 µm de espesor de médula ósea con incrustación de parafina.⁽²⁵⁾

Coloración con azul de Prusia

Es una coloración especial que se utiliza para observar los sideroblastos en anillo que son los precursores eritroides en los que hay un mínimo de cinco gránulos sideróticos que cubren al menos un tercio de la circunferencia nuclear. El hierro depositado en las mitocondrias perinucleares de los sideroblastos está presente en forma de ferritina mitocondrial.⁽²⁶⁾

Secuenciación

En un estudio realizado por An y otros⁽¹⁹⁾ utilizaron la secuenciación como método diagnóstico a partir de ADN total de leucocitos de médula ósea o sangre periférica, y se probó un panel de 417 genes de enfermedades de la sangre, incluidos los siete genes relacionados con SA conocidos. Los genes objetivos se identificaron utilizando una sonda de captura biotinilada para confirmar las mutaciones. Entre los pacientes encontraron anomalía genética nuclear, deleciones mitocondriales; una mutación homocigótica, C471Y, (c.1412G> A) de ALAS2, cinco mutaciones en SLC25A38, incluidas dos mutaciones homocigotas, R134C(c.400C> T) y R187Q (c.560G> A), y tres mutaciones heterocigotas, W87X (c.260G> A) y I143Pfs146X (c.429delT, c.431 T> G).⁽¹⁹⁾ La secuenciación tiene un uso clínico práctico, especialmente para enfermedades genéticas heterogéneas como la SA.^(9,10)

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

En el estudio realizado por *Li* y otros hicieron la extracción de ADN a partir de las muestras de médula ósea para realizar la PCR, se usaron cebadores para el gen SF3B1 que permitiera dilucidar más claramente el diagnóstico de este tipo de patologías.⁽²⁵⁾ La concurrencia de mutaciones del gen SF3B1 produce modificaciones en la hematopoyesis; las frecuencias alélicas de estas mutaciones podrían soportar el mecanismo de presentación en pacientes con Síndrome mielodisplásico con anillos sideroblásticos.^(9,25)

Tratamiento de la anemia sideroblástica

Manejo de la anemia

El manejo de la AS consiste fundamentalmente en tratar la anemia mediante la administración de hemocomponentes de forma periódica, con el fin de mantener los niveles de hemoglobina, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media y el ancho de distribución eritrocitaria.⁽²³⁾ Además, se debe controlar la sobrecarga de hierro y, para los trastornos congénitos se recomienda tener asesoría genética.⁽²³⁾ También, en dependencia del tipo de AS que se identifique, los pacientes se pueden beneficiar del trasplante de células madres.⁽²³⁾ Dentro de los tratamientos comerciales disponibles se incluye la eritropoyetina humana recombinante (rh-EPO), con tasas de respuesta que oscilan entre 30 % y 60 %, con una mediana de duración de respuesta es de aproximadamente 24 meses.⁽²⁶⁾

Quelación del hierro ⁽²⁶⁾

Específicamente para los pacientes con RARS se benefician del tratamiento basado en agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA), transfusiones de hemoderivados y quelación del hierro, siempre y cuando se encuentre indicada. Específicamente, la terapia de quelación del hierro se utiliza en pacientes que presentan sobrecarga evidente de este ion; esto es medible mediante los niveles séricos de transferrina y la saturación de ferritina mediante la implementación de resonancia magnética. Además, es importante siempre tener en cuenta otras situaciones que pueden estar asociadas a la elevación de los niveles de ferritina sérica. Dentro de los agentes quelantes del hierro se encuentran algunos como la Deferoxamina que se administra por vía parenteral, Deferiprona y Deferasirox que se administran por vía oral entre otras. Al momento de realizar este tipo de terapia se deben tener en cuenta los posibles efectos adversos que se pueden presentar por su uso.⁽²⁶⁾

Terapia con agentes hipometilantes

Los agentes hipometilantes (HMA) como la 5-azacitidina (AZA) y la decitabina (DAC) se utilizan en pacientes con RARS, un tipo de MDS-RS, especialmente cuando los ESA no funcionan como medida primordial, o incluso cuando los pacientes desarrollan citopenias asociadas a esta entidad. Se ha demostrado que este tipo de tratamiento incrementa el conteo de eritrocitos en pacientes independientes de transfusiones.⁽²⁶⁾

Trasplante de células madre alogénicas

Como se ha mencionado antes el trasplante de células madre alogénicas es la estrategia curativa para los pacientes con MDS. Sin embargo, este tipo de terapias se acompaña de gran número de complicaciones entre ellas la enfermedad del injerto contra huésped, entre otras. Esta clase de tratamiento no ha demostrado eficacia significativa en pacientes con bajo riesgo de MDS.⁽²⁶⁾

La anemia sideroblástica es una enfermedad de etiología congénita o adquirida y puede relacionarse con otras alteraciones hematológicas que se modifican el metabolismo del hierro. El diagnóstico se fundamenta en los cambios morfológicos evidenciados en muestras de sangre periférica o en médula ósea. El tratamiento curativo es la transfusión de hemocomponentes y debe hacerse un enfoque individualizado de cada paciente según el tipo de AS.

Referencias bibliográficas

1. Tesarova M, Vondrackova A, Stufkova H, Veprekova L, Stranecky V, Berankova K, et al. Sideroblastic anemia associated with multisystem mitochondrial disorders. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;66(4):1-8.
2. Ducamp S, Fleming MD. The molecular genetics of sideroblastic anemia. *Blood*. 2019;133(1):59-69
3. Ahmad KN, Kamran S, Sarfraz T, Bangash KA, Bano A, Bano F. Sideroblastic anemia-a hitherto unrecognized cause of unexplained anemia. *Pak Armed Forces Med J*. 2018;68(6):1755-60.
4. Thierry Alcindor, Kenneth R. Bridges. Sideroblastic anemias. *Br. J. Haematol*. 2002;116:733-43.

