



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
CURSO DE FARMÁCIA**

**JOCELE STHEFANY SILVA DE SOUSA**

**RELAÇÕES ENTRE A PATOGÊNESE, MECANISMOS  
MOLECULARES E TRATAMENTO DA ANEMIA  
SIDEROBLÁSTICA: UMA ABORDAGEM MULTIFATORIAL**

**JOÃO PESSOA - PB  
Outubro - 2024**

**JOCELE STHEFANY SILVA DE SOUSA**

**RELAÇÕES ENTRE A PATOGÊNESE, MECANISMOS  
MOLECULARES E TRATAMENTO DA ANEMIA  
SIDEROBLÁSTICA: UMA ABORDAGEM MULTIFATORIAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador (a): Dr. Robson Cavalcante Veras

**JOÃO PESSOA – PB  
Outubro - 2024**

**Catalogação na publicação  
Seção de Catalogação e Classificação**

S725r Sousa, Jocele Sthefany Silva de.

Relações entre a patogênese, mecanismos moleculares e tratamento da anemia sideroblástica : uma abordagem multifatorial / Jocele Sthefany Silva de Sousa. - João Pessoa, 2024.

66 f. : il.

Orientação : Robson Cavalcante Veras.  
TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Anemia. 2. Eritroblastos. 3. Ferro. 4. Heme. 5. Mitocôndrias. I. Veras, Robson Cavalcante. II. Título.

UFPB/CCS

CDU 616.155.194

**JOCELE STHEFANY SILVA DE SOUSA**

**RELAÇÕES ENTRE A PATOGÊNESE, MECANISMOS  
MOLECULARES E TRATAMENTO DA ANEMIA  
SIDEROBLÁSTICA: UMA ABORDAGEM MULTIFATORIAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 15 de Outubro de 2024

**Banca Examinadora**

Documento assinado digitalmente



**ROBSON CAVALCANTE VERAS**

Data: 31/10/2024 14:59:11-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Orientador – Prof. Dr. Robson Cavalcante Veras  
Universidade Federal da Paraíba – UFPB

Documento assinado digitalmente



**ISABELE BESERRA SANTOS GOMES**

Data: 31/10/2024 08:23:00-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Examinador I - Profª. Drª. Isabele Beserra Santos Gomes  
Universidade Federal da Paraíba – UFPB

Documento assinado digitalmente



**ALYNNE CARVALHO GALVÃO**

Data: 31/10/2024 12:33:26-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Examinador II - Drª. Alygne Carvalho Galvão  
Universidade Federal da Paraíba – UFPB

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a quem diariamente se dedica, se esforça e me incentiva a ser melhor: minha guerreira, minha mãe: Regina Coeli.

## **AGRADECIMENTOS**

A trajetória foi longa. Desde a entrada no curso até a etapa de finalizá-lo com a entrega do trabalho de conclusão, foram muitos altos e baixos, risos e choros, mas hoje posso dizer “Não foi fácil, mas consegui”. Agradeço a Deus por me dar forças e capacidade para persistir nesta jornada. Agradeço à minha mãe, Regina Coeli, que é minha inspiração e exemplo diário, que tornou os dias dentro e fora da universidade mais fáceis, e a quem dedico minhas conquistas. Agradeço à minha irmã, Joyce Kelly, uma companheira que me incentiva a ser melhor, apesar de mais nova, e que também posso contar pra tudo, tornando a rotina diária mais legal.

Agradeço ao meu namorado e companheiro de curso, João Victor, que vivenciou essa fase da vida comigo e foi essencial para tornar os dias mais leves e felizes, dentro e fora da universidade. Agradeço aos meus amigos e colegas: Evyllen, Gustavo, Hayaly, Lucas, Marina, Pedro, Vera e Vinícius, que, de diferentes formas e fases da graduação contribuíram para uma rotina mais agradável, e compartilharam dos altos e baixos ao longo dos seis anos de curso. E a todos os amigos e familiares que me incentivam e desejam meu sucesso.

Agradeço aos docentes do curso de farmácia, em especial aos profissionais farmacêuticos do Departamento de Ciências Farmacêuticas, que são exemplos para a profissão farmacêutica e transferem o saber com respeito e carinho para os estudantes que tanto tem a aprender. Sou grata pelos ensinamentos, paciência e oportunidades. Por fim, quero agradecer aos profissionais farmacêuticos e de outras profissões com o qual eu também tive a oportunidade de aprender mais na prática sobre como ser um bom profissional, além de agregar na minha experiência de vida. Obrigada às profissionais da Farmácia Escola, aos profissionais do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Guarnição de João Pessoa, à farmacêutica da USF São José, e aos profissionais da Farmanúcia. Meus estágios foram muito proveitosos e agradeço pela recepção, paciência e experiências compartilhadas. Por fim, agradeço a plataforma Biorender.com e Canva.com que me permitiram criar figuras únicas e personalizadas para este trabalho.

**SOUZA, J. S. S. Relações entre a Patogênese, Mecanismos Moleculares e Tratamento Da Anemia Sideroblástica: Uma Abordagem Multifatorial.** 66 pág. Trabalho de Conclusão de Curso. 2024 (Curso de Bacharelado em Farmácia - Departamento de Ciências Farmacêuticas) CCS/UFPB.

## **RESUMO**

As anemias correspondem a um grupo heterogêneo de doenças resultantes da eritropoiese ineficaz, no qual a produção de eritrócitos e hemoglobina está prejudicada, comprometendo o transporte de oxigênio através da corrente sanguínea. Essa condição clínica pode se originar por diversos mecanismos, sejam hereditários ou adquiridos. O objetivo do trabalho é contribuir no conhecimento da anemia do tipo sideroblástica em uma abordagem multifatorial, discutindo contextos relacionados à genética, intervenções terapêuticas, diagnóstico e subtipos, correlacionando-a com o grupo heme e regulação do ferro. Para a realização do mesmo, foi feita uma revisão de literatura de caráter exploratório-explicativo e qualitativo, a partir de um levantamento bibliográfico utilizando a base de dados Medline/Pubmed, com os termos sideroblastic [Title] OR "Congenital anemia" [Title] e o filtro "Texto completo gratuito". Foram elegíveis 18 artigos após triagem e critérios de inclusão. Esta revisão visa trazer maior compreensão do tema e também cooperar para a literatura existente, visto a carência de estudos a respeito. A anemia sideroblástica é uma condição rara de epidemiologia desconhecida e causas diversas, que apresentam em comum o acúmulo de ferro nas mitocôndrias dos precursores eritróides na medula óssea. A sobrecarga de ferro se dá, entre outros fatores, pela falha na síntese do heme, um processo que ocorre majoritariamente nos eritroblastos, mediante oito reações enzimáticas que se dividem entre mitocôndrias e citosol das células. Mutações genéticas que culminam em perda parcial de função na enzima Ácido Aminolevulínico Sintase 2 (ALAS2), que tem a piridoxina (vitamina B6) como cofator, ou no transportador SLC25A38 são as causas mais comuns de anemia sideroblástica congênita, no entanto, interferências em outros alvos também podem acarretar neste tipo de anemia. A característica laboratorial marcante observada nos pacientes são os sideroblastos em anel na coloração azul da Prússia nos esfregaços da medula óssea, resultantes do acúmulo de ferro nas mitocôndrias perinucleares dos eritroblastos, e secundamente, as inclusões citoplasmáticas de ferro nos eritrócitos maduros, denominados corpos de Pappenheimer. A gravidade e a responsividade ao tratamento são variáveis. Alguns pacientes com mutação ALAS2 conseguem responder à suplementação com vitamina B6, por ela ser um cofator enzimático, enquanto em outros subtipos são frequentemente necessários a terapia de transfusão sanguínea associada a quelantes de ferro para restabelecer os níveis de hemoglobina e reduzir os níveis tóxicos do ferro. O Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas demonstrou ser uma terapia curativa, no entanto, existem muitas limitações para sua aplicação. Considerando isso, avançar com estudos de novas moléculas como intervenções terapêuticas mostra-se promissor, e uma das que têm sido aplicadas nessa revisão é o luspatercept. Diante da abrangência de causas, da raridade e da gravidade variável, as anemias precisam ser cada vez mais bem compreendidas para facilitar o diagnóstico e ter um tratamento mais eficiente.

**Palavras-chave:** anemia; eritroblastos; ferro; heme; mitocôndrias.

**SOUZA, J. S. S. Relações entre a Patogênese, Mecanismos Moleculares e Tratamento Da Anemia Sideroblástica: Uma Abordagem Multifatorial.** 66 pág. Trabalho de Conclusão de Curso. 2024 (Curso de Bacharelado em Farmácia - Departamento de Ciências Farmacêuticas) CCS/UFPB.

## ABSTRACT

Anemias correspond to a heterogeneous group of diseases resulting from ineffective erythropoiesis, in which the production of erythrocytes and hemoglobin is impaired, compromising oxygen transport through the bloodstream. This clinical condition can originate from various mechanisms, whether hereditary or acquired. The objective of this work is to contribute to the knowledge of sideroblastic anemia in a multifactorial approach, discussing contexts related to genetics, therapeutic interventions, diagnosis, and subtypes, correlating it with the heme group and iron regulation. For its realization, a literature review of an exploratory-explanatory and qualitative nature was carried out, based on a bibliographic survey using the Medline/Pubmed database, with the terms sideroblastic [Title] OR "Congenital anemia" [Title] and the filter "Free full text". Eighteen articles were eligible after screening and inclusion criteria. This review aims to bring a greater understanding of the subject and also to cooperate with the existing literature, given the lack of studies on the subject. Sideroblastic anemia is a rare condition with unknown epidemiology and diverse causes, which have in common the accumulation of iron in the mitochondria of erythroid precursors in the bone marrow. Iron overload occurs, among other factors, due to the failure in the synthesis of heme, a process that occurs mainly in erythroblasts, through eight enzymatic reactions that are divided between the mitochondria and cytosol of cells. Genetic mutations that culminate in partial loss of function in the enzyme Aminolevulinic Acid Synthase 2 (ALAS2), which has pyridoxine (vitamin B6) as a cofactor, or in the transporter SLC25A38 are the most common causes of congenital sideroblastic anemia, however, interferences in other targets can also lead to this type of anemia. The striking laboratory characteristic observed in patients are ring sideroblasts in Prussian blue staining of bone marrow smears, resulting from the accumulation of iron in the perinuclear mitochondria of erythroblasts, and secondly, cytoplasmic iron inclusions in mature erythrocytes, called Pappenheimer bodies. The severity and responsiveness to treatment are variable. Some patients with ALAS2 mutation respond to supplementation with vitamin B6, as it is an enzymatic cofactor, while in other subtypes blood transfusion therapy associated with iron chelators is often necessary to restore hemoglobin levels and reduce toxic levels of iron. Hematopoietic Stem Cell Transplantation has proven to be a curative therapy, however, there are many limitations to its application. Considering this, advancing studies of new molecules as therapeutic interventions is promising, and one of those that have been applied in this review is luspatercept. Given the breadth of causes, rarity, and variable severity, anemias need to be increasingly well understood to facilitate diagnosis and have more efficient treatment.

**Keywords:** anemia; erythroblasts; iron; heme; mitochondrias.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Etapas da Eritropoiese .....	18
Figura 2 - Representação estrutural do grupo heme B, indicando seus componentes e radicais .....	18
Figura 3 - Representação dos tipos de heme e suas diferenças estruturais .....	19
Figura 4 - Representação estrutural das proteínas mioglobina e hemoglobina .....	20
Figura 5 - Molécula de hemoglobina A na hemácia, indicando suas quatro cadeias de globina e os grupos heme associados .....	20
Figura 6 - Ciclo de síntese da hemoglobina, coordenada com o ciclo do ferro e a síntese das cadeias globina ( $\alpha$ e $\beta$ ) e do heme .....	21
Figura 7 - Síntese do grupo heme.....	22
Figura 8 - Estados de transição do ferro .....	24
Figura 9 - Mecanismo de absorção de ferro pelos enterócitos .....	25
Figura 10 - Síntese de hepcidina e inibição da ferroportina nos macrófagos e células epiteliais duodenais .....	26
Figura 11 - Regulação pós-transcricional de ALAS2 por IRP-IRE .....	27
Figura 12 - Falhas que resultam em anemia sideroblástica .....	28
Figura 13 - Representação da disposição das mitocôndrias nas células e o acúmulo de ferro em anel no eritroblasto (sideroblasto), bem como os depósitos de ferro no eritrócito (siderócito) .....	29
Figura 14 - Representação da localização dos genes nos cromossomos .....	31
Figura 15 - Característica da herança ligada ao X em homens e mulheres .....	32
Figura 16 - Etapas da Biogênese do ISC .....	34
Figura 17 - Visão geral de algumas mutações e vias das anemias sideroblásticas congênitas .....	36
Figura 18 - Coloração azul da Prússia em aspirado de medula óssea mostrando grânulos de ferro (azul) ao redor de eritroblastos .....	39
Figura 19 - Coloração de Perls do sangue periférico mostrando um sideroblasto em anel (A), um sideroblasto (B) e dois siderócitos (C e D) .....	39
Figura 20 - Estrutura química de alguns medicamentos quelantes de ferro .....	41
Figura 21 - Ligantes da família TGF $\beta$ sendo captados pelo Reblozyl® .....	43
Figura 22 - Mecanismo de ação do Luspatercept .....	43
Figura 23 - Ordenamento das fases da montagem do trabalho .....	47
Figura 24 - Metodologia do processo de seleção dos materiais de estudo .....	47
Figura 25 - Esquema indicando os resultados obtidos após busca e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão .....	49

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 - Formas Não sindrômicas e Sindrômicas de ASC, bem como o gene e a via afetada .....	33
Quadro 2 - Genes e Gravidade das ASCs .....	33
Quadro 3 - Causas relacionadas à Anemia Sideroblástica Adquirida.....	37
Quadro 4 - Organização das causas das doenças raras.....	38
Quadro 5 - Estudos elegíveis .....	60

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ABCB7** - Membro 7 da subfamília B do cassete de ligação ao ATP mitocondrial  
**ActRII** - Receptor Activina II  
**ANVISA** - Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
**ALA** - Ácido aminolevulínico  
**ALAD** - Ácido aminolevulínico desidratase  
**ALAS** - Ácido aminolevulínico sintase  
**ALAS1** - Ácido aminolevulínico sintase 1  
**ALAS2** - Ácido aminolevulínico sintase 2  
**AS** - Anemia Sideroblástica  
**ASC** - Anemia Sideroblástica Congênita  
**ASCX ou XLSA** - Anemia Sideroblástica Congênita Ligada ao X  
**BasoE** - Eritroblasto Basofílico  
**BMP** - Proteína Morfogenética Óssea  
**BFU-E** - Unidade de Formação Explosiva Eritróide  
**CID-10** - 10<sup>a</sup> Revisão da Classificação Internacional de Doenças  
**CFU-E** - Unidade Formadora de Colônia Eritróide  
**CoA** - Coenzima A  
**CO<sub>2</sub>** - Dióxido de Carbono  
**CPG III** - Coproporfirinogênio III  
**CPOX** - Coproporfirinogênio III Oxidase  
**DCYTB** - Citocromo B Duodenal  
**DMT1** - Transportador de Metal Divalente 1  
**EPO** - Eritropoietina  
**ERO** - Espécie Reativa de Oxigênio  
**EUA** - Estados Unidos da América  
**Fe<sup>2+</sup>** - Ferro ferroso  
**Fe<sup>3+</sup>** - Ferro férrico  
**Fe-S** - Ferro-Enxofre  
**FECH** - Ferroquelatase  
**FPN1** - Ferroportina  
**GATA1** - Fator de transcrição eritróide 1  
**GDF** - Fator de diferenciação do crescimento  
**GLRX5** - Glutaredoxina 5  
**Hb** - Hemoglobina  
**HbA** - Hemoglobina A  
**HCP1** - Proteína Transportadora de Heme 1  
**HMB** - Hidroximetilbilano  
**HMBS** - Hidroximetilbilano Sintase  
**IgG1** - Imunoglobulina G1  
**iNOS** - Óxido Nítrico Sintase Induzíveis

**IRE** - Elementos Responsivo ao Ferro  
**IRP** - Proteínas Reguladoras de Ferro  
**ISC** - Cluster Ferro-Enxofre  
**LMA** - Leucemia Mielóide Aguda  
**MDS ou SMD** - Síndrome Mielodisplásica  
**MID** - Distúrbios Mitocondriais  
**MLSA** - Miopatia, Acidose Láctica e Anemia Sideroblástica  
**MFP** - Mielofibrose Primária  
**mtDNA** - Ácido Desoxirribonucleico Mitocondrial  
**NO** - Óxido Nítrico  
**O<sub>2</sub>** - Oxigênio  
**OrthoE** - Eritroblasto Ortocromático  
**PBG** - Porfobilinogênio  
**PBGS** - Porfobilinogênio Sintase  
**PBGD** - Porfobilinogênio desaminase  
**PLP** - Piridoxal-5-fosfato  
**PMPS** - Síndrome Medula-Pâncreas de Pearson  
**PolyE** - Eritroblasto Policromático  
**PPGIX** - Protoporfirinogênio IX  
**PPIX** - Protoporfirina IX  
**PPOX** - Protoporfirinogênio IX Oxidase  
**ProE** - Pró-eritroblasto  
**PUS1** - Pseudouridina Sintase 1  
**RBC** - Hemácias  
**RETIC** - Reticulócito  
**sCG** - Guanilato Ciclase Solúvel  
**SIFD** - Anemia Sideroblástica com Inmunodeficiencia de células B, Febres periódicas e Atraso no desenvolvimento  
**SRE** - Sistema Retículo Endotelial  
**SLC25A38** - Transportador de Soluto da Família 25 Membro 38  
**TCTH** - Transplante de Célula-Tronco Hematopoietica  
**TfR** - Receptor de Transferrina  
**TGF-β** - Fator de Crescimento Transformador β  
**TRMA** - Anemia Megaloblástica Responsiva à Tiamina  
**tRNA** - Ácido ribonucleico de transferência  
**TRNT1** - tRNA Nucleotidil Transferase 1  
**UTR** - Região não traduzida  
**URO I** - Uroporfirinogênio I  
**URO III** - Uroporfirinogênio III  
**UROS III** - Uroporfirinogênio III Sintase  
**UROD** - Uroporfirinogênio III Descarboxilase  
**XLSA/A** - Anemia Sideroblástica Congênita Ligada ao X com Ataxia

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>	<b>17</b>
<b>2.1 Eritropoiese .....</b>	<b>17</b>
<b>2.2 Grupo heme .....</b>	<b>18</b>
<b>2.2.1 Apresentação e Papel Fisiológico.....</b>	<b>18</b>
<b>2.2.2 Biossíntese.....</b>	<b>21</b>
<b>2.3 Mecanismos de regulação do ferro .....</b>	<b>24</b>
<b>2.4 Anemia sideroblástica .....</b>	<b>25</b>
<b>2.4.1 Aspectos genéticos .....</b>	<b>30</b>
<b>2.4.2 Subtipos de Anemia Sideroblástica .....</b>	<b>32</b>
<b>2.4.3 Epidemiologia .....</b>	<b>34</b>
<b>2.4.4 Diagnóstico .....</b>	<b>37</b>
<b>2.4.5 Terapias .....</b>	<b>40</b>
<b>2.4.5.1 Tratamento Primário e Sintomático .....</b>	<b>40</b>
<b>2.4.5.3 Novas moléculas (Luspatercept) .....</b>	<b>42</b>
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>45</b>
<b>3.1 Objetivo Geral.....</b>	<b>45</b>
<b>3.2 Objetivos Específicos .....</b>	<b>45</b>
<b>4 METODOLOGIA .....</b>	<b>46</b>
<b>4.1 Tipo de estudo .....</b>	<b>46</b>
<b>4.2 Instrumentos, Procedimentos e Amostragem .....</b>	<b>46</b>
<b>4.3 Critérios de inclusão e exclusão .....</b>	<b>47</b>
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>49</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>60</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>61</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os eritroblastos são os precursores dos eritrócitos, originados a partir de células-tronco hematopoiéticas, que são estimuladas a se diferenciar e multiplicar, através da ação de fatores de transcrição e fatores de crescimento específicos (Hoffbrand; Moss, 2018). Durante o processo de maturação dos eritroblastos, a produção de hemoglobina é devidamente regulada com a síntese do grupo heme e de globina. O heme é um elemento-chave no organismo e está presente em múltiplas moléculas e funções orgânicas. Junto com o íon ferro, ele desempenha, entre outras funções, a de transporte e armazenamento de oxigênio, nas proteínas hemoglobina e mioglobina, respectivamente (Nelson; Cox, 2019). A sua síntese ocorre por meio de oito reações enzimáticas que se dividem entre o citosol e mitocôndrias de eritroblastos e outras células não-eritróides como nos hepatócitos. A diferença pontual descrita até o momento é na primeira enzima, que apresenta duas isoformas, uma específica eritróide (ALAS2) e outra dos demais tecidos (ALAS1) (Chiabrandi; Mercurio; Tolosano, 2014).

As anemias são um grupo de condições clínicas que por diversas razões resultam em redução nos níveis de hemoglobina, identificado através da avaliação nos índices hematimétricos no hemograma completo e sendo classificadas a depender de sua etiologia e características morfológicas eritrocitárias observadas no esfregaço sanguíneo (Rodrigues *et al.*, 2018). A anemia sideroblástica (AS), foco deste trabalho, caracteriza-se por eritropoiese ineficaz, com depósito patológico de ferro em eritrócitos imaturos na medula óssea (Donker *et al.*, 2014). Essa característica é comum aos subtipos dessa condição clínica, e recebe o nome de sideroblastos em anel em virtude do acúmulo de ferro ser nas mitocôndrias perinucleares dos precursores eritróides (Crispin *et al.*, 2020). Quando o excesso de ferro é observado nos eritrócitos maduros periféricos, as células são chamadas siderócitos, com inclusões citoplasmáticas denominadas corpos de pappenheimer (Moon *et al.*, 2014), esses grânulos de ferro são observados em azul quando corados com Azul da Prússia em esfregaços da medula óssea ou sangue periférico (Dubey *et al.*, 2016).

Anemia sideroblástica é uma condição clínica rara e heterogênea, que pode se desenvolver por mecanismos congênitos (ASC) ou adquiridos (ASA) e é

preciso diagnóstico diferencial para identificar o fator causal (Andolfo *et al.*, 2020). ASCs são decorrentes de mutações genéticas em variados genes que podem estar relacionados na biossíntese do grupo heme, na biogênese do cluster ferro-enxofre (ISC) ou na síntese de proteínas mitocondriais (Shamsian *et al.*, 2023). A anemia sideroblástica ligada ao X (ASCX ou XLSA) é o mais descrito e está vinculado a mutações no gene que codifica enzima Ácido Aminolevulínico Sintase 2 (ALAS2), específica do eritróide, que catalisa a primeira reação de síntese do heme, ao condensar glicina e Succinil Coenzima A para gerar o Ácido Aminolevulínico (Ma *et al.*, 2022). Essa enzima é dependente de piridoxal 5-fosfato (PLP) ou vitamina B6, e com isso é observada melhora da anemia com a suplementação dietética em altas doses, em alguns portadores dessa condição. Além do fator já mencionado, mutações no transportador de soluto da família 25 membro 38 (SLC25A38), um importador de glicina mitocondrial, também é causa de ASC com falha na biossíntese do heme (Heeney *et al.*, 2021), e as que afetam por exemplo o gene que codifica a Pseudouridina sintase 1 (PUS1) ou deleções no DNA mitocondrial (mtDNA) também já foram descritas como causas de um diagnóstico de ASC, contudo, são ainda menos recorrentes (Fernández-Murray *et al.*, 2016).

ASCs têm subtipos de caráter sindrômico ou não sindrômico, onde as sindrômicas desenvolvem disfunções em múltiplos órgãos, e as não sindrômicas têm como resposta baixos níveis de hemoglobina, com hemácias geralmente microcíticas e hipocrônicas (Ashorobi; Chhbra, 2024). Nas formas congênitas, os indivíduos costumam desenvolver sintomatologia ainda na infância, enquanto nas formas adquiridas, fatores epigenéticos contribuem para o surgimento de anemia sideroblástica na fase adulta (Nzelu *et al.*, 2021). Anemia Sideroblástica Adquirida (ASA) está relacionada à causas clonais (primárias) como em casos de Síndromes Mielodisplásicas (SMD), ou ainda à fatores não clonais (secundários) oriundos por exemplo de intoxicação por certos medicamentos como a isoniazida e metais como o chumbo (Ono *et al.*, 2022).

Os pacientes com anemia sideroblástica, quando não são responsivos à terapia com vitamina B6, frequentemente necessitam de terapia de transfusão sanguínea para reposição dos níveis de hemoglobina e melhora da anemia, associados a medicamentos que atuam como quelantes de ferro, objetivando a

redução da sobrecarga de ferro e seu efeito tóxico nos tecidos (Kim *et al.*, 2018). Ademais, em ambos os contextos os indivíduos correm riscos: A transfusão de sangue pode ser um veículo de transmissão de infecções (Fernández-Murray *et al.*, 2016), e os quelantes são moléculas que alteram outras funções bioquímicas como mecanismo de efeito adverso do uso (Ministério da Saúde, 2018). A terapia que relatou-se cura do caso, sem necessidade de transfusões recorrentes, foi o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), no qual há muitas limitações de uso, incluindo a compatibilidade e disponibilidade de doador, bem como o rigor metodológico no qual nem todos os pacientes estariam aptos a passar (Fang *et al.*, 2021). Alguns relatos têm demonstrado uso e eficácia de uma nova molécula para anemia sideroblástica congênita, o luspatercept, recentemente aprovada para tratamento de Síndrome Mielodisplásica e outras anemias congênitas microcíticas e hipocrômicas como a talassemia (Li *et al.*, 2024).

Neste trabalho serão abordadas as etapas de biossíntese do heme, avaliando pontos importantes no processo e relacionando com mutações em genes que promovem o desenvolvimento de anemia com sobrecarga de ferro. Sua finalidade é de revisar a fisiopatologia por trás da anemia sideroblástica, destacando aspectos genéticos e regulatórios do ferro e de síntese do heme, bem como abordar características diagnósticas que podem auxiliar na identificação precoce da condição, discutir intervenções terapêuticas atuais e explorar as perspectivas futuras para o manejo da doença. Dessa forma, essa revisão contribui para o aprofundamento do conhecimento acadêmico sobre anemia sideroblástica, como também para a discussão de estratégias que podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 Eritropoiese

Os elementos figurados do sangue são gerados em um processo denominado hematopoiese, onde um precursor celular comum – a célula-tronco – recebe estímulos para se diferenciar em uma linhagem celular com característica específica: hemácias, leucócitos ou plaquetas. Esse processo tem início ainda na fase embrionária e segue durante toda a vida do indivíduo. Após o nascimento, a medula óssea é o local no qual as células-tronco irão se proliferar e se comprometer com a formação e maturação celular, sendo rigorosamente controlado por uma rede complexa de fatores de transcrição e crescimento (Rodrigues *et al.*, 2018).

A série de fases em que uma célula-tronco indiferenciada dá origem aos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemácias) é intitulada eritropoiese (Figura 1), onde a eritropoietina (EPO) é um dos principais fatores estimulantes envolvidos. Outros reguladores incluem os fatores GATA-1, que promove a produção de genes específicos relacionados à biossíntese de heme, globina e proteínas da membrana (Hoffbrand; Moss, 2018) e a superfamília de fatores de crescimento transformador beta (TGF-β), que coordenam a proliferação e diferenciação celular (Hatzmichael *et al.*, 2022).

Os precursores eritróides, também chamados de eritroblastos, são as células jovens comprometidas com a produção de eritrócitos maduros, e apresentam características morfológicas diferentes entre si. Essas células apresentam alta atividade na síntese do grupo heme, componente essencial na formação da proteína hemoglobina, que é um marcador laboratorial significativo nas anemias (Hoffbrand; Moss, 2018). Como mencionado, o processo é regulado de maneira minuciosa por meio de fatores de crescimento específicos e seguem a sequência: **BFU-E** - Unidade de Formação Explosiva Eritróide; **CFU-E** - Unidade Formadora de Colônia Eritróide; **ProE** - Pró-eritroblasto; **BasoE** - Eritroblasto Basofílico; **PolyE** - Eritroblasto Policromático; **OrthoE** - Eritroblasto Ortocromático; **RETIC** – Reticulócito; **RBC** – Hemácias (Figura 1).

Figura 1 - Etapas da Eritropoiese



Fonte: Adaptado de Vinchi; Platzbecker (2024)

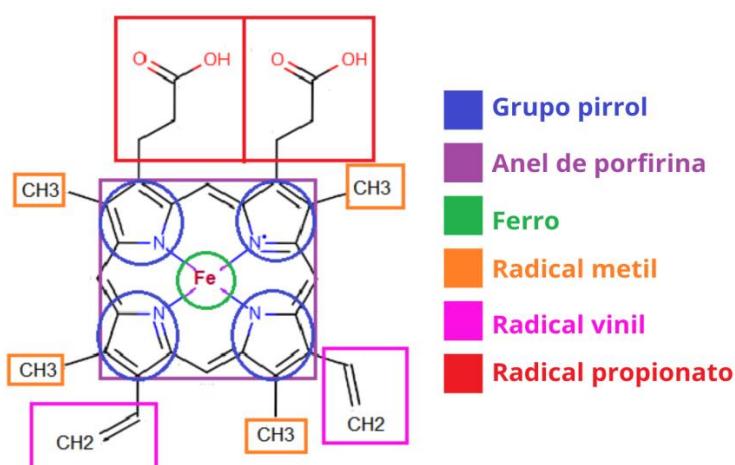
O papel do grupo heme e sua origem nos eritroblastos na medula óssea, bem como sua ligação com o ferro, mostram-se relevantes para compreender diversas disfunções clínicas, de caráter frequentes ou raros.

## 2.2 Grupo heme

### 2.2.1 Apresentação e Papel Fisiológico

O heme é um componente químico complexo que desempenha funções críticas em diversos processos biológicos, e, portanto é um elemento indispensável ao organismo. Há formas distintas de apresentação do heme biológico, sendo o subtipo B o mais abundante e encontrado em proteínas como hemoglobina. Estruturalmente ele é composto pela junção de quatro pirróis, um átomo central de ferro, e radicais metil, vinil e propionato (Figura 2) (Ogun; Joy; Valentine, 2024).

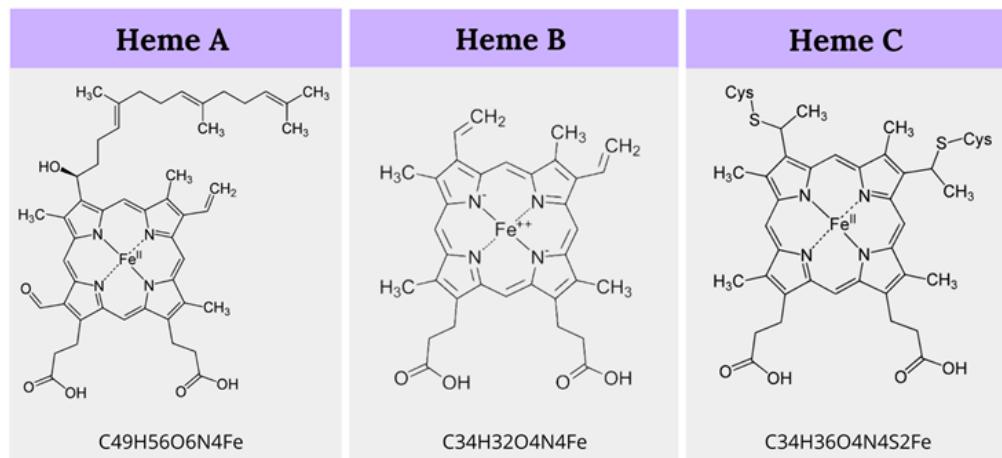
Figura 2 - Representação estrutural do grupo heme B, indicando seus componentes e radicais



Fonte: Elaborado pelo autor. Sousa, 2024.

Além do heme tipo B, pode-se citar também o A e C, presentes nos citocromos, com diferenças estruturais nas cadeias laterais (Figura 3).

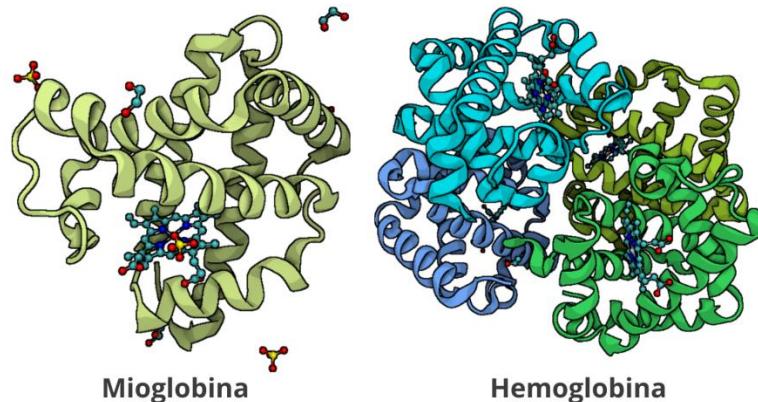
Figura 3 - Representação dos tipos de heme e suas diferenças estruturais



Fonte: Elaborado pelo autor. Sousa, 2024.

Esse composto orgânico é resultante da junção de uma porfirina, a protoporfirina IX, com um átomo central de ferro, que demonstra forte aptidão de ligação ao oxigênio e liga-se de maneira reversível a este elemento. O heme é um grupo prostético, ou seja, que se associa a uma proteína e contribui para a sua função. As proteínas que usufruem do grupo heme como cofator são chamadas de hemoproteínas, e entre elas estão incluídas muitas macromoléculas, como a hemoglobina e mioglobina (Figura 4). Além de outras enzimas como catalases, óxido nítrico sintases induzíveis (iNOS), mieloperoxidases e guanilato ciclases solúveis (sGC) (Ogun; Joy; Valentine, 2024), cooperando na sinalização celular e regulação de atividades biológicas (Severance; Hamza, 2009).

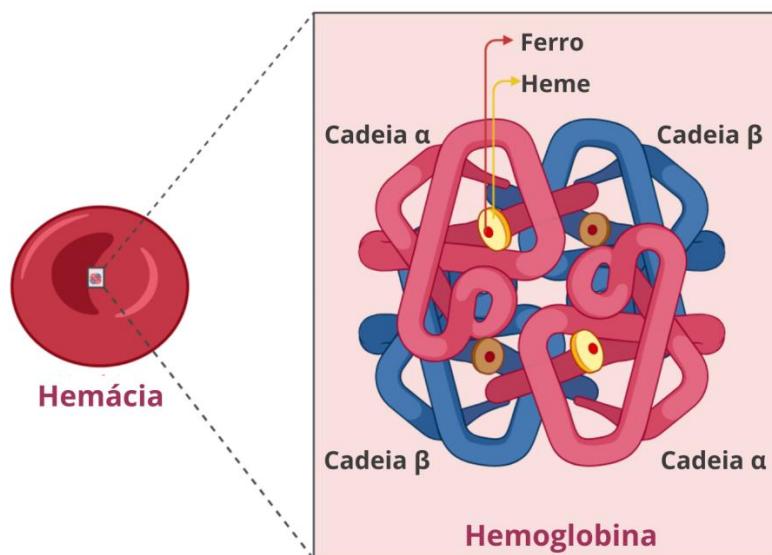
Figura 4 - Representação estrutural das proteínas mioglobina e hemoglobina



Fonte: Elaborado pelo autor. Sousa, 2024.

A hemoglobina, proteína polimérica presente nos eritrócitos, é composta por quatro grupos heme e quatro cadeias de globina, sendo a hemoglobina A (HbA) a normal e majoritária do adulto, composta por duas cadeias alfa e duas beta ( $\alpha_2\beta_2$ ) (Figura 5). Sua principal função é a condução de oxigênio dos pulmões para os tecidos no sangue arterial com o retorno venoso de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) dos tecidos para os pulmões (Hoffbrand; Moss, 2018). A hemoglobina é um parâmetro laboratorial importante para condução de um diagnóstico de anemia.

Figura 5 - Molécula de hemoglobina A na hemácia, indicando suas quatro cadeias de globina e os grupos heme associados



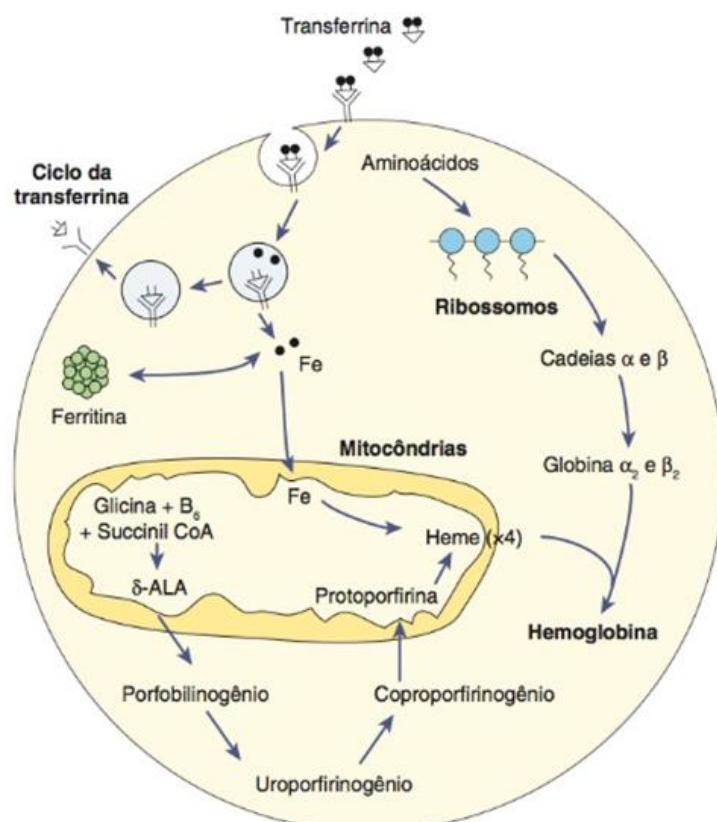
Fonte: Elaborado pelo autor. Sousa, 2024.

Considerando a significativa presença do heme em várias macromoléculas com funções biológicas diversas, sua homeostasia é um mecanismo sofisticado que requer atenção e estudo. Uma quantidade inadequada, seja por falta ou excesso, vem a impactar negativamente o metabolismo e a atividade das células, bem como desencadear doenças.

### 2.2.2 Biossíntese

A síntese de heme é estimulada pela necessidade da produção da hemoglobina nos precursores eritróides, sendo coordenado com a expressão gênica de cadeias de globina ( $\alpha$  e  $\beta$ ) e metabolismo do íon ferro (Figura 6) (Chiabrandi; Mercurio; Tolosano, 2014).

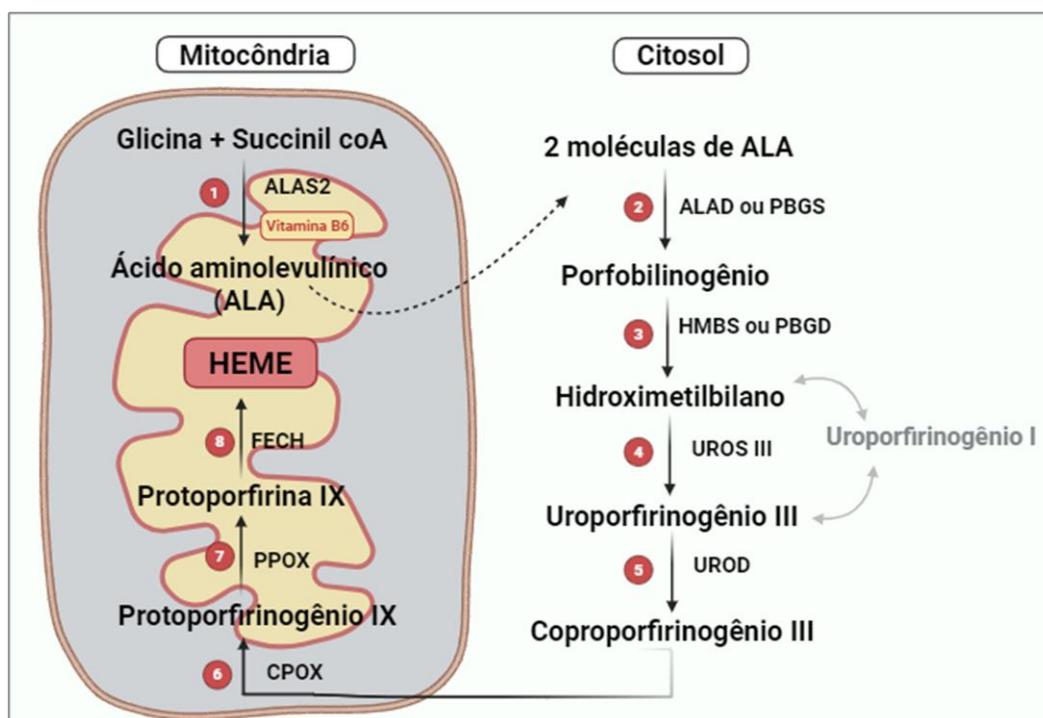
Figura 6 - Ciclo de síntese da hemoglobina, coordenada com o ciclo do ferro e a síntese das cadeias globina ( $\alpha$  e  $\beta$ ) e do heme



Fonte: Hoffbrand; Moss (2018)

Uma sequência de oito reações enzimáticas que se dividem entre mitocôndria e citosol das células acarretam na formação do heme (Figura 7). Essa ação é majoritária no compartimento hematopoietico durante a diferenciação dos progenitores eritróides e apresenta diferença enzimática pontual quando ocorre em tecidos não-eritróides. O processo apresenta grande complexidade e prejuízos oriundos de falhas, mostrando-se vital um bom funcionamento das enzimas e substratos, transportadores e mecanismos de regulação que incluem o ferro.

Figura 7 - Síntese do grupo heme



Fonte: Elaborado pelo autor. Sousa, 2024.

A primeira reação é limitante da taxa da via e ocorre na matriz mitocondrial com a condensação de Succinil Coenzima-A e glicina, catalisada pela enzima que requer piridoxal 5-fosfato (vitamina B6), a ácido aminolevulínico sintase (ALAS) (Ashorobi; Chhabra, 2024). Juntos eles originam um intermediário chave, o ácido 5'-aminolevulínico (ALA), liberando CO<sub>2</sub> e CoA (Ogun; Joy; Valentine, 2024). Duas isoformas de ALAS são descritas, a ALAS1 e ALAS2, onde a primeira tem expressão ubíqua e a segunda tem papel exclusivo em células eritróides (Chiabrandi; Mercurio; Tolosano, 2014). A expressão do gene ALAS2 é

modulada tanto a nível transcracional quanto pós-transcracional, com destaque para a influência dos níveis de ferro no sistema (Wilkinson; Pantopoulos, 2014).

Na segunda etapa, o ácido aminolevulínico formado sai da mitocôndria e vai para o citosol da célula, onde duas moléculas desse elemento se unem para formar o porfobilinogênio (PBG) e liberar duas moléculas de H<sub>2</sub>O, por intermédio da enzima porfobilinogênio sintase (PBGS) ou ácido aminolevulínico desidratase (ALAD). A terceira reação consiste na união de quatro moléculas de PBG, que se ligam através do grupo amina do anel, originando um tetrapirrol linear, o hidroximetilbilano (HMB), através da HMB sintase (HMBS) ou PBG desaminase (PBGD) (Ogun; Joy; Valentine, 2014). Ainda no citosol, a enzima uroporfirinogênio III sintase (UROS III), converte o HMB em uroporfirinogênio III (URO III), o primeiro intermediário cíclico da via. De forma espontânea, o HMB também pode ciclizar em URO I, que, no entanto, não é fisiológico e precisa sofrer ação da UROS III para conversão ao metabólito que segue na via de biossíntese do heme, caso contrário, a via é prejudicada (Oiseth; Jones; Maza, 2024).

A quinta reação, ainda no mesmo compartimento celular, compreende a descarboxilação do URO III, com liberação de quatro moléculas de CO<sub>2</sub> pela ação da uroporfirinogênio descarboxilase (UROD), com produção do coproporfirinogênio III (CPG III). Posteriormente, o CPG III sintetizado retorna para a mitocôndria e é convertido a protoporfirinogênio IX (PPG IX) após atuação da coproporfirinogênio III oxidase (CPOX), seguido por oxidação do protoporfirinogênio IX em protoporfirina IX (PPIX) por intermédio da protoporfirinogênio IX oxidase (PPOX). Por fim, o ferro ferroso é incorporado à protoporfirina IX para formar heme na matriz mitocondrial, uma reação catalisada pela enzima ferroquelatase (FECH).

A via bioquímica de síntese do heme engloba um conjunto de substratos, enzimas e transportadores. Defeitos enzimáticos podem acarretar o acúmulo em intermediários da via, que resultam no grupo de doenças chamadas porfirias (Ogun; Joy; Valentine, 2014). Uma disfunção associada à ineficácia na ALAS2 ou ainda em certas proteínas mitocondriais pode reduzir a produção de protoporfirina IX com depósito patológico de ferro nas mitocôndrias dos eritroblastos, desenvolvendo o quadro clínico heterogêneo de anemia sideroblástica (Ding *et al.*, 2023). Entender melhor esse mecanismo e os componentes envolvidos nele,

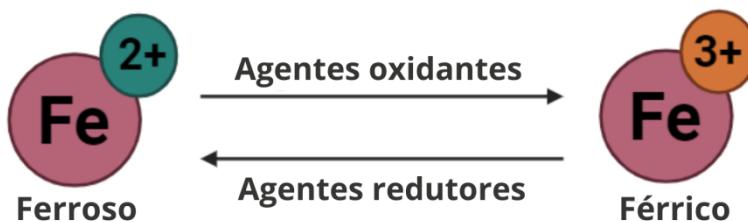
auxilia na compreensão e futuros alvos terapêuticos em doenças decorrentes de mutações ou deficiências.

### 2.3 Mecanismos de regulação do ferro

O ferro é um elemento imprescindível no funcionamento do corpo humano, operando na manutenção e estabilidade de múltiplas atividades metabólicas, incluindo síntese de DNA, transporte de elétrons e transporte de oxigênio (Ems; St Lucia; Huecker, 2024). Entretanto, seu excesso é tóxico ao organismo, e na forma livre estimula a produção de EROs (espécies reativas de oxigênio) que danificam moléculas importantes como o DNA.

O mesmo é um metal de transição que tem seus níveis estabelecidos por meio de mecanismos de reciclagem no organismo e em menor parte através da alimentação, podendo ser encontrado em dois estados: forma ferrosa ( $\text{Fe}^{2+}$ ) e forma férrica ( $\text{Fe}^{3+}$ ), a depender da influência do ambiente (Figura 8) (Oliveira, 2015).

Figura 8 - Estados de transição do ferro

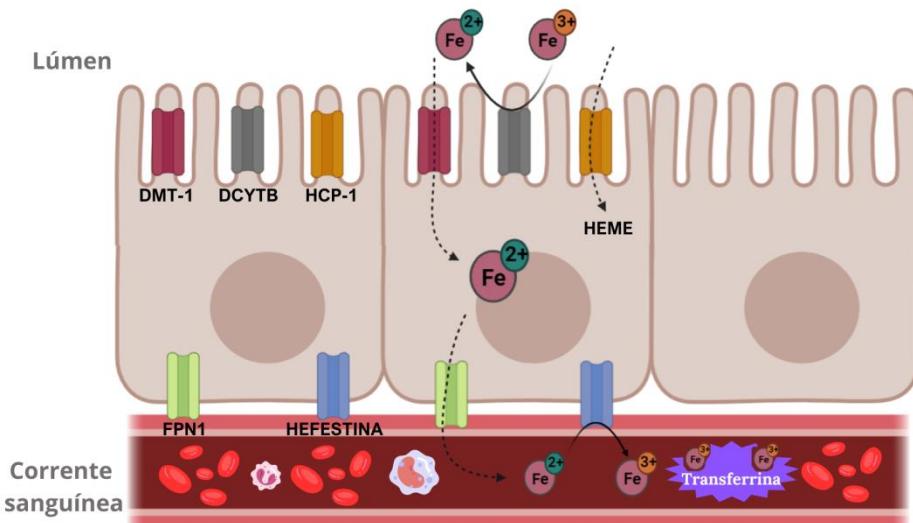


Fonte: Elaborado pelo autor. Sousa, 2024.

A absorção do ferro da alimentação ocorre no intestino delgado e é favorecida quando está na forma  $\text{Fe}^{2+}$  (Moustarah; Daley, 2014). O Transportador de Metal Divalente 1 (DMT1) é crucial na transferência de ferro do lúmen intestinal a partir das microvilosidades dos enterócitos para dentro das células e a ferroportina 1 (FPN1), localizada na superfície basolateral, é responsável pela exportação de ferro para a circulação (Hoffbrand; Moss, 2018). Outros componentes importantes presentes na superfície apical são a proteína transportadora de heme 1 (HCP1) que favorece a entrada do heme e o citocromo

B duodenal (DCYTB) ou ferrireduktase que auxilia na redução de ferro, principalmente formações complexas de  $\text{Fe}^{3+}$  (Lanser *et al.*, 2021), enquanto que na superfície basal tem a enzima a hefestina ou ferrioxidase, que converte ferro ferroso em férrico antes da ligação à proteína de transporte na circulação sanguínea (transferrina) (Figura 9).

Figura 9 - Mecanismo de absorção de ferro pelos enterócitos



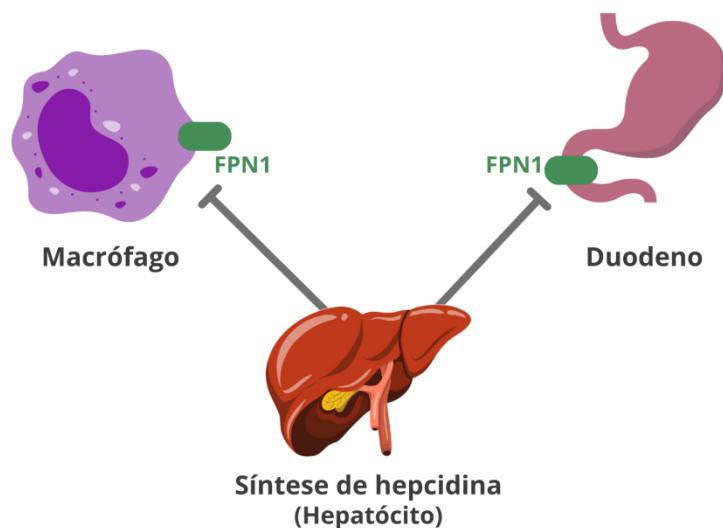
Fonte: Elaborado pelo autor. Sousa, 2024.

A transferrina (Tf) medeia o transporte de ferro pela circulação e o entrega a tecidos que contém o Receptor de Transferrina (TfR), principalmente aos eritroblastos na medula óssea, que o incorporam ao heme para formação da hemoglobina. Em suspeitas de anemia após análise de um hemograma, a avaliação desta proteína é uma estratégia para indicar pontos importantes relacionados aos níveis séricos de ferro e assim poder prosseguir para um diagnóstico mais preciso. Além da Tf, a ferritina, proteína de armazenamento do ferro nos tecidos, também é rotineiramente solicitada para avaliação da causa da anemia (Hoffbrand; Moss, 2018).

Nas células hepáticas, há a produção de um hormônio considerado um regulador primordial da homeostase sistêmica do ferro, a hepcidina, que interage com a ferroportina, inibindo sua ação nos enterócitos e nas células do Sistema

Retículo-Endotelial, onde também está presente, o que reduz a absorção e liberação de ferro (Figura 10) (Girelli; Nemeth; Swinkels, 2016).

Figura 10 - Síntese de hepcidina e inibição da ferroportina nos macrófagos e células epiteliais duodenais

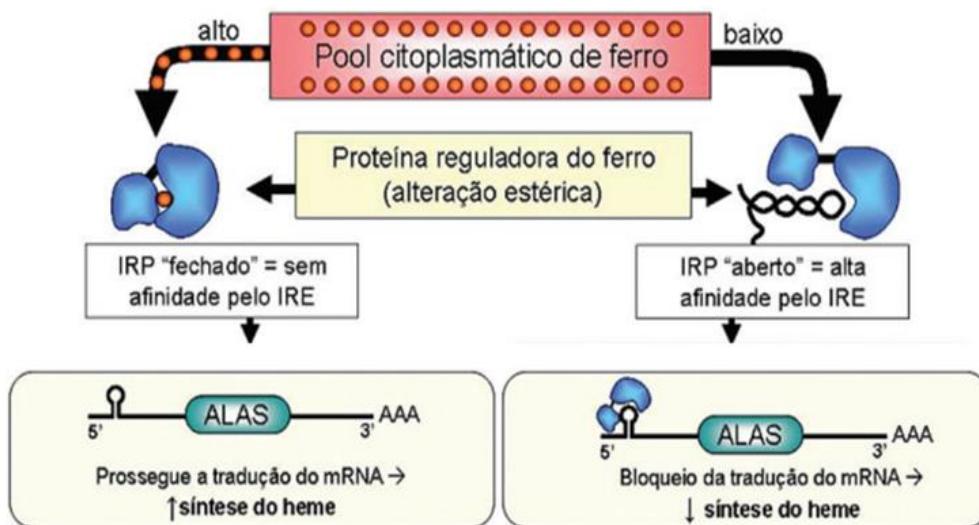


Fonte: Elaborado pelo autor. Sousa, 2024.

As Proteínas Reguladoras de Ferro (IRPs) controlam pós-transcricionalmente a expressão de vários mRNAs, entre eles o ALAS2. O mecanismo envolve sua ligação a Elementos Responsivos ao Ferro (IREs) no sítio de ligação nas regiões não traduzidas (UTR) 5' (montante) ou 3' (jusante) dos mRNAs alvo, controlando assim a tradução ou estabilidade do mRNA, respectivamente (Grotto, 2010). O IRE de ALAS2 está localizado na UTR 5' e funciona como um elemento de controle translacional, diminuindo a transcrição com a ligação IRP-IRE. Quando há deficiência de ferro disponível, os IRPs ligam-se com alta afinidade ao IRE do mRNA de ALAS2, o que resulta na inibição da tradução desse mRNA por impedimento estérico. Em contrapartida, quando os níveis de ferro são adequados ou elevados, a ligação de IRPs ao IRE é diminuída, permitindo que a tradução do mRNA de ALAS2 ocorra sem inibição (Figura 11). Essa regulação fina assegura que a produção de heme ocorra de maneira

eficiente e em resposta adequada às necessidades celulares de ferro (Hoffbrand; Moss, 2018).

Figura 11 - Regulação pós-transcricional de ALAS2 por IRP-IRE



Fonte: Adaptado de Grotto (2010)

O controle dos níveis plasmáticos de ferro é imprescindível, pois seu excesso é tóxico ao organismo. Portanto, estudar a regulação (expressão e inibição) de proteínas envolvidas no metabolismo, transporte e armazenamento é interessante para explicar o mecanismo de diversos distúrbios associados à deficiência ou sobrecarga de ferro (Gattermann *et al.*, 2021).

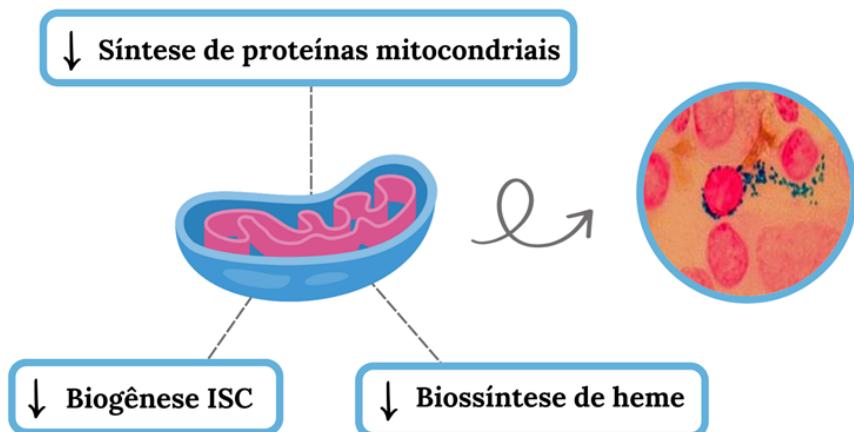
## 2.4 Anemia sideroblástica

A anemia sideroblástica é descrita como uma doença de múltiplas causas, de caráter herdado ou adquirido, que apresenta no entanto, como característica morfológica comum a alta concentração de ferro nas mitocôndrias de precursores eritróides (Moon *et al.*, 2014). Seu contexto histórico inicia-se em meados de 1942 quando Hans Grüneberg demonstrou, usando a coloração azul da Prússia, a presença de ferro livre no citoplasma de alguns eritroblastos e em alguns eritrócitos maduros (Rodríguez-Sevilla; Calvo; Arenillas, 2022). Mais adiante, em

1945 Cooley relatou pela primeira vez anemia sideroblástica congênita (Albagshi; Saloma; Albaghi, 2017), sendo reconhecidas como um subtipo específico de anemia na década de 1960 (Rodriguez-Sevilla; Calvo; Arenillas, 2022).

De acordo com Ducamp; Fleming (2019), as mitocôndrias são organelas cruciais no metabolismo do ferro, na biossíntese do grupo heme e na produção de energia. Genes de múltiplas vias contribuem para o desenvolvimento de anemia sideroblástica, englobando falhas na biossíntese do heme, na montagem e transporte do cluster ferro-enxofre (do inglês *Iron-sulfur cluster - ISCs*), na síntese de proteínas mitocondriais e no metabolismo energético mitocondrial (Figura 12) (Andolfo *et al.*, 2020). Diante deste fato, se estabelece uma correlação direta entre o estado funcional de constituintes mitocondriais e o estabelecimento desta condição clínica.

Figura 12 - Falhas que resultam em anemia sideroblástica



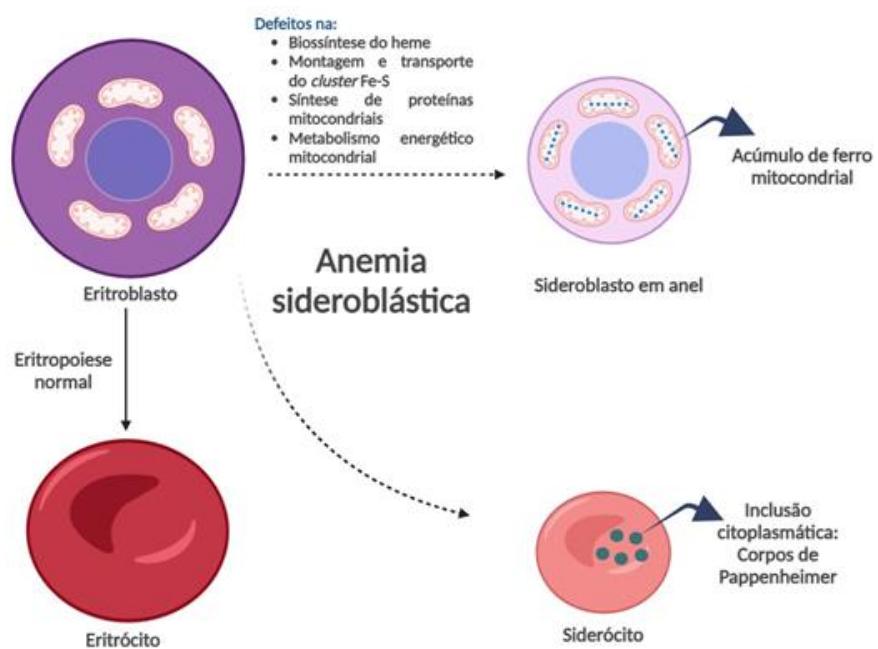
Fonte: Elaborado pelo autor. Sousa, 2024.

Nos precursores eritróides, as mitocôndrias apresentam-se normalmente circundando o núcleo das células e esta organela é imprescindível no metabolismo do ferro, sendo um ambiente que ocorre várias etapas da via de biossíntese do heme, entre elas a fase de agregar o ferro à Protoporfirina IX (Crispin *et al.*, 2020). Distúrbios Mitocondriais são disfunções causadas por mutações em proteínas que prejudicam não somente a síntese de heme, como também pode resultar em deficiência de produção de energia e excesso de

espécies reativas de oxigênio (EROs), responsável por diversas alterações sistêmicas (Colin *et al.*, 2021).

Como mencionado anteriormente, a incorporação do átomo de ferro à protoporfirina IX para síntese da molécula de heme é dada na mitocôndria, bem como também há todo um mecanismo que regula a entrada e saída do ferro. Nas células eritróides, a utilização anormal de ferro leva à sobrecarga desse íon nas mitocôndrias que estão dispersas ao redor do núcleo, formando uma distribuição semelhante a um anel, característica que recebe o nome de sideroblastos em anel (Crispin *et al.*, 2020). Quando a deposição de ferro é vista em glóbulos vermelhos maduros no sangue periférico, as células são chamadas de siderócitos (Figura 13).

Figura 13 - Representação da disposição das mitocôndrias nas células e o acúmulo de ferro em anel no eritroblasto (sideroblasto), bem como os depósitos de ferro no eritrócito (siderócito)



Fonte: Elaborado pelo autor. Sousa, 2024.

A definição de um sideroblasto em anel proposta pelo Grupo de Trabalho Internacional sobre Morfologia da Síndrome Mielodisplásica (IWGM-MDS) é de um eritroblasto com pelo menos 5 grânulos sideróticos cobrindo pelo menos um terço da circunferência do núcleo (Soliman *et al.*, 2022). As inclusões

intracelulares associadas à presença de ferro nas hemácias são chamadas de Corpos de Pappenheimer (descritos pela primeira vez pelo médico e patologista Paul Pappenheimer), e que podem ser visualizadas em colorações sanguíneas específicas (Dubey *et al.*, 2016).

No sangue periférico, as hemácias de indivíduos com anemia sideroblástica podem apresentar-se microcíticas ou macrocíticas, a depender da mutação que está sendo expressa. Na anemia ferropriva, uma das formas de anemia mais frequentes e relatadas, as hemácias revelam-se microcíticas devido à insuficiência de ferro no corpo, o que provoca a queda na síntese do grupo heme e consequentemente da hemoglobina, que são vitais para a condução de oxigênio. Por outro lado, indivíduos com anemias sideroblásticas também podem mostrar eritrócitos microcíticos, contudo, diferem por apresentarem concentrações de ferro normais ou elevadas (Ashorobi; Chhabra, 2024). As causas que originam a doença podem ser genéticas ou adquiridas. A anemia sideroblástica congênita (ASC) é rara, enquanto que a anemia sideroblástica adquirida (ASA) é mais habitual e tende a ser observada no cenário de hematopoiese displásica de células-tronco e progenitoras mutadas na Síndrome Mielodisplásica (SMD) (Abu-Zeinah; Desancho, 2020).

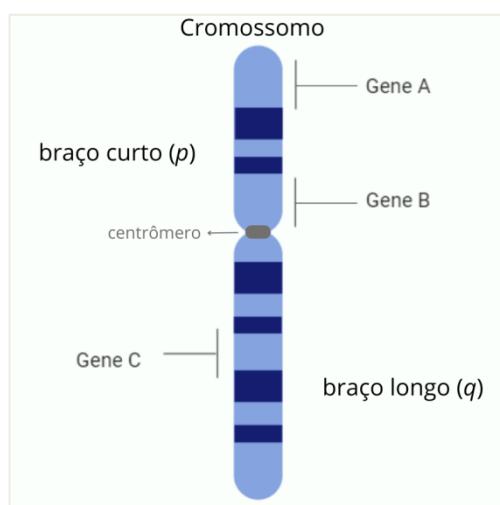
#### **2.4.1 Aspectos genéticos**

O organismo humano apresenta um conjunto de 23 pares de cromossomos, no qual, até o 22º são chamados de autossômicos e o 23º é denominado cromossomo sexual, onde o Y indica um fenótipo masculino e é herdado apenas do pai e o X é herdado da mãe (nos meninos) ou tanto da mãe quanto do pai (nas meninas) (Mendelics, 2023).

Os genes codificam características que serão expressas no indivíduo, e a sua localização é dada em um *locus* no cromossomo, onde *p* é denominado braço curto e *q*, braço longo (Figura 14). Genes mutados que são herdados podem ter caráter autossômico recessivo ou ser ligado ao cromossomo X. Uma mutação genética é referente à variabilidade fora do padrão comum em uma população, podendo se apresentar, por exemplo, como aumento ou diminuição no número

total de cromossomos, deleção do DNA ou troca de nucleotídeos (McInnes; Willard; Nussbaum, 2016).

Figura 14 - Representação da localização dos genes nos cromossomos



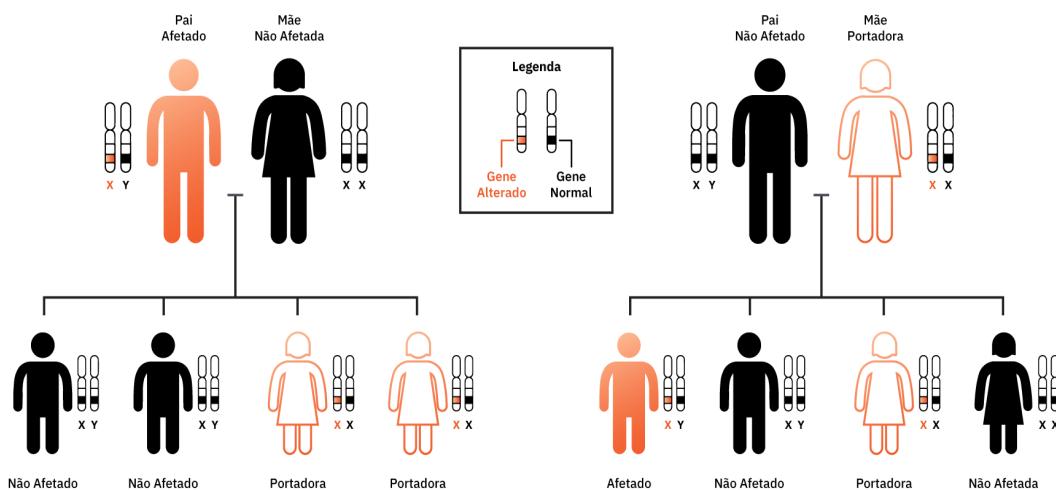
Fonte: Elaborado pelo autor. Sousa, 2024.

O motivo relatado como mais comum de ASC é uma mutação em Xp11.21, gene que produz a enzima ALAS2, a primeira nas reações que originam o heme, e o segundo tipo mais citado diz respeito a uma forma autossômica recessiva que desenvolve perda de função no membro 38 da família 25 de transportadores de soluto mitocondrial, o SLC25A38 (Ruprecht; Kunji, 2020), que é descrito como um importador de glicina para a matriz mitocondrial e codificado no cromossomo 3p22.1, afetando também a via de biossíntese do heme (Heeney *et al.*, 2021). Geneticamente falando, há muitas outras mutações relacionadas a um quadro de anemia sideroblástica, sendo todas se enquadrando dentro de um dos três perfis: afetando biossíntese do heme, biogênese/transporte do cluster ferro-enxofre (ISC) ou metabolismo mitocondrial (Wiseman *et al.*, 2013).

Distúrbios clínicos de caráter autossômico recessivo acometem de modo proporcional homens e mulheres, e são relativamente improváveis em virtude da necessidade de um indivíduo herdar uma mutação tanto da mãe quanto do pai. Entretanto, um distúrbio com herança ligada ao X é clinicamente mais percebido em homens do que em mulheres, pois eles herdam apenas um cromossomo X de origem materna, e se este apresentar alguma mutação, o indivíduo tende a

expressar a condição clínica. As mulheres que apresentam um traço da mutação são consideradas portadoras heterozigotas e podem ou não desenvolver sintomas ) (Snustad; Simmons, 2017) (Figura 15).

Figura 15 - Característica da herança ligada ao X em homens e mulheres



Fonte: Mendelics (2023)

Mulheres apresentam cariótipo XX, onde um é herdado da mãe e outro do pai. Como um mecanismo de compensar a dose de expressão gênica, durante o desenvolvimento embrionário, alguns genes são inativados em um dos dois cromossomos. O processo de escolha é ao acaso e a mulher é considerada mosaico de expressão genética ligada ao X (McInnes; Willard; Nussbaum, 2016).

#### 2.4.2 Subtipos de Anemia Sideroblástica

O espectro de mutações associadas ao diagnóstico de anemia sideroblástica é amplo. Elas podem ter caráter herdado ou adquirido. As congênitas podem se subdividir em não sindrômicas ou sindrômicas (quando apresentam sintomatologia em outros órgãos além do hematológico) (Ashorobi; Chhabra, 2024) (Quadro 1), e as adquiridas são classificadas em primárias ou secundárias. A gravidade e sintomatologia é variável, a depender do gene e mutação que promove o distúrbio (Quadro 2).

Quadro 1 - Formas Não sindrômicas e Sindrômicas de ASC, bem como o gene e a via afetada

ASC Não Sindrômicas	ASC Sindrômicas
<b>Biossíntese do Heme</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• XLSA → Gene ALAS2</li> <li>• Mutação SLC25A38 → Gene SLC25A38</li> </ul>	<b>Biogênese/Transporte do Cluster Fe-S</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• XLSA com ataxia → Gene ABCB7</li> </ul> <b>Defeitos na síntese de proteínas mitocondriais</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PMPS → Deleção mtDNA</li> <li>• MLSA1 → Gene PUS1</li> <li>• SIFD → Gene TRNT1</li> </ul>
<b>Biogênese/Transporte do cluster Fe-S</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutação GLRX5 → Gene GLRX5</li> </ul>	<b>Multifatorial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TRMA → Gene SLC19A2</li> </ul>

Fonte: Adaptado de Ducamp; Fleming (2019)

Quadro 2 - Genes e Gravidade das ASCs

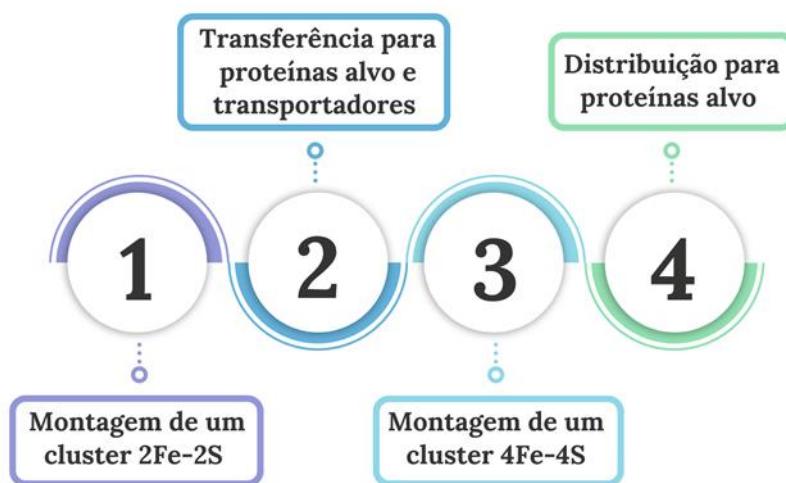
Gene	Gravidade
ALAS2	Leve a grave
SLC25A38	Grave
GLRX5	Leve a grave
ABCB7	Leve a moderado
Deleção mtDNA	Grave
PUS1	Leve a grave
TRNT1	Grave
SLC19A2	Leve a grave

Fonte: Adaptado de Rodriguez-Sevilla; Calvo; Arenillas (2022)

O gene ALAS2 codifica a enzima de mesmo nome nos eritroblastos na medula óssea, sendo responsável por catalisar a primeira reação na biossíntese do grupo heme: a junção de glicina e Succinil-CoA com formação deALA (Ashorobi; Chhabra, 2024). O gene SLC25A38 codifica o transportador de soluto 25 membro 38, que importa glicina para a matriz mitocondrial, fornecendo substrato para a primeira etapa enzimática na biossíntese do heme (Uniprot, acesso em 05 set. 2024).

A biogênese do cluster ferro-enxofre (ISC) tem a participação de genes que atuam por diferentes mecanismos. De acordo com Ducamp; Fleming (2019), os ISCs são originados a partir de quatro etapas (Figura 16), e tem sua importância por serem cofatores catalíticos e componentes estruturais de muitas proteínas, como a FECH e IRP.

Figura 16 - Etapas da Biogênese do ISC



Fonte: Elaborado pelo autor. Sousa, 2024.

Anemias sideroblásticas congênitas podem ser decorrentes de defeitos nesse processo. A glutaredoxina 5 mitocondrial (GLRX5) participa da recepção de clusters 2Fe-2S para distribuição posterior e também da etapa 3 (indicada na Figura 16) (Ducamp; Fleming, 2019). O gene ABCB7 codifica a proteína mitocondrial do cassete de ligação ao ATP subfamília B membro 7 que exporta aglomerados Fe-S da mitocôndria para o citosol de maneira dependente de ATP, além de desempenhar papel em outras vias, como na homeostase do ferro (Uniprot, acesso em 08 set. 2024). Mutações nesse gene causam distúrbio

recessivo ligado ao cromossomo X representada por ataxia cerebelar não progressiva e anemia leve, com hipocromia e microcitose (Xiong *et al.*, 2021).

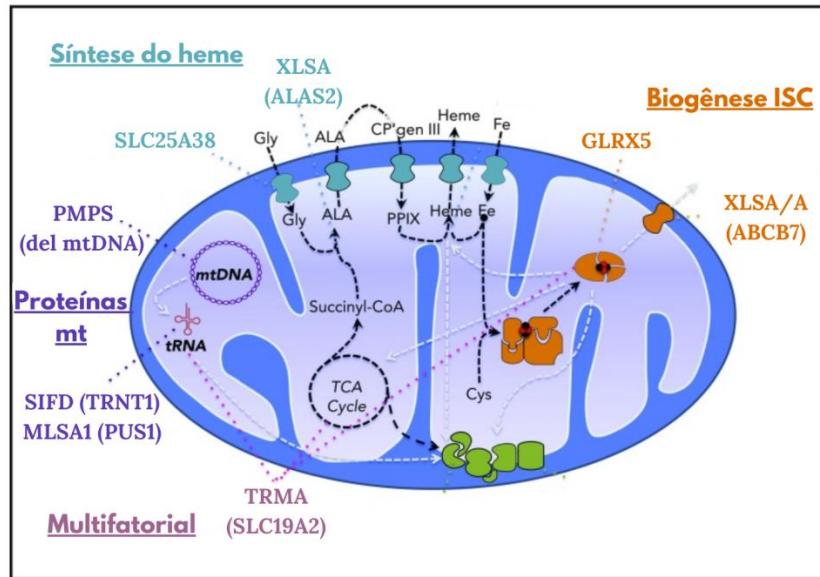
A PMPS (Síndrome Medula-Pâncreas de Pearson) é decorrente de deleções no DNA mitocondrial (mtDNA), afetando o funcionamento da fosforilação oxidativa e observando clinicamente AS com complicações em múltiplos órgãos como pâncreas, fígado, trato gastrointestinal e sistema neuromuscular (Berhe *et al.*, 2018).

A Miopatia mitocondrial, acidose láctica e anemia sideroblástica 1 (MLASA1) ocorre em virtude de mutação no gene PUS1, que produz a proteína pseudouridina sintase 1. Essa mutação também afeta a atividade mitocondrial e gera distúrbios principalmente o músculo esquelético e a linhagem eritrocitária da medula óssea (Woods; Cederbaum, 2019).

Anemia sideroblástica com imunodeficiência de células B, febres periódicas e atraso no desenvolvimento (SIFD) é uma condição que acontece a partir de perda parcial de função em TRNT1 (tRNA nucleotidil transferase 1), afetando a cadeia respiratória e maturação de RNAs de transferência citosólicos e mitocondriais (tRNAs) (Maccora *et al.*, 2023).

O SLC19A2 é o gene que codifica o transportador de soluto 19 membro 2 (SLC19A2), que auxilia no transporte de tiamina (vitamina B1), fundamental para produção de Succinil-CoA - substrato na síntese do grupo heme. Um defeito nessa proteína implica em anemia megaloblástica, diabetes mellitus e surdez (Ashorobi; Chhabra, 2024). Além destas causas citadas (Figura 17) há outras variações genéticas congênitas que resultam em AS, sendo todas de caráter raro e pouco descrito.

Figura 17 - Visão geral de algumas mutações e vias das anemias sideroblásticas congênitas



Fonte: Adaptado de Ducamp; Fleming (2019)

A anemia sideroblástica adquirida (ASA) é mais comum e frequentemente observada em adultos, podendo ser classificada em causas primárias e secundárias (Quadro 3) (Mohamed *et al.*, 2023). As primárias incluem distúrbios hematológicos clonais, como a síndrome mielodisplásica com sideroblastos em anel (SMD-SA) e suas variações, com recorrente identificação de mutação no gene SF3B1 (fator de splicing 3B, subunidade 1), favorecendo a instabilidade na síntese de proteínas e hematopoiese ineficaz (Patnaik; Tefferi, 2019). As secundárias apresentam etiologia diversa, requerendo investigação para identificação da origem (Patnaik; Tefferi, 2017). O consumo de álcool e medicamentos como a isoniazida foram relatados como interferentes do metabolismo da piridoxina, e a intoxicação por chumbo foi associada à inibição de enzimas como FECH e ALAD, prejudicando a síntese do heme (Abu-Zeinah; Desancho, 2020). Esses são alguns fatores causais que favorecem o surgimento de anemia com depósito de ferro celular (Mohamed *et al.*, 2023).

Quadro 3 - Causas relacionadas à Anemia Sideroblástica Adquirida

Primária/ Clonal	Secundária/ Não clonal
<ul style="list-style-type: none"> <li>• SMD com sideroblastos em anel e displasia de linhagem única</li> <li>• SMD com sideroblastos em anel e displasia de linhagem múltipla</li> <li>• Neoplasia mielodisplásica/ mieloproliferativa com sideroblastos em anel e trombocitose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcoolismo</li> <li>• Toxicidade de chumbo</li> <li>• Induzida por medicamentos (ex. isoniazida)</li> </ul>

Fonte: Adaptado de Patnaik; Tefferi (2019)

#### 2.4.3 Epidemiologia

A incidência e prevalência da anemia sideroblástica é de complexa estimativa, visto que são poucos os casos diagnosticados e descritos na literatura. Dos estudos de casos avaliados, notou-se o acometimento de famílias caucasianas, hispânicas e árabes, com descendentes nos continentes asiático, europeu e americano. Esta condição clínica é incomum, e devido à raridade de sua ocorrência, muitas equipes de saúde podem ter algum grau de dificuldade em estabelecer diagnóstico preciso e cuidado de saúde adequado (Ministério da Saúde, acesso em 07 set. 2024).

O conceito de uma doença rara pode variar com o país ou organização de saúde. Segundo a Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014, no Brasil, são consideradas doenças raras aquelas que afetam até 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas a cada 2 mil indivíduos (Brasil, 2024). Nos Estados Unidos, a Lei das Doenças Raras de 2002 define-a como qualquer doença ou condição que afete menos de 200.000 residentes (aproximadamente 1 em 1.500 pessoas) (AFTD, 2024).

A portaria nº 199/2014 institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às

Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde e institui incentivos financeiros de custeio. No capítulo V, em seu Art. 12, organiza as doenças raras em dois eixos de cuidado, que são as causas observadas nas doenças raras em nível global (Quadro 4).

Quadro 4 - Organização das causas das doenças raras

<b>Quadro 4 - Organização das causas das doenças raras</b>	
<b>Eixo I: Origem genética</b>	<b>Eixo II: Origem não genética</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalias congênitas ou de manifestação tardia</li> <li>• Erros inatos do metabolismo</li> <li>• Deficiências intelectuais</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciosas</li> <li>• Inflamatórias</li> <li>• Autoimunes</li> </ul>

Fonte: Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014

Atualmente há variadas organizações a nível mundial que agrupam informações acerca de doenças raras para aprimorar os conhecimentos da comunidade científica, entre elas, cita-se a Orphanet, um recurso disponível em sistemas de pesquisa que melhora a visibilidade dos profissionais sobre as doenças, genes envolvidos e medicamentos destinados ao tratamento dessas condições (medicamentos órfãos).

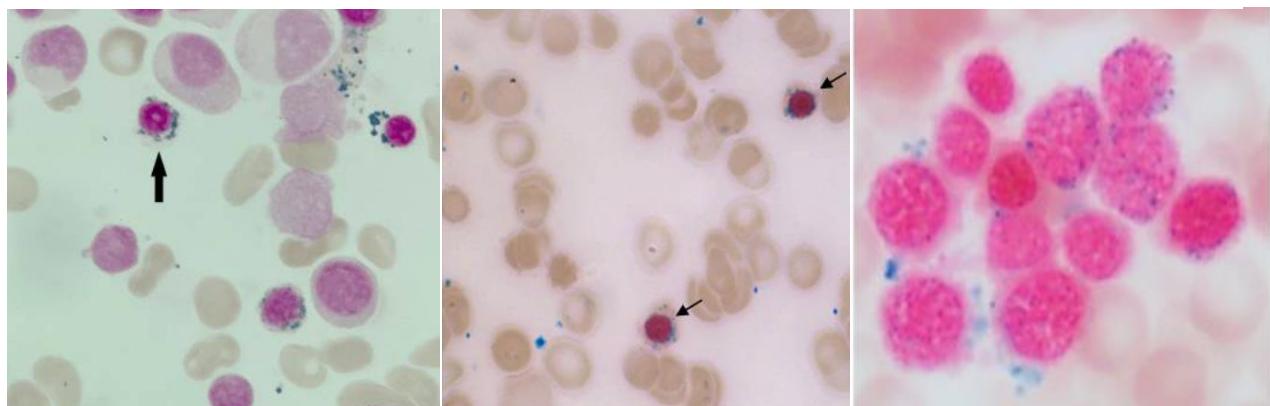
#### **2.4.4 Diagnóstico**

Na 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), a anemia sideroblástica encontra-se no Capítulo III que aborda as Doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos e alguns transtornos imunitários (DataSUS, acesso em 01 set. 2014). O diagnóstico tem por base a avaliação de um histórico familiar, de sintomas e resultados laboratoriais de um quadro de anemia sem explicação clara. Ao suspeitar de anemia é fundamental identificar a causa para iniciar tratamento adequado e direcionado. No hemograma completo é revelado

baixos níveis de hemoglobina, com um padrão de hemácias geralmente hipocrônicas e microcíticas, além de anisopoiquilocitose e siderócitos com corpos de Pappenheimer em esfregaço de sangue periférico (Ashorobi; Chhabra, 2024).

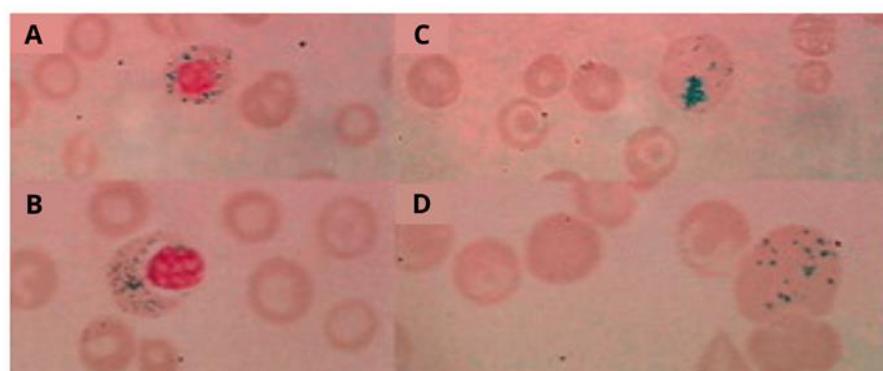
Neste caso, testes laboratoriais adicionais que avaliam níveis de ferro e parâmetros relacionados (saturação de transferrina, ferritina e capacidade total de ligação do ferro) mostram-se alterados (Moon *et al.*, 2014). Solicitar aspirado de medula óssea é essencial para investigar a presença de sideroblastos em anel, visíveis em uma coloração Azul da Prússia, um achado que auxilia na delimitação do diagnóstico diferencial (Figura 18 e Figura 19).

Figura 18 - Coloração azul da Prússia em aspirado de medula óssea mostrando grânulos de ferro (azul) ao redor de eritroblastos



Fonte: Adaptado de Mukhi; Soto; Vuppala (2022); Colin *et al.*, (2021); Soliman *et al.*, (2022)

Figura 19 - Coloração de Perls do sangue periférico mostrando um sideroblasto em anel (A), um sideroblasto (B) e dois siderócitos (C e D)



Fonte: Adaptado de Colucci; Silzle; Solenthaler (2012)

É comum a observação de resultados indicando altos níveis de RDW (anisocitose), ferro, ferritina e saturação transferrina, enquanto Hemoglobina, VCM (Volume Corpuscular Médio), CHCM (Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média) e TIBC (Capacidade Total de Ligação do Ferro) estão frequentemente baixos (Donker *et al.*, 2014). É relevante considerar a anamnese do paciente visando detectar e/ou excluir outras desordens como leucemia mielóide aguda (LMA), síndrome mielodisplásica (SMD), porfirias, anemia hemolítica, toxicidade medicamentosa, hemocromatose e hemossiderose (Dubey *et al.*, 2016). Os testes genéticos são cruciais e mais precisos na identificação de mutações e diagnóstico diferencial.

## 2.4.5 Terapias

Como já comentado, a anemia sideroblástica congênita (ASC) é um grupo de distúrbios genéticos raro e heterogêneo, onde os tratamentos são geralmente direcionados para manutenção da qualidade de vida e para redução de sinais e sintomas (Nzelu *et al.*, 2021). As opções terapêuticas para a ASC são bastante restritas devido à raridade dessa condição e à escassez de investigações a respeito (Li *et al.*, 2024). Em virtude dessa limitação, é notório a necessidade de inovações terapêuticas, proporcionando boas taxas de eficácia e também melhores perfis de segurança na prática clínica.

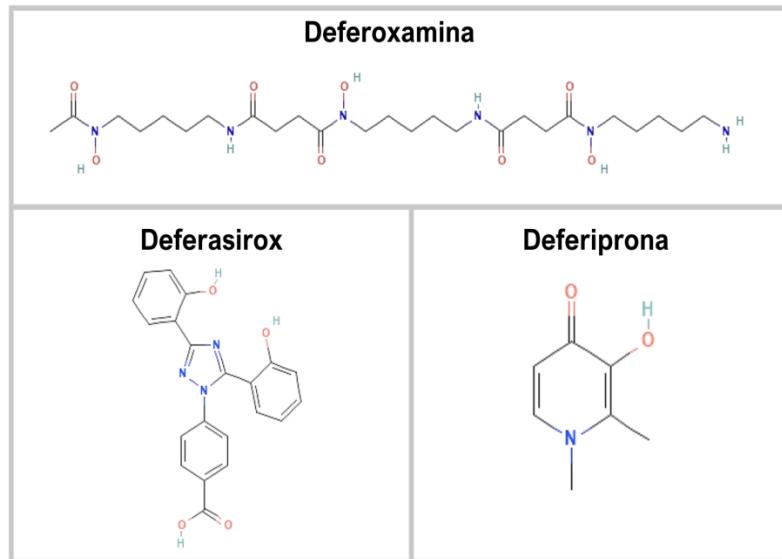
### 2.4.5.1 Tratamento Primário e Sintomático

Se tratando de uma alternativa para melhorar a eritropoiese ineficaz, a piridoxina (vitamina B6), pode aliviar a anemia na maioria dos casos de XLSA, em razão de sua ação como cofator na primeira enzima da biossíntese do grupo heme. Contudo, nem todos os tipos de ASC são responsivos a esta terapia, limitando também seu uso e eficácia (Li *et al.*, 2024). As opções de tratamento sintomático incluem terapia de transfusão de sangue de longo prazo e terapia de quelação de ferro (Fernández-Murray *et al.*, 2016). A transfusão geralmente é indicada após perceber ineficácia terapêutica com altas doses de vitamina B6, e

envolve a transferência de sangue e seus componentes de pessoa para pessoa, promovendo melhora no estado geral da anemia ao promover expansão compensatória da medula óssea (Reis; Silva; Araújo, 2023). Contudo, há risco de reações indesejadas de início e grau variável, portanto, os pacientes devem ser observados constantemente para avaliar potenciais complicações relacionadas à transfusão (Ma *et al.*, 2022).

De acordo com Abu-Zeinah; Desancho (2020), a terapia de quelação de ferro deve ser iniciada a fim de evitar danos aos órgãos-alvo em decorrência da sobrecarga de ferro e excessivas transfusões. Os quelantes de ferro atuam produzindo um composto que pode ser excretado do organismo por meio da urina e/ou das fezes, e são medicamentos que têm a finalidade de redução dos níveis séricos patológicos do íon citado, que são tóxicos quando em excesso. Alguns quelantes disponíveis no mercado são deferoxamina parenteral ou agentes orais deferasirox e deferiprona (Ministério da Saúde, 2018) (Figura 20).

Figura 20 - Estrutura química de alguns medicamentos quelantes de ferro



Fonte: Elaborado pelo autor. Sousa, 2024.

O TCTH é a modalidade terapêutica que visa reestabelecer os defeitos medula-óssea, sendo utilizada no tratamento e/ou cura de inúmeras doenças do sangue, malignas e não malignas, hereditárias ou adquiridas ao longo da vida (Hospital Israelita Albert Einstein, acesso 9 set. 2024). Apresenta alta

complexidade, custo e preparo do paciente por meio de um regime de condicionamento, que visa à redução da toxicidade das novas células no novo hospedeiro (Gomes *et al.*, 2017). Em concordância com Fang *et al* (2021), o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é uma opção terapêutica eficaz para curar anemia sideroblástica grave. Contudo, há muitas limitações, a citar a disponibilidade incerta de doadores adequados e alta mortalidade e morbidade associadas ao transplante.

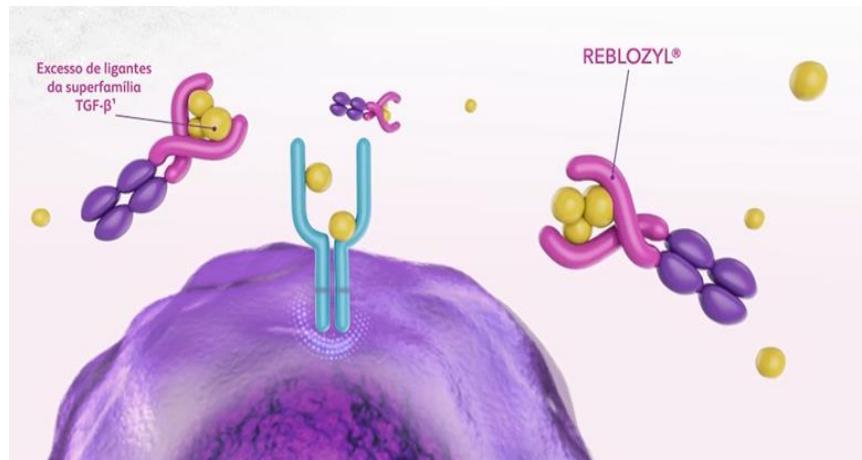
#### **2.4.5.3 Novas moléculas (Luspatercept)**

Luspatercept é uma biomolécula que tem se destacado por sua capacidade de modular a hematopoiese, demonstrando eficácia significativa no tratamento da anemia relacionada a condições como beta-talassemia, síndrome mielodisplásica (SMD) e mielofibrose primária (MFP) (Kubasch; Fenaux; Platzbecker, 2021).

O Reblozyl® é o nome de referência para o medicamento que contém o luspatercept como princípio ativo (Brasil, 2024). De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o Reblozyl® apresenta-se como Pó Liofilizado para Solução Injetável de administração subcutânea, em concentração de 25 e 75 mg, de tarja vermelha e para uso hospitalar (Brasil, 2021).

Esse componente químico trata-se de uma armadilha de ligante, uma proteína de fusão que combina um domínio extracelular do receptor de activina IIB modificado (ActRIIB), que pertence à superfamília do fator de crescimento transformador-β (TGF-β), com o domínio Fc da imunoglobulina G humana (IgG1) (Hatzimichael *et al.*, 2022). Seu mecanismo envolve a ligação aos ligantes da superfamília do fator de crescimento transformador β, bloqueando assim sua interação com ActR-II. (Figura 21).

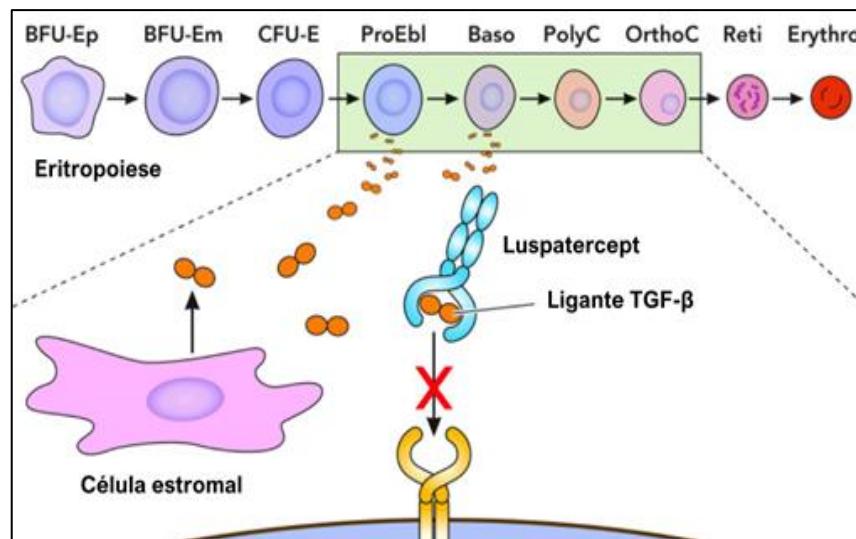
Figura 21 - Ligantes da família TGF $\beta$  sendo captados pelo Reblozyl®



Fonte: Hematoconnect (2023)

A sinalização TGF- $\beta$  inclui ligantes como activinas, BMPs e GDF11, cruciais em diversos mecanismos celulares, entre eles na regulação da hematopoiese (Figura 22), atuando como um fator inibitório da diferenciação eritróide por meio da indução de apoptose e interrupção do ciclo celular nos eritroblastos (Vinchi; Platzbecker, 2024).

Figura 22 - Mecanismo de ação do Luspatercept



Fonte: Adaptado de Kubasch; Fenaux; Platzbecker (2021)

A anemia sideroblástica congênita compartilha a característica de falha na eritropoiese, com isso, estudos para terapia nesses pacientes são de grande

valia. Em um caso descrito por (Li *et al.*, 2024), um menino de quatro anos apresentou uma melhora significativa da anemia e reduziu a necessidade de transfusões sanguíneas após esquema de tratamento com luspatercept. Contudo, há intensa necessidade de novas metodologias para conclusões mais precisas em virtude de limitações como o tamanho pequeno da amostra e o paciente ser uma criança.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

- Realizar um levantamento bibliográfico sobre o tema da anemia sideroblástica, discutindo contextos relacionados à genética, intervenções terapêuticas, diagnóstico e subtipos, bem como correlacionar esta condição clínica com o grupo heme e mecanismos regulatórios do ferro.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Analisar a importância do grupo heme e da homeostase do ferro na anemia;
- Explorar dados disponíveis sobre a anemia sideroblástica;
- Apresentar genes responsáveis pelo desenvolvimento da patogênese;
- Discutir abordagens terapêuticas e intervenções.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Tipo de estudo

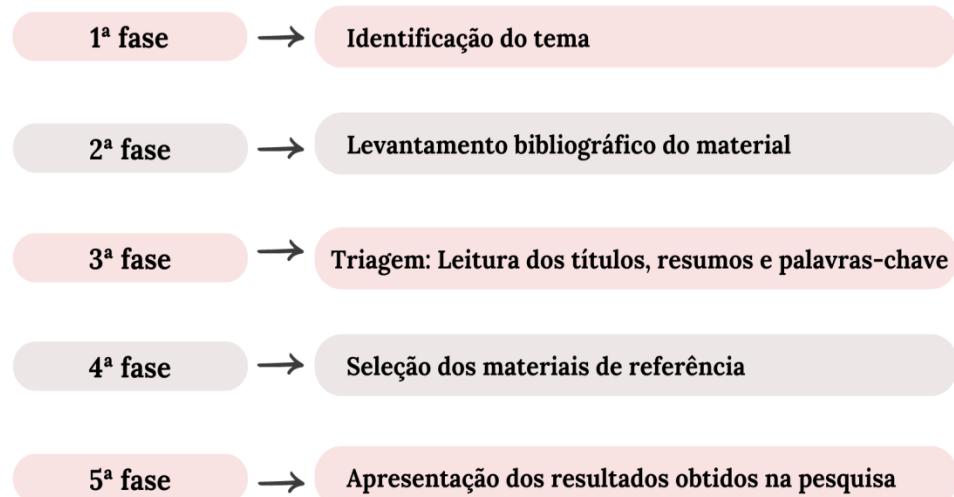
O presente estudo tem caráter exploratório-explicativo e qualitativo, consistindo em uma revisão integrativa, que é fundamentada em pesquisa bibliográfica, visando investigar e analisar dados apresentados na literatura. De acordo com Guerra (2023), esse processo requer uma análise precisa e singular de obras publicadas, com a finalidade de embasar o projeto científico em questão. Para isso, é essencial empenho e cautela para conduzir a pesquisa e compilar as informações obtidas.

### 4.2 Instrumentos, Procedimentos e Amostragem

A procura de material base foi realizada em 07 de Agosto de 2024, no banco de dados Medline/Pubmed. As palavras-chave inseridas foram procuradas no título, com os termos MeSH (Medical Subject Headings) sideroblastic [Title] OR "Congenital anemia" [Title] e o filtro "Texto completo gratuito. Todas as referências citadas na plataforma foram salvas em formato Pubmed para investigação posterior. As publicações disponíveis foram selecionadas após passarem por uma triagem e avaliação da qualidade, para isso, foi utilizada a plataforma Rayyan. Na etapa de triagem sucedeu-se a leitura do título, resumo e palavras-chave, com subsequente leitura na íntegra e extração dos dados.

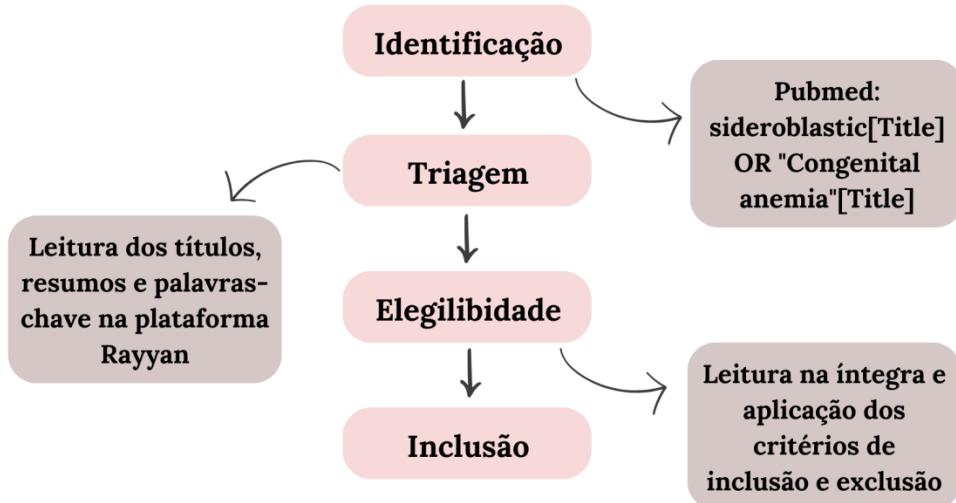
Conforme mencionado por Dantas *et al* (2022), a revisão de literatura é uma abordagem que exige atenção em sua execução para que se minimizem as falhas. Nesse contexto, algumas fases foram estabelecidas para a organização do trabalho e seleção dos materiais (Figura 23 e Figura 24).

Figura 23 - Ordenamento das fases da montagem do trabalho



Fonte: Elaborado pelo autor. Sousa, 2024.

Figura 24 - Metodologia do processo de seleção dos materiais de estudo



Fonte: Elaborado pelo autor. Sousa, 2024.

#### 4.3 Critérios de inclusão e exclusão

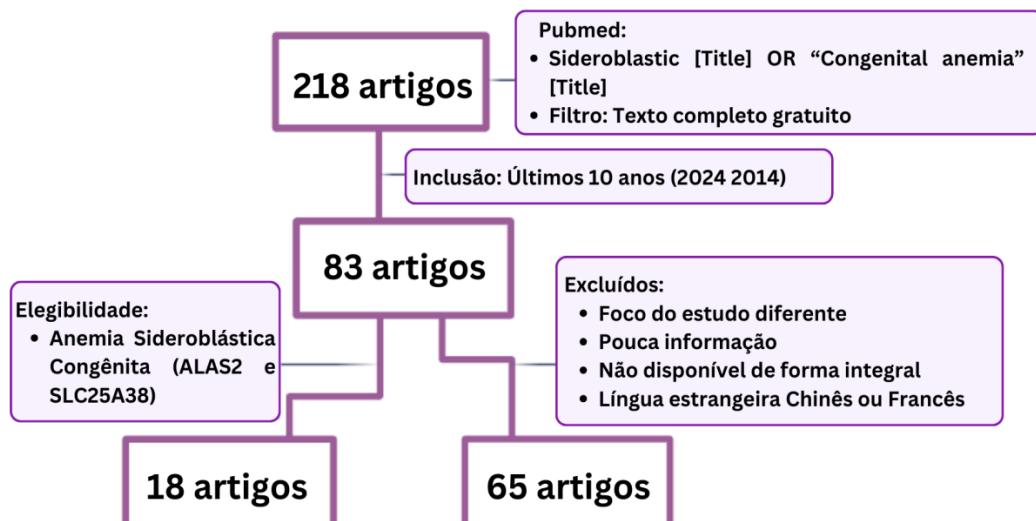
Após a pesquisa com os termos supracitados, foram incluídos os artigos disponíveis de forma integral e gratuita, e com data de publicação nos últimos 10

anos. Foi feito uma leitura prévia dos títulos e resumos disponíveis na plataforma Rayyan e em seguida priorizou-se os estudos relacionados à Anemia Sideroblástica Congênita, com enfoque nos subtipos mais descritos (ALAS2 e SLC25A38), além de estudos que traziam relevantes informações sobre as terapias e ainda uma abordagem geral, com tradução do inglês. Estudos que não estivessem disponíveis para leitura gratuita e na íntegra, bem como outras publicações que não foram consideradas de acordo com tema proposto, ou que não puderam ser traduzidos, entraram na lista de exclusão.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A PubMed é uma plataforma de acesso gratuito que contém uma gama de referências científicas, principalmente na área de ciências da saúde. Foram encontrados 218 estudos com a busca - sideroblastic [Title] OR "Congenital anemia" [Title] e o filtro “Texto completo gratuito”. Ao estabelecer a data de publicação (2024-2014), 83 artigos foram disponibilizados. Em seguida, o foco da pesquisa foi se estreitando e apenas 18 foram considerados elegíveis. Os estudos que traziam relevantes informações sobre anemia sideroblástica congênita com mutações em ALAS2 ou em SLC25A38, terapias ou ainda uma abordagem geral, com tradução do inglês, foram incluídos. 65 estudos foram excluídos por se enquadrarem em um dos parâmetros: trazer pouca informação relevante; apresentar como foco outras mutações genéticas ou descrição de casos de tipos adquiridos; não está disponível; publicação em língua estrangeira diferente do inglês (chinês e francês) e que não se conseguiu tradução. (Figura 25).

Figura 25 - Esquema indicando os resultados obtidos após busca e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão



Fonte: Elaborado pelo autor. Sousa, 2024.

Foram catalogados 18 estudos: 2024 (2), 2023 (2), 2022 (2), 2021 (2), 2020 (1), 2019 (1), 2018 (1), 2017 (2), 2016 (2), 2015 (0) e 2014 (3) (Quadro 5).

Quadro 5 - Estudos elegíveis

Referências	Objetivos	Metodologia	Ano
ASHOROBI, D.; CHHABRA, A. Sideroblastic Anemia. Em: <b>StatPearls</b> . Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.	Revise a etiologia da anemia sideroblástica; Resumir o manejo e o tratamento da anemia sideroblástica; Descrever o papel dos profissionais de saúde sobre como controlar a anemia sideroblástica e melhorar os resultados da assistência médica.	Apresentar uma visão geral da anemia sideroblástica, destacando sua etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, histopatologia, história física, avaliação, tratamento, diagnóstico diferencial, prognóstico e complicações.	2024
LI, Y. et al. Luspatercept enhances hemoglobin levels in a Chinese boy with congenital sideroblastic anemia: A case report. <b>World Journal of Clinical Cases</b> , v. 12, n. 19, p. 3978–3984, 6 jul. 2024.	Relatar a experiência de tratamento com luspatercept em um paciente chinês masculino de 4 anos com anemia sideroblástica congênita.	O luspatercept foi administrado por via subcutânea em doses de 1,0 mg/kg/dose a 1,25 mg/kg/dose a cada 3 semanas, três doses consecutivas, avaliando a resposta dos parâmetros hematológicos e bioquímicos. O luspatercept levou a uma melhora significativa na anemia do paciente.	2024
SHAMSIAN, B. S. et al. Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplant in Iranian Patients With Congenital Sideroblastic Anemia: A Single-Center Experience. <b>Experimental and Clinical Transplantation: Official Journal of the Middle East Society for Organ Transplantation</b> , v. 21, n. 1, p. 70–75, jan. 2023.	Descrever implementações bem-sucedidas de transplante alógénico de células-tronco hematopoéticas em 4 crianças iranianas com anemia sideroblástica congênita.	Todos os pacientes receberam o transplante com regime de condicionamento mieloablutivo que incluiu bussulfano, ciclofosfamida e globulina antitimóctico de coelho. Medula óssea e sangue periférico de doadores irmãos ou relacionados com perfis de antígeno leucocitário humano totalmente compatíveis foram aplicados.	2023
DING, Y. et al. A Novel ALAS2 Mutation Causes Congenital Sideroblastic Anemia. <b>Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases</b> , v. 15, n. 1, p. e2023062, 1 nov. 2023.	Apresentar uma mutação em ALAS2 em uma paciente chinesa com anemia sideroblástica congênita e uma boa resposta ao tratamento com piridoxina.	A probanda era uma mulher de 32 anos, filha única, que aos 27 anos precisou de transfusões de sangue durante sua primeira e segunda gravidez devido à anemia grave. Os exames laboratoriais para anemia megaloblástica, anemia hemolítica autoimune, hemoglobínuria paroxística noturna, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, talassemia e hepatopatia foram negativos. Dada a mutação ALAS2, um diagnóstico de anemia sideroblástica congênita foi suspeito.	2023
MA, Z. et al. Case report: An infant boy with X-linked sideroblastic anaemia successfully treated by umbilical cord blood haematopoietic stem cell transplantation. <b>Frontiers in Genetics</b> , v. 13, p. 100988, 15 nov. 2022.	Relatar um caso de transplante de células-tronco hematopoéticas do sangue do cordão umbilical em um bebê do sexo masculino diagnosticado com XLSA que nasceu com asfixia devido à anemia grave.	Todos os exames pré-transplante realizados após a admissão foram normais. Um regime de condicionamento mieloablutivo foi administrado por 4 dias. Foi realizada transfusão de 25 ml de células-tronco do cordão umbilical não relacionadas e totalmente compatíveis. Os pais do paciente concordaram com o transplante de boa vontade e compreenderam completamente os riscos e complicações do transplante.	2022
MORIMOTO, Y. et al. Azacitidine is a potential therapeutic drug for pyridoxine-refractory female X-linked sideroblastic anemia. <b>Blood Advances</b> , v. 6, n. 4, p. 1100–1114, 11 fev. 2022.	Avaliação da ação da azacitidina em células progenitoras hematopoéticas (HPCs) com eritropoiese ineficaz derivada de células-tronco pluripotentes induzidas por ALAS2 (iPSC) de fêmea com XLSA.	Neste estudo, gerou-se com sucesso linhas ativas de células-tronco pluripotentes induzidas por ALAS2 (iPSC) do tipo selvagem e mutantes a partir das células do sangue periférico de uma mãe afetada e 2 filhas em uma família com XLSA resistente à piridoxina relacionada a uma mutação heterozigótica de sentido errado ALAS2 (R227C). A administração de um agente desmetilante de DNA, azacitidina, reativou o alelo silencioso ALAS2 do tipo selvagem em HPCs mutantes ativos e melhorou os defeitos de diferenciação eritróide, sugerindo que a azacitidina é um novo medicamento terapêutico potencial para XLSA feminino.	2022

Referências	Objetivos	Metodologia	Ano
NZELU, D. et al. X-linked sideroblastic anaemia in a female fetus: a case report and a literature review. <i>BMC Medical Genomics</i> , v. 14, p. 296, 20 dez. 2021.	Relatar um caso de anemia fetal, em que a análise genética confirmou a heterozigosidade para uma mutação do gene ALAS2 causando ASC ligada ao cromossomo X, apresentando-se no início do terceiro trimestre de gestação, em um feto feminino.	Uma mulher de 36 anos com 29 semanas de gestação apresentou cardiomegalia fetal, ascite leve e anemia fetal. A avó materna tinha histórico de anemia sideroblástica diagnosticada aos 17 anos e a mãe tinha anemia macrocítica leve. A anemia fetal foi tratada com sucesso com duas transfusões intra-uterinas (IUTs), e o parto ocorreu por cesariana com 37 semanas de gestação. O sequenciamento do gene das hemácias na mãe e no feto era heterozigoto para uma mutação ALAS2 causando manifestações intra-uterinas de XLSA. Sua anemia não respondia à piridoxina, necessitando de transfusões de sangue regulares de 3 a 4 meses e demonstrando desenvolvimento geral normal.	2021
HEENEY, M. M. et al. SLC25A38 congenital sideroblastic anemia: Phenotypes and genotypes of 31 individuals from 24 families, including 11 novel mutations, and a review of the literature. <i>Human Mutation</i> , v. 42, n. 11, p. 1367–1383, nov. 2021.	Descrever o fenótipo clínico e os genótipos de 31 indivíduos de 24 famílias, incluindo 11 novas mutações; Revisar o espectro de mutações e genótipos relatados associados à doença; Apresentar características dos pacientes.	Pacientes com diagnóstico de ASC foram encaminhados para consulta clínica. Todos os sujeitos ou seus responsáveis forneceram consentimento informado por escrito para participar do estudo. Foram identificados 31 pacientes (16 homens e 15 mulheres) de 24 famílias com variantes raras bialélicas SLC25A38 comprovadas ou presumíveis, previstas como funcionalmente deletérias.	2021
ABU-ZEINAH, G.; DESANCHO, M. T. Understanding Sideroblastic Anemia: An Overview of Genetics, Epidemiology, Pathophysiology and Current Therapeutic Options. <i>Journal of Blood Medicine</i> , v. 11, p. 305–318, 2020.	Revisar a anemia sideroblástica, abordando aspectos genéticos, fisiopatológicos e terapêuticos.	Apresentação de uma visão geral da condição clínica, abordando seus subtipos, aspectos genéticos, fisiopatológicos e terapêuticos.	2020
DUCAMP, S.; FLEMING, M. D. The molecular genetics of sideroblastic anemia. <i>Blood</i> , v. 133, n. 1, p. 59–69, 3 jan. 2019.	Apresentar características genéticas e fenotípicas da anemia sideroblástica e correlacionar as disfunções proteicas com a sintomatologia da doença.	Explicar as vias relacionadas com o acometimento da doença, apresentando figuras, tabelas e exemplos.	2019
KIM, M. H. et al. Reduced-toxicity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in congenital sideroblastic anemia. <i>Clinical Case Reports</i> , v. 6, n. 9, p. 1841–1844, set. 2018.	Apresentar o caso de uma menina recém-nascida com anemia sideroblástica congênita grave associada a um novo defeito molecular no transportador mitocondrial SLC25A38.	Uma menina hispânica apresentou anemia microcítica grave, recebeu transfusões de hemácias a cada 4-6 semanas desde a infância e, após os 15 meses de idade, o deferasirox também foi administrado. Aos 4 anos recebeu uma infusão de medula óssea de doador irmão compatível e tolerou o transplante muito bem, sem maiores complicações. A transfusão de hemácias não foi mais necessária 1 mês após o transplante. Posteriormente, foi realizada flebotomia mensal por 6 meses para reduzir a sobrecarga residual de ferro.	2018
ALBAGSHI, M. H.; SALOMA, S. H.; ALBAGSHI, H. M. Congenital sideroblastic anemia of a Saudi child. <i>Sudanese Journal of Paediatrics</i> , v. 17, n. 1, p. 49–51, 2017.	Descrever um caso de anemia sideroblástica congênita de um menino saudita de 6 anos, indicando uma herança autossômica recessiva, com seu perfil clínico-hematológico.	Menino saudita com histórico de anemia apresenta morfologia dos glóbulos vermelhos com microcitose acentuada, poucas fragmentações dos glóbulos vermelhos e anisocitose leve. Ele foi tratado com transfusão de hemácias por três vezes e, mais tarde, recebeu terapia de ferro para suspeita de anemia ferropriva. O exame da medula óssea mostrou na coloração de Perls um aumento dos estoques de ferro com presença de sideroblastos em anel em excesso de 37,0% dos eritrócitos em desenvolvimento.	2017
ROSE, C. et al. Lethal ALAS2 mutation in males X-linked sideroblastic anaemia. <i>British Journal of Haematology</i> , v. 178, n. 4, p. 648–651, ago. 2017.	Relatar uma nova mutação no gene ALAS2 induzindo uma síndrome ligada ao cromossomo X letal masculino, verificada por meio de uma fêmea adulta heterozigota com inativação altamente distorcida do cromossomo X, com uma forma branda de CSA macrocítica e um número excessivo de abortos espontâneos.	Uma mulher de ascendência europeia de família não consanguínea que exibe anemia congênita, não regenerativa, macrocítica, moderada, inexplicada. Transfusões de hemácias foram necessárias apenas duas vezes durante sua gravidez. Aspirado da medula óssea mostrou 38% de sideroblastos em anel. O nível de ferritina sérica foi de 224 µg/l (N: 12–150) e a saturação de transferrina foi de 90%.	2017

Referências	Objetivos	Metodologia	Ano
FERNÁNDEZ-MURRAY, J. P. et al. Glycine and Folate Ameliorate Models of Congenital Sideroblastic Anemia. <i>PLoS Genetics</i> , v. 12, n. 1, p. e1005783, 28 jan. 2016.	Determinar experimentalmente a função do SLC25A38 e de seu homólogo de levedura Hem25 como importadores de glicina mitocondrial; Apontar para um tratamento potencialmente novo, seguro e econômico para anemia sideroblástica congênita SLC25A38 .	Demonstrar que a suplementação com glicina e folato restauram os níveis de hemoglobina em um modelo de peixe-zebra da doença.	2016
DUBEY, A. et al. Congenital Sideroblastic Anaemia- Classic Presentation. <i>Journal of clinical and diagnostic research: JCDR</i> , v. 10, n. 9, p. OJ01–OJ02, set. 2016.	Apresentar um caso de anemia sideroblástica congênita clássica em uma menina de oito anos.	A paciente chega ao hospital com sintomas de febre alta, associada a fraqueza generalizada e letargia. Com histórico de múltiplos episódios semelhantes desde os dois anos de idade, frequentemente acompanhados de anemia grave que exigia transfusão. Fez uso de antipiréticos, antibióticos e corticóides. Parâmetros hematológicos alterados, com diagnóstico de anemia sideroblástica congênita.	2016
MOON, S. Y. et al. A Novel Hemizygous I418S Mutation in the ALAS2 Gene in a Young Korean Man with X-Linked Sideroblastic Anemia. <i>Annals of Laboratory Medicine</i> , v. 34, n. 2, p. 159–162, mar. 2014.	Relatar uma nova mutação no gene ALAS2 em um homem coreano de 27 anos com histórico médico de anemia grave persistente, identificada como anemia sideroblástica ligada ao cromossomo X.	Foi realizada investigação de histórico familiar de anemia sideroblástica e avaliação de hemograma, esfregaço sanguíneo e parâmetros bioquímicos do ferro. A biópsia de medula óssea revelou hiperplasia eritróide acentuada com sideroblastos anelados com múltiplos grânulos de ferro perinucleares que constituíram mais de 50% do total de eritroblastos nos espécimes corados com azul da Prússia.	2014
DONKER, A. E. et al. X-linked sideroblastic anaemia due to ALAS <sub>2</sub> mutations in the Netherlands: a disease in disguise. <i>The Netherlands Journal of Medicine</i> , v. 72, n. 4, p. 210–217, maio 2014.	Abordar características gerais em pacientes com anemia sideroblástica ligada ao cromossomo X devido a mutações ALAS2 na Holanda.	Revisamos a idade de apresentação, características clínicas e bioquímicas, defeitos ALAS2 e características do tratamento de 15 pacientes holandeses de 11 famílias não relacionadas diagnosticadas com XLSA.	2014
CAMPAGNA, D. R. et al. X-linked sideroblastic anemia due to ALAS2 intron 1 enhancer element GATA binding site mutations. <i>American Journal of hematology</i> , v. 89, n. 3, p. 315–319, mar. 2014.	Relatar casos de cinco famílias com XLSA devido a mutações em um sítio de ligação do fator de transcrição GATA localizado em um elemento intensificador transcripcional no íntron 1 do gene ALAS2.	Os probandos em cada família foram determinados com base na avaliação de características clínicas e patológicas, incluindo uma aspiração de medula óssea mostrando sideroblastos anelados. As famílias tinham descendência do norte da Europa, sendo três americanas, uma holandesa e uma britânica.	2014

Fonte: Elaborado pelo autor. Sousa, 2024.

Os estudos fornecem uma compreensão multidimensional sobre a anemia sideroblástica congênita, desde os aspectos genéticos e mutações, passando por tratamentos e experiências clínicas, até os mecanismos fisiopatológicos e opções de manejo. Eles são majoritariamente relatos de caso de pacientes com anemia sideroblástica congênita com variantes de mutação no gene ALAS2 ou SLC25A38, abordando as condições clínicas e terapias utilizadas.

Ding *et al* (2023) aborda um caso de uma mulher de 32 anos, origem chinesa com e hemograma sugestivo de anemia megaloblástica, mas com diagnóstico posterior de anemia sideroblástica congênita após eliminação de outras suspeitas e identificação de mutação ALAS2. Ela apresentou boa resposta

ao tratamento com piridoxina, mas em dado momento, necessitou de transfusões sanguíneas para suprir a anemia grave.

Nzelu *et al* (2021) descreve o caso de uma família com histórico de anemia, no qual uma mulher grávida apresenta anemia macrocítica leve e seu feto de 29 semanas é identificado com anemia ligada ao X, pois sua avó já tinha histórico e diagnóstico de XLSA. Tratamento não responsivo à piridoxina e precisou fazer transfusões regulares para estabilizar.

Kim *et al* (2018) apresenta um novo defeito no transportador SLC25A38, ocasionando anemia congênita microcítica grave em uma menina hispânica. Ambos os pais e uma irmã são portadores (heterozigotos) da mutação. Apenas a consanguinidade distante na família era evidente, pois as avós paternas dos pais do paciente eram primas. Exames aos 2,5 meses: microcitose acentuada, hipocromia, anisocitose e hemácias nucleadas; Hb 3,3 g/dL e VCM de 57 fl; a RDW foi de 31%, e reticulócitos, 2,3%. Aos 5 meses, o aspirado de medula revelou numerosos sideroblastos em anel, com dados de ferro sérico considerados normais. Desde cedo precisou de transfusão sanguínea e fez uso de quelantes de ferro (deferasirox). Aos 4 anos foi submetida ao transplante de medula óssea de seu irmão compatível, sendo bem tolerado e ficando isenta da necessidade de transfusões.

Albagshi; Saloma; Albagshi (2017) aponta o caso de um menino saudita que apresentou palidez desde seu primeiro mês de vida, com suspeita de anemia ferropriva, mas sem melhora após tratamento. Os pais da criança são primos de segundo grau e tem histórico de outro filho que apresentou anemia após o nascimento e faleceu sem maiores investigações. Apresentou microcitose acentuada e anisocitose leve, com: Hb 6,3 g/dl, VCM 66 fl, CHCM 34 g/dl e reticulócitos 2,0%. Ferro sérico 24 UM/L, TIBC 55 UM/L, Ferritina 620ng/ml. A coloração de Perls mostrou aumento dos estoques de ferro com presença de sideroblastos em anel em excesso de 37,0% dos eritrócitos em desenvolvimento. Foi feito o diagnóstico de anemia sideroblástica congênita, sem melhora após uso de piridoxina oral.

Rose *et al* (2017) descreve sobre uma mulher de ascendência europeia de família não consanguínea que apresentava anemia macrocítica e aspirado da

medula óssea com 38% de sideroblastos em anel. O nível de ferritina sérica foi de 224 µg/l (N: 12–150) e a saturação de transferrina foi de 90%.

Dubey *et al* (2016) traz o caso de uma menina que nasceu de um casamento consanguíneo de 3º grau, que necessitou de transfusão de células concentradas imediatamente após o nascimento devido à anemia grave. Exames: Hb 7,9 g/dl, VCM 57,3 fl e RDW 34,1%. O esfregaço revelou anisopoiquilocitose; Ferritina sérica era 634, TIBC 47,8 a 51,6. A medula óssea corada com azul da Prússia apresentou sideroblastos em anel e foi feito um diagnóstico de anemia sideroblástica congênita. A paciente teve bons resultados em uso de 40 mg de piridoxina oral. O histórico familiar tem vários parentes que morreram cedo com sintomas semelhantes.

No estudo de Moon *et al* (2014), um homem coreano de 27 anos, sem histórico familiar, dá entrada no hospital de Seul com hemograma: Hb 4,2 g/dL; Hct 15,3%; VCM 50,0 fL; CHCM 26,4 g/dL; RDW 24,9%; reticulócitos, 0,2%; com hemácias dimórficas e anisopoiquilocitose grave. Apresentou sobrecarga de ferro, com um nível de ferro sérico de 212 µg/dL, nível de ferritina de 641 ng/mL e uma capacidade total de ligação do ferro de 249 µg/dL. A medula óssea indicou sideroblastos anelados com múltiplos grânulos de ferro perinucleares, constituindo mais de 50% do total de eritroblastos nos espécimes corados com azul da Prússia.

Donker *et al* (2014) agrupa 15 pacientes holandeses e caucasianos (14 homens e uma mulher) com diagnóstico de XLSA em famílias não relacionadas. A idade variava de 2 a 72 anos, a hemoglobina 3,9-7,8 mmol/l, o VCM entre 56-71 fl e a ferritina sérica ao diagnóstico variou de 99-5040 mg/l. Em uma família foi encontrada mutação c.1412G>A (p.Cys471Tyr), enquanto os outros casos compartilharam a mutação c.1355G> (p.Arg452His): Treze apresