

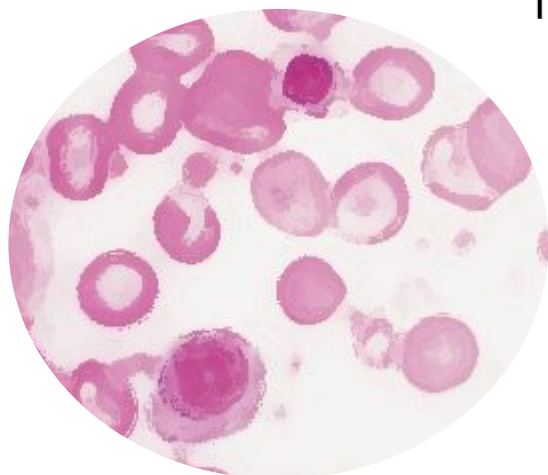


Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»



СИДЕРОБЛАСТНАЯ АНЕМИЯ

СНК кафедры онкологии и гематологии
педиатрического факультета



Выполнила: студентка 4 курса группы
2.4.02 б Зорина М.А.
Руководитель: д.м.н., профессор
Румянцева Ю.В.

Москва :

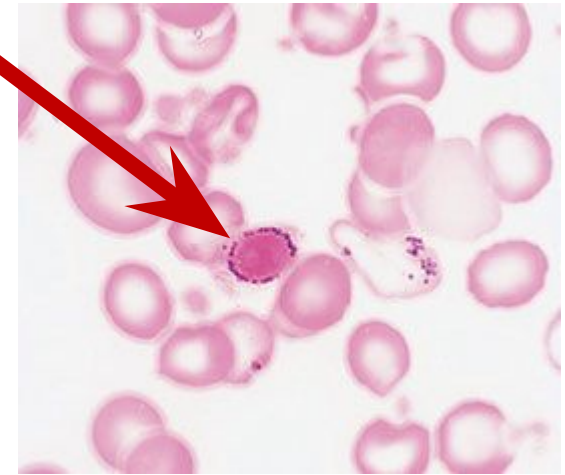
Сидеробластная анемия

- -гетерогенная группа заболеваний, главной особенностью которого является наличие:

1

Большое количество патологических сидеробластов (кольцевидных сидеробластов) в костном мозге

Характеризуются избыточным митохондриальным накоплением железа вокруг ядер эритробластов



2

Неэффективный эритропоэз

3

Повышенное содержание железа в тканях

4

Варьирующее количество гипохромных эритроцитов в крови

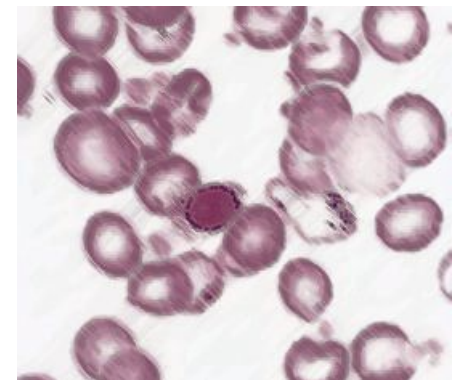
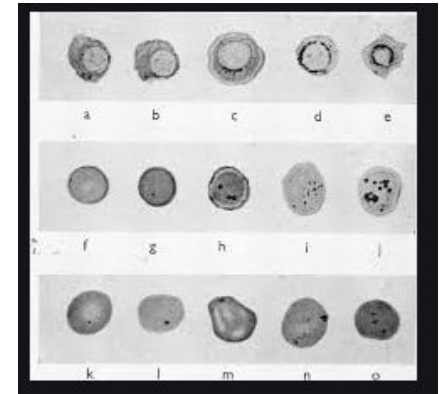
- Могут быть наследственными или приобретенными

Iron-staining erythrocytic inclusions with especial reference to acquired haemolytic anaemia.

McFADZEAN AJ, DAVIS LJ.

- Несмотря на то, что перинуклеарные включения гранул в эритроцитах были впервые описаны в 1947, у пациентов с различными видами анемии, общее понимание проблемы было достигнуто после публикаций Bjorkman, Dacie, Heilmeyer, Bernard, and Mollin. (не ранее 50x-60x).
- После их описаний была выделена сцепленная с полом гипохромная сидеробластная анемия.
- Cooley описал пациента с анемией (овалоцитоз), у которого вскоре была выявлена наследственная, сцепленная с полом болезнь, развившаяся в связи с мутацией в аминолевулинатсинтазе, ALAS2
- Позже было описано аутосомно наследуемое заболевание и также сидеробласты были обнаружены при синдроме Пирсона, заболевании при митохондриальных мутациях.
- Сидеробластная анемия может быть также ассоциирована с различными заболеваниями, в частности, с применением антитуберкулезных препаратов, отравлением свинцом.

История



Сидеробластная анемия

приобретенная

наследственная

Поликлональная;

Моноклональная

X-сцепленное,
Аутосомное
Митохондриальное

Результат воздействия ЛС, токсинов, может совпадать с течением воспалительного или опухолевого заболевания

является частью МДС; (клональная цитопения или олигобластный миелоидный лейкоз, может прогрессировать до острого лейкоза) .

Иногда пациенты с семейным заболеванием развивают МДС позже, но за этими редкими исключениями заболевания отличны и одно в другое не переходит и не наблюдается одновременно

Классификация

TABLE 59-1. Classification of Sideroblastic Anemias

- I. Acquired
 - A. Primary sideroblastic anemia (myelodysplastic syndromes) (Chap. 88)
 - 1. Subunit 1 of the mitochondrial cytochrome oxidase^{54,55}
 - B. Sideroblastic anemia secondary to:
 - 1. Isoniazid^{21,22}
 - 2. Pyrazinamide^{21,22}
 - 3. Cycloserine¹⁴⁹
 - 4. Chloramphenicol¹⁴⁹
 - 5. Ethanol¹¹⁸
 - 6. Lead²⁴
 - 7. Chronic neoplastic disease (Chap. 8)
 - 8. Zinc-induced copper deficiency^{124,125}
- II. Hereditary
 - A. X chromosome linked
 - B. Autosomal
 - 1. Defects in the erythroid specific mitochondrial carrier family protein SLC25A38⁴⁷
 - 2. Mitochondrial myopathy and sideroblastic anemia (*PSU1* mutations)^{57,108,109}
 - C. Mitochondrial
 - 1. Pearson marrow-pancreas syndrome¹⁵⁻¹⁹

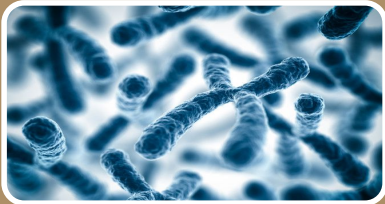
Kenneth Kaushansky - Williams Hematology 9 edition , 2016.

TABLE 5.2. CLASSIFICATION OF SIDEROBLASTIC ANEMIA

Genetic
X-Linked
Erythroid δ -aminolevulinic acid synthase (ALA-S2) (see Fig. 5.30)
Sideroblastic anemia with ataxia (gene <i>ABCB7</i> , an ATP-binding cassette protein)
<i>NDUFB11</i> (mitochondrial respiratory chain protein)
Mitochondrial
Mitochondrial amino acid carrier protein SLC25A38
Mitochondrial respiratory enzyme mutations, e.g. Pearson, Kearns-Sayre syndromes
<i>YARS2</i> (gene coding for mitochondrial tyrosyl-tRNA synthase)
Autosomal
Glutaredoxin 5
Erythropoietic protoporphyria (gene ferrochetalase)
Thiamine-responsive megaloblastic and sideroblastic anemia (gene <i>SLC19A2</i> encoding the thiamine transporter THTR-1, e.g. DIDMOAD syndrome)
Other rare forms (see text)
With B-cell immune deficiency (gene unknown)
Acquired
Primary
Myelodysplastic syndromes
Secondary
Associated with malignant marrow disorders, such as acute myeloid leukemia, polycythemia vera, myelofibrosis, and myeloma
Drugs (isoniazid, pyrizinamide, cycloserine, chloramphenicol, penicillamine, fusidic acid)
Toxins (lead, alcohol)
Megaloblastic anemia, hemolytic anemia, pregnancy, rheumatoid arthritis, carcinoma

Hoffbrand Color Atlas of Clinical Hematology_Molecular_and_Cellular_Basis_of Disease 5 ed 2019

Эпидемиологи я



Все наследственные формы встречаются редко.



Предрасположенности к данному заболеванию по национальности нет.



Формы, индуцированные лекарственными препаратами, встречаются также спорадически

Этиология и патогенез

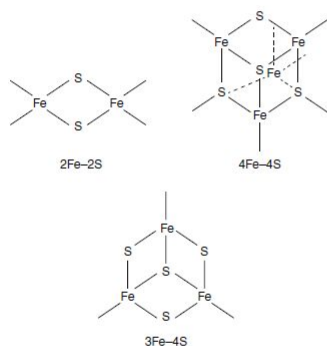


Fig. 5.27. Iron-sulfur clusters. The most frequent in nature are 2Fe-2S, 3Fe-4S, and 4Fe-4S. Fe-S clusters are cofactors ligated to certain proteins, mainly in mitochondria where they are involved in electron transport, regulation sensing, and DNA repair. Their assembly is complex and defects in the process can cause a wide range of clinical abnormalities. The cytoplasmic protein IRP1 has an Fe-S cluster.

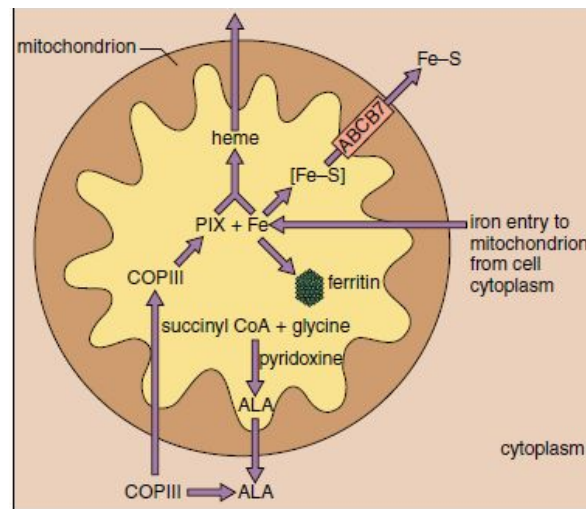
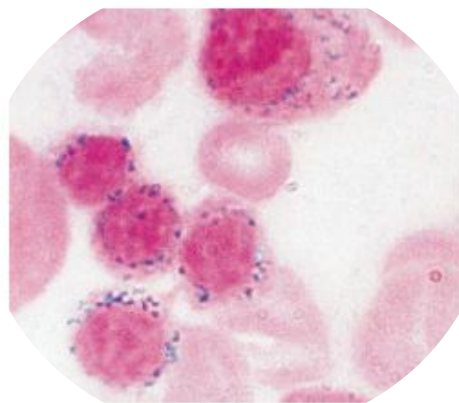


Fig. 5.26. Mitochondrial iron metabolism. ALA, δ -aminolevulinic acid; CoA, coenzyme A; COP, coproporphyrin; Fe-S, iron-sulfur cluster; PIX, protoporphyrin IX.

- Сидеробластная анемия вызвана различными причинами (бывает как врожденной, так и приобретенной) и связана с нарушениями в синтезе гема, метаболизме железа в митохондриях, в митохондриальной дыхательной цепи, в формировании кластера железо-сера (являются кофакторами, требующимися для митохондриальных ферментов и некоторых цитозольных (IRP1)). 2Fe-2S, 3Fe-4S, 4Fe-4S – самые частые кластеры и дефекты в них способны вызвать ряд патологий, в частности, и сидеробластную анемию.

Морфология

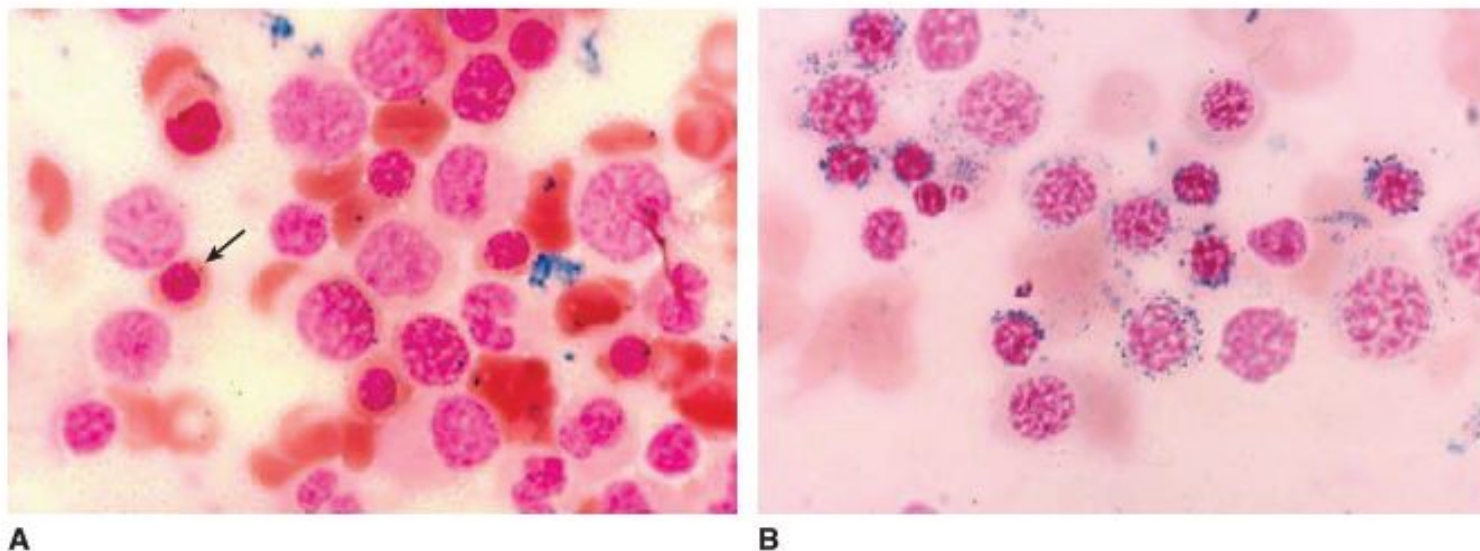


Figure 59-1. Marrow films. **A.** Normal marrow stained with Prussian blue. Note several erythroblasts without apparent siderotic (blue-stained) granules. The *arrow* indicates erythroblast with several very small cytoplasmic blue-stained granules. It is very difficult to see siderosomes in most erythroblasts in normal marrow because they are often below the resolution of the light microscope. **B.** Sideroblastic anemia. Note the florid increase in Prussian blue-staining granules in the erythroblasts, most with circumnuclear locations. These are classic examples of ringed sideroblast, which are by definition pathologic changes in the red cell precursors. In some cases, cytoplasmic iron granules are also increased in size and number, also a pathologic change. (Reproduced with permission from Lichtman's Atlas of Hematology, www.accessmedicine.com.)

Врожденная сидеробластная анемия

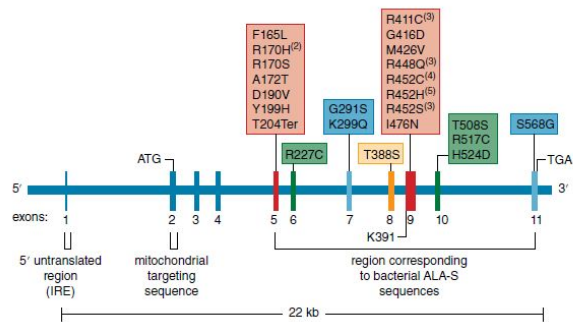


Fig. 5.30. Sideroblastic anemia: Mutations in the 6-aminolevulinic acid synthase (ALA-S) gene in patients with X-linked sideroblastic anemia. IRE, Iron-responsive element. The superscript numbers in parentheses refer to the number of cases described at the time of writing. (Courtesy of Professor DF Bishop.)

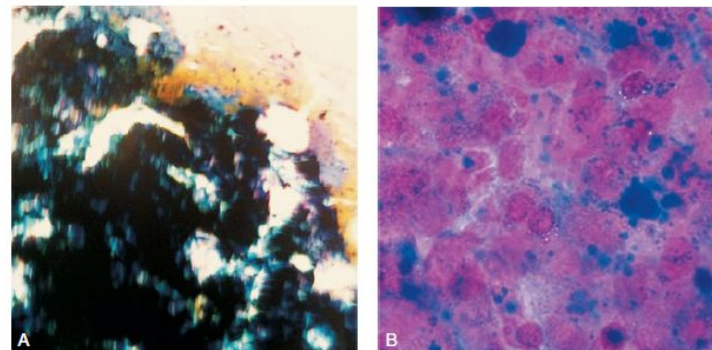


Fig. 5.29. Sideroblastic anemia (hereditary). A, Bone marrow fragments stained for iron show a gross increase in iron in a patient who had been transfused for many years before the diagnosis was made. Treatment with pyridoxine allowed a satisfactory rise in hemoglobin, enabling subsequent venesections for reduction of iron overload. B, High-power view shows multiple ring sideroblasts and increased iron (hemosiderin) in macrophages.

- Наиболее распространенная врожденная сидеробластная анемия является формой, сцепленной с X-хромосомой, вызванной гетерозиготными герминативными мутациями гена ALAS2, участвующего в биосинтезе гема.
- Пиридоксин (витамин B₆) является основным кофактором этого фермента, таким образом, пациенты могут реагировать на введение пиридоксина.
- Многочисленные другие сцепленные с X-хромосомой, аутосомные и митохондриальные формы были идентифицированы при мутациях в генах, участвующих в синтезе гема.
- Эритроциты микроцитарные и гипохромные.



Fig. 5.33. Congenital sideroblastic anemia: Electron micrograph of skeletal muscle of a 42-year-old man showing bizarrely shaped mitochondria with abnormal cristae and intramitochondrial paracrystalline inclusions. The changes are typical of a mitochondrial respiratory chain defect. (Courtesy of Professor AHV Schapira.)

DIDMOAD* синдром (Синдром Вольфрама)

Развёрнутая клиническая картина (фенотипически) встречается приблизительно у 75 % пациентов.

Первые проявления в 5-6 лет, продолжительность жизни около 30

Происходит мутация гена SLS19A2, кодирующего транспортер тиамин, а тиамин участвует в синтезе субстрата для ALAS2, отвечающего за синтез гема и кольцевидных сидеробластов

У таких людей встречается тиамин-зависимая мегалобластная и сидеробластная анемия

Diabetes Insipidus,

Diabetes Mellitus

(несахарный, сахарный диабет инсулинозависимый);

Optic Atrophy (атрофия диска зрительного нерва);

Deafness (тугоухость) — аутосомно-рецессивный синдром.

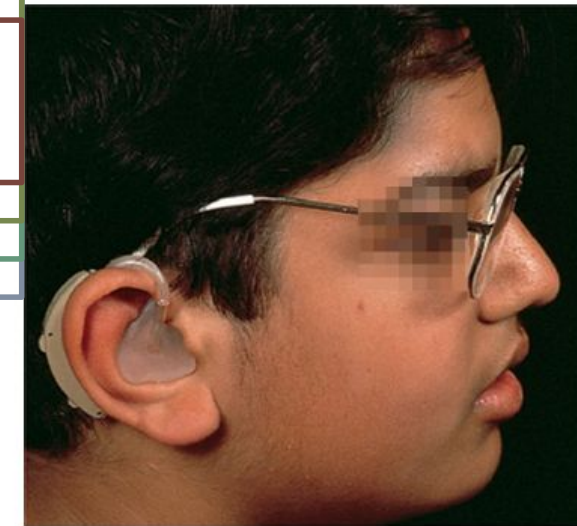
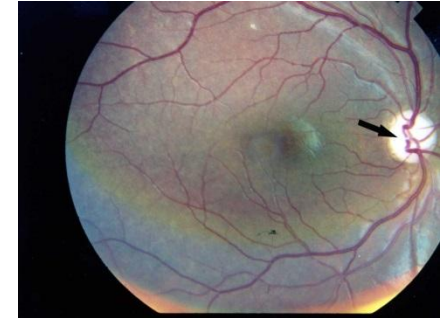


Fig. 5.34. Sideroblastic anemia: An 11-year-old boy with congenital deafness, optic atrophy, diabetes mellitus, and megaloblastic and sideroblastic anemia (a variant of DIDMOAD syndrome). His older sister showed the same syndrome, but in her case the anemia responded to thiamine. In this patient the anemia was refractory to thiamine, pyridoxine, and folic acid, and regular blood transfusions were needed. (Courtesy of Dr. JZ Wimperis.)

Синдром Пирсона

- Синдром Пирсона- рефрактерная сидеробластная анемия с вакуолизацией предшественников клеток костного мозга и экзокринной дисфункцией поджелудочной.
- Часто фатально в младенчестве и детстве.
- Анемия лечится заместительными трансфузиями.
- Часты нейтропения и тромбоцитопения
- Нарушения экзокринной части поджелудочной приводят в хронической мальабсорбции и диарее.
- Часто происходит лактоацидоз и нарушает работа печени.
- Основные причины смерти –инфекции в рте нейтропении, печеночная недостаточность и метаболический кризис.
- В основном исход зависит от того, сколько митохондрий повреждено и от распределения в тканях..

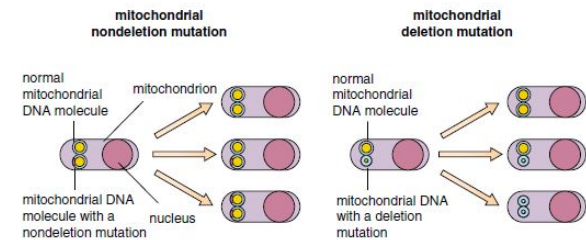
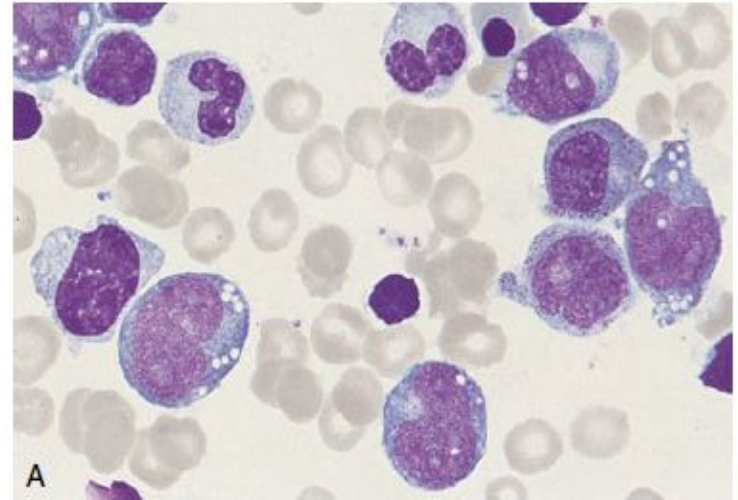


Fig. 5.31. Mitochondrial DNA consists of a circular loop of DNA coding for enzymes in the mitochondrial respiratory chain. It is inherited from the cytoplasm of the maternal ovum. Multiple copies (50–1000) are present in each cell. The relative proportions of a mutant (deletional or nondeletional) and wild-type

Приобретенная вторичная сидеробластная анемия

- Левомецетин ингибирует белок митохондрий, необходимый для образования энергии
- Изониазид и циклосерин ингибирует активность аминолевулинатсинтазы-С, а спирт ингибирует многие функции митохондрий.
- Появлению сидеробластов связывают с тем, что ряд ЛС способствует отложению железа в митондриях и железо вызывает повреждение генома мДНК, уменьшая синтез ферритина и В6.
- Лечение: исключение провоцирующих факторов
назначение В6.

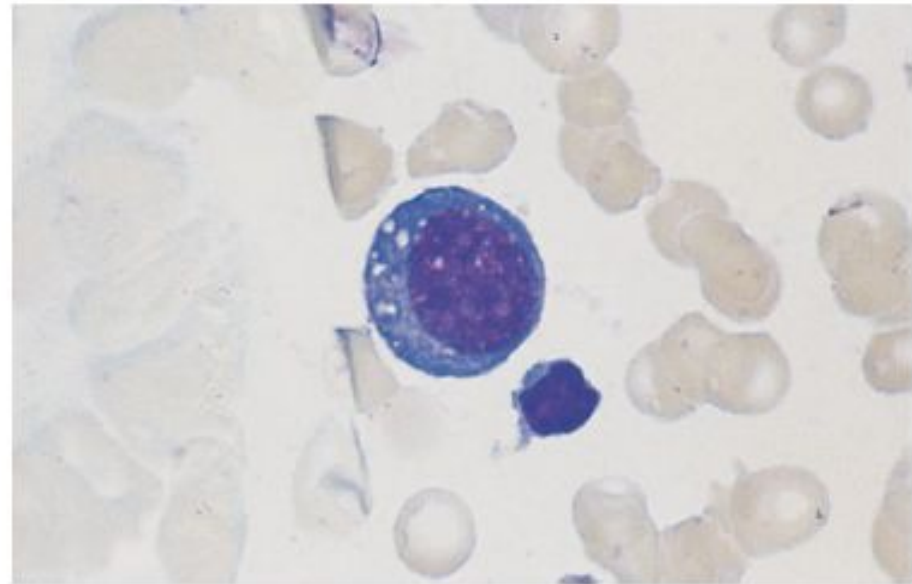


Fig. 5.35. Alcohol-related bone marrow toxicity: Vacuolation of a pronormoblast can be seen.

Отравление свинцом

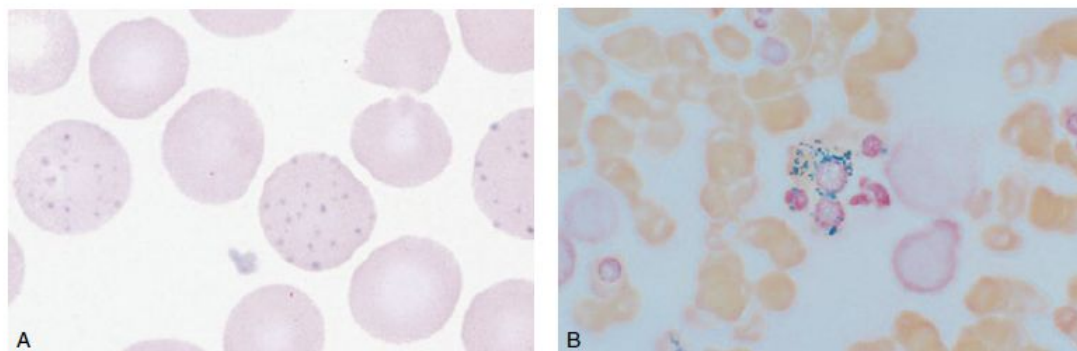


Fig. 5.37. Lead poisoning. **A**, Peripheral blood film showing punctate basophilia. This is caused by precipitates of undegraded RNA, the result of inhibition by lead of pyrimidine 5'-nucleotidase, one of the enzymes responsible for RNA degradation. Similar appearances occur in hereditary pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency (see Fig. 8.23). **B**, Bone marrow aspirate showing coarse siderotic granules in a ring around the nucleus of an erythroblast. (Perls' stain.)



Fig. 5.36. Lead poisoning: A lead line in the gums of a young man with abdominal colic. The poisoning was from prolonged occupational exposure to molten lead.

Аминолевулинат дегидратаза и феррохелатаза ингибируются (участвуют в синтезе гема)

Клинические проявления:

Периферическая
нейропатия

Анемия

Абдоминальные колики,

Констипация

Появляется характерная
линия на челюсти

Базофилия в
периферической крови

Гипохромная анемия

Кольцевидные сидеробласты
в костном мозге

Базофилия в
периферической крови
(первый рисунок, связано с
ингибированием фермента,
который разрушает РНК)

Клинические проявления

• Приобретенная первичная (клональная) сидеробластная анемия

Анемия

асимптоматичная

Неспецифические симптомы при более тяжелой форме

Неспецифические симптомы

Слабость

Бледность

Плохое самочувствие

Диспноэ после нагрузки

Более редкие симптомы

Инфекции (редко) при низких гранулоцитах
Тромбоцитопения - кровотечения

Часты перегрузки железом

При данном виде МДС наиболее низкая вероятность тромбоцитопении, трансформации в лейкоз и нейтропении.

Гепатомегалия и спленомегалия также редки

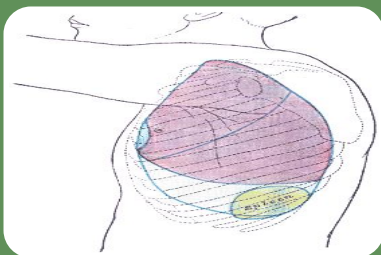
Клинические проявления

• Наследственная сидеробластная анемия.



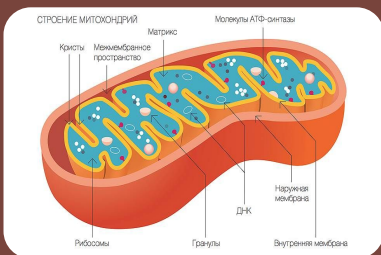
X-сцепленная; заболевание гетерогенное

- Неврологические нарушения: атаксия, дисметрия, дисдиадохокinesis, дисметрия и интенционный тремор, легкое отставание в развитии также возможно.



Анемический синдром

- Бледность - самый распространенный симптом
- Спленомегалия часто
- Микроцитарная гипохромная анемия
- Белый росток крови в норме или чуть уменьшен, восстановление после спленэктомии



При митохондриальных нарушениях анемия может быть макроцитарной.

Возможно изменение осмотической резистентности.

Диагностика

ОАК

- (микроцитарная анемией или повышение показателя RDW, особенно в сочетании с повышением уровня сывороточного железа, сатурации ферритина и трансферрина)
- В мазке периферической крови выявляется диморфизм эритроцитов
- Может наблюдаться базофильная зернистость эритроцитов

Исследование костного мозга,

- выявляется наличие эритроидной гиперплазии. В развивающихся эритроцитах (кольцевидные сидеробласты) можно обнаружить патогномичные перинуклеарные митохондрии, насыщенные железом. Могут быть выражены другие признаки миелодисплазии, такие как цитопения и дисплазия.

Содержание свинца.

- Если причина сидеробластной анемии остается неустановленной

Молекулярно-генетическая экспертиза

- В случае митохондриальной мутации ее удастся идентифицировать лишь у 4-11% детей с болезнями дыхательной цепи в связи с наличием большого количества вариантов поломок и явлением гетероплазии.

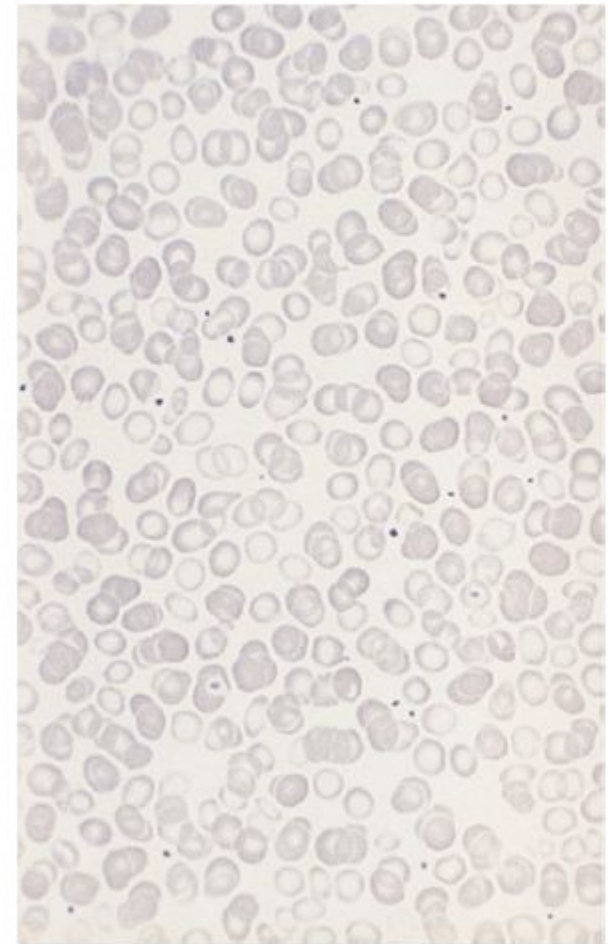


Fig. 5.28. Sideroblastic anemia (hereditary): Peripheral blood film from a 9-year-old man shows a dimorphic anemia with a mixture of poorly hemoglobinized microcytic cells and well-hemoglobinized normocytic cells (Hb, 11.5 g/dL; MCV, 78 fL; MCH, 22.3 pg).

Дифференциальный диагноз

ЖДА

Хроническое
воспаление, опухоли

Талассемия

железорефрактерная
ЖДА -IRIDA

TABLE 5.4. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HYPOCHROMIC MICROCYTIC ANEMIA

	Iron deficiency	Chronic inflammation or malignancy	Thalassemia trait (α or β)	Sideroblastic anemia	IRIDA
MCV MCH	Reduced in relation to severity of anemia	Normal or mild reduction	Reduced: very low for degree of anemia	Usually low in congenital type but MCV often raised in acquired type	Reduced ^a
Serum iron	Reduced	Reduced	Normal	Raised	Reduced ^b
TIBC	Raised	Reduced	Normal	Normal	Reduced
Serum ferritin	Reduced	Normal or raised	Normal	Raised	Raised
Serum hepcidin	Reduced	Raised	Normal	?	Raised
Bone marrow iron stores	Absent	Present	Present	Present	Present
Erythroblast iron	Absent	Absent	Present	Ring forms	Absent
Hemoglobin electrophoresis	Normal	Normal	HbA ₂ raised in β form	Normal	Normal

MCV, mean cell volume; MCH, mean cell hemoglobin; TIBC, total iron-binding capacity; IRIDA, iron-refractory iron-deficiency anemia.

^a Very low (MCV 45–65 fL).

^b % saturation <5%.

(IRIDA – iron-refractory iron deficiency anemia)

Лечение

Большинство пациентов получают В6 в дозах 50-300 мг, но результаты не всегда успешны

Дополнительно могут применять фолиевую кислоту. Крайне редко применяют для усиления эффекта сырой экстракт печени и триптофан. При отмене пиридоксина возможно ухудшение состояния.

Часты перегрузки железом, могут являться причиной смерти.

Трансплантация костного мозга, как миелоаблативная, так и не миелоаблативная применяются в лечении тяжелых случаев наследственной анемии

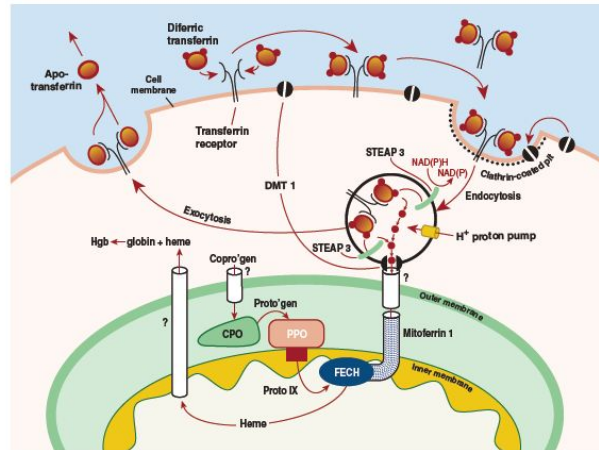
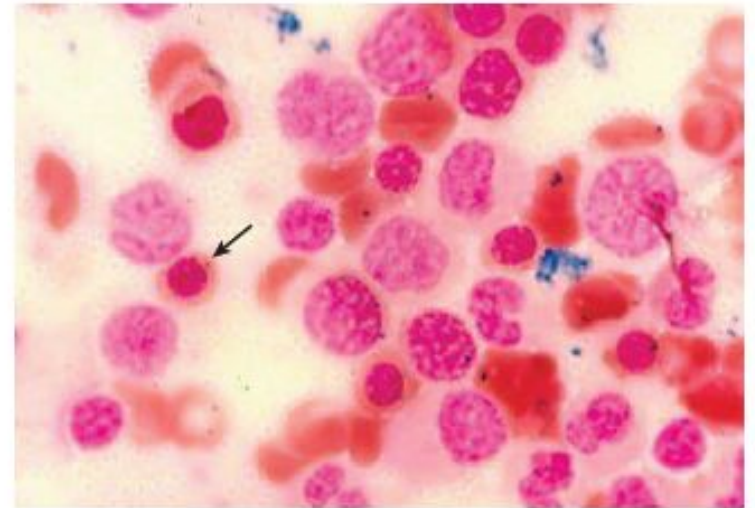
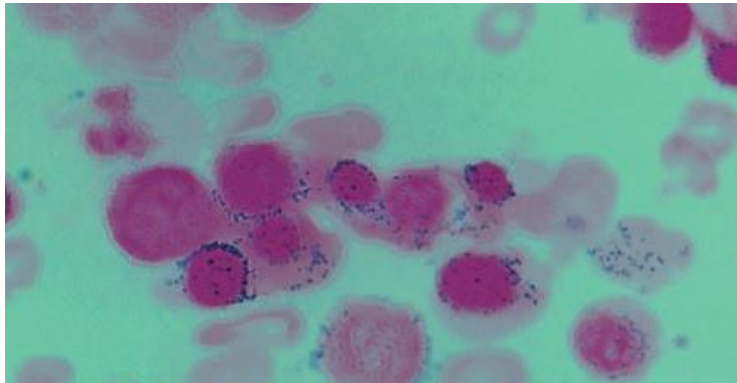
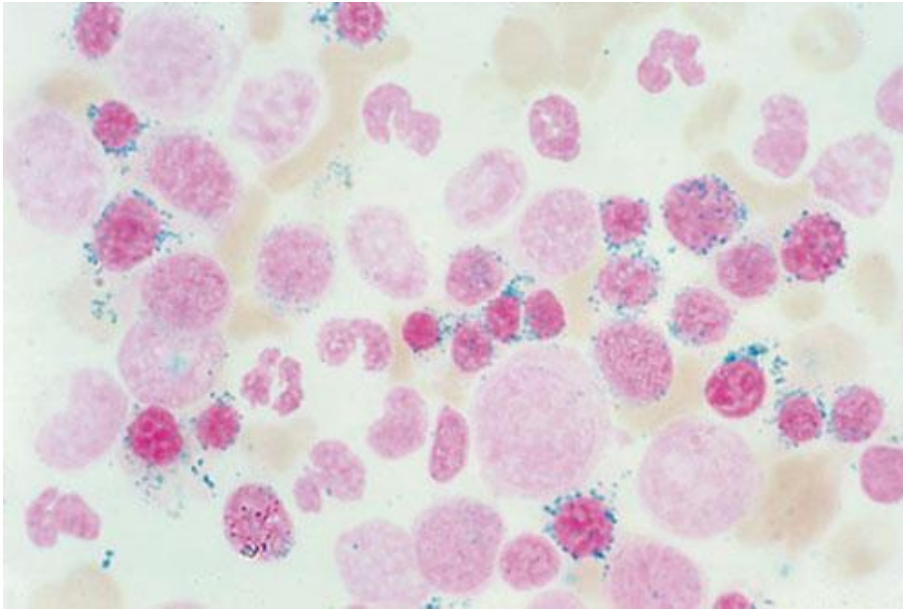


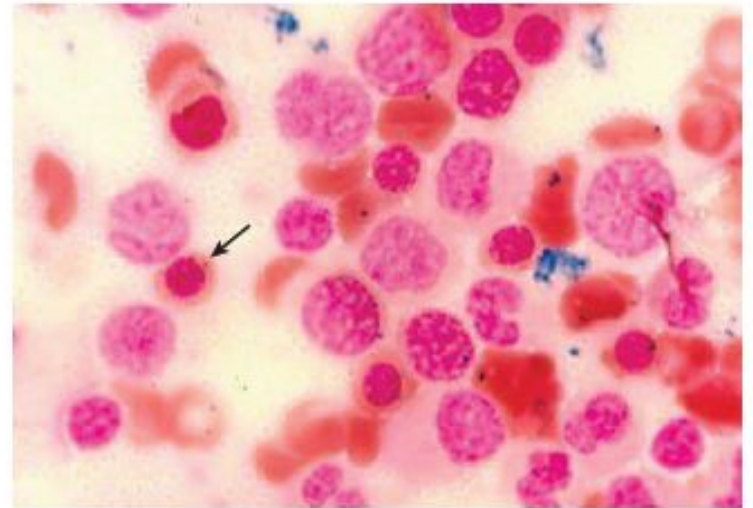
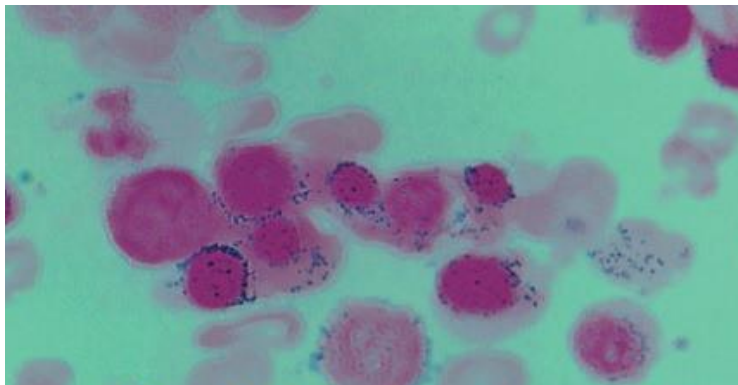
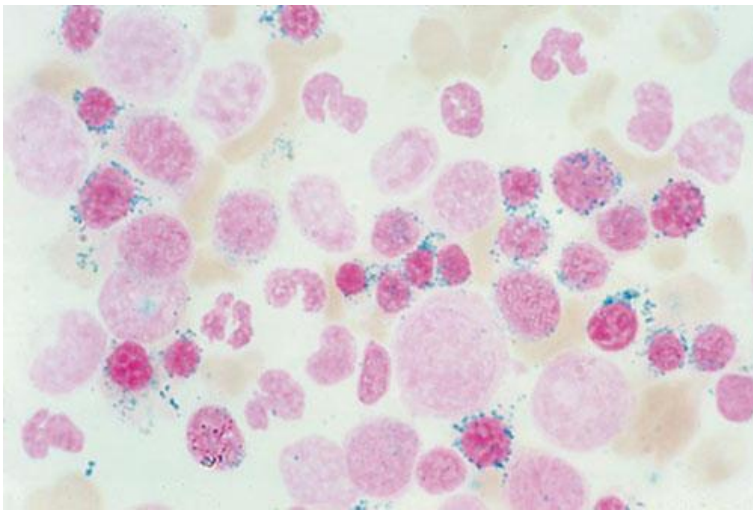
Figure 59-2. Schematic of iron uptake from transferrin and its delivery to the hemoglobin (Hgb) molecule. Extracellular diferric transferrin is bound by the membrane-bound transferrin receptor (TfR) and internalized via receptor-mediated endocytosis into an endosome. Iron is released from transferrin by a decrease in pH (~pH 5.5), reduced by STEAP 3 (six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3-ferrous reductase), following which the metal is transported through the endosomal membrane by DMT 1. In erythroid cells, more than 90 percent of iron must enter mitochondria wherein ferrochelatase (FECH), the enzyme that inserts Fe^{2+} into protoporphyrin IX (Proto IX), resides on the inner leaflet of the inner mitochondrial membrane. The transport of coproporphyrinogen (Copro'gen) into mitochondria is not fully understood. Neither mechanisms nor the regulation of the transport of heme from mitochondria to globin polypeptides are known; however, it has been proposed that a carrier protein, heme binding protein 1 (gene: *HEBP1*), is involved in this process. CPO, coproporphyrinogen oxidase; NAD(P)H, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NAD(P)H reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; PPO, protoporphyrinogen oxidase. (Reproduced with permission from Anderson GJ, McLaren G: Iron Physiology and Pathophysiology in Humans. New York, NY: Humana Press; 2012.)

3 вопроса

1. Что это за заболевание? Какое изображение лишнее?



1. Сидеробластная анемия. Лишнее-препарат здорового костного мозга-правый нижний



2. К вам на прием пришел ребенок с инсулинозависимым сахарным диабетом, атрофией зрительного нерва и тугоухостью. У него обнаружена анемия. Какое заболевание будем подозревать?

Синдром Пирсона

Синдром Вольфрама

Талассемия

2. К вам на прием пришел ребенок с инсулинозависимым сахарным диабетом, атрофией зрительного нерва и тугоухостью. У него обнаружена анемия. Какое заболевание будем подозревать?

Синдром Пирсона

Синдром Вольфрама

Талассемия

3. Диагностика сидеробластной анемии?

Спасибо за внимание!