5. Lewis G, Wise MP, Poynton C, Godkin A. A case of persistent anemia and alcohol abuse. *Nat. Rev Gastroenterol. Hepatol.* 2007;4(9):521-6.
6. Tenner S, Rollhauser C, Butt F, Gonzales P. Sideroblastic anemia a diagnosis to consider in alcoholic patients. *Postgrad Med J.* 1992;92(7):147-9.
7. Fujiwara T, Harigae H. Molecular pathophysiology and genetic mutations in congenital sideroblastic anemia. *Free Radic. Biol. Med.* 2019; 133: 179-85.
8. Kenneth R, Alcindor T. Sideroblastic anemias. *Br. J. Haematol.* 2002;116:733-43.
9. Susanto TAK, Bhattacharyya R. X-linked Sideroblastic Anemia in a Malay Boy With ALAS2 S568G Mutation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39(5):408-09. doi: 10.1097/MPH.0000000000000814
10. Yu HJ, Lee YJ, Shim JW, Kim DS, Shim JY, Park MS, et al. Mutation Analysis of X-linked Sideroblastic Anemia in a 12-Month-Old Boy by Massively Parallel Sequencing. *Ann Lab Med.* 2018;38(4):389-92. doi:10.3343/alm.2018.38.4.389
11. Imataki O, Uchida S, Uemura M, Kadowaki N. Graft failure after reduced-intensity stem cell transplantation of congenital sideroblastic anemia. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2019;36(1):46-51.
12. Creasey T, Biss T, Lambert J, Smith F, Clark B, Carey P. Pyridoxine-sensitive X-linked 'sideroblastic' anaemia in the absence of ring sideroblasts - molecular diagnosis. *Br J Haematol.* 2018;180(1):10. doi: 10.1111/bjh.14909
13. Long Z, Li H, Du Y, Han B. Congenital sideroblastic anemia: advances in gene mutations and pathophysiology. *Gene.* 2018;668:182-9
14. Cotter PD, May A, Fitzsimons EJ, Houston T, Woodcock BE, Sabah AI, et al. 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. doi:10.1172/JCI118258
15. Cox TC, Bottomley SS, Wiley JS, Bawden MJ, Matthews CS, May BK. X-linked pyridoxine-responsive sideroblastic anemia due to a Thr 388-to-Ser substitution in erythroid 5-aminolevulinate synthase. *N Engl J Med.* 1994;330(10):675-9. doi:10.1056/NEJM199403103301004

16. Protasova M, Grigorenko A, Tyazhelova T, Andreeva T, Reshetov D, Gusev F, et al. Whole-genome sequencing identifies a novel ABCB7 gene mutation for X-linked congenital cerebellar ataxia in a large family of Mongolian ancestry. *Eur J Hum. Genet.* 2016;24:550-5.
17. Dussiau C, Fontenay M. Mechanisms underlying the heterogeneity of myelodysplastic syndromes. *Exp Hematol.* 2018;58:17-26.
18. Malcovati L, Cazzola M. Recent advances in the understanding of myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. *Br J Haematol.* 2016;174:847-58.
19. An W, Zhang J, Chang L, Zhang Y, Wan Y, Ren Y, et al. Mutation analysis of Chinese sporadic congenital sideroblastic anemia by targeted capture sequencing. *J Hematol Oncol.* 2015;8:55. doi:10.1186/s13045-015-0154-0
20. Visconte V, Tabarroki A, Hasrouni E, Maciejewski JP, Hsi ED, Tiu RV, et al. Molecular and phenotypic heterogeneity of refractory anemia with ring sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(1):212-5. doi: 10.3109/10428194.2015.1045895
21. Berilla E, Breydo L, Gouya L, Puy H, Uversky V, Ferreira G. Isoniazid inhibits human erythroid 5-aminolevulinic acid synthase: Molecular mechanism and tolerance study with four X-linked protoporphyria patients. *Biochim Biophys Acta.* 2017;1863:428-39.
22. Bottomley S, Fleming M. Sideroblastic anemia: diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2014;28(4):653-70.
23. Cazzola M, Malcovati L. Diagnosis and treatment of sideroblastic anemias: from defective heme synthesis to abnormal RNA splicing. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:19-25. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.19.
24. Rovó A, Stüssi G, Meyer-Monard S, Favre G, Tsakiris D, Heim D et al. Sideroblastic changes of the bone marrow can be predicted by the erythrogram of peripheral blood. *Int J Lab Hematol.* 2010;32(3):329-35. doi:10.1111/j.1751-553X.2009.01185.x
25. Li P, Shahmarvand N, Lynch D, Gotlib JR, Merker JD, Zehnder JL, et al. Revisiting diagnostic criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms with ring sideroblasts and thrombocytosis: Borderline cases without anemia exist. *Int J Lab Hematol.* 2019;41(3):345-52. doi: 10.1111/ijlh.12981
26. Patnaik MM, Tefferi A. Refractory anemia with ring sideroblasts (RARS) and RARS with thrombocytosis: "2019 Update on Diagnosis, Risk-stratification, and Management". *Am J Hematol.* 2019;94(4):475-88. doi: 10.1002/ajh.25397

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses.

Contribución de autoría

- Lina María Martínez Sánchez: Concibió la idea, participó en la búsqueda bibliográfica, realizó aportes significativos a la redacción y corrección del manuscrito y aprobó la versión final para ser publicada.
- Santiago Castañeda Palacio: Participó en la concepción de la idea, realizó búsqueda bibliográfica, realizó aportes significativos, participó en la redacción y revisión del manuscrito, aprobó la versión final para ser publicada.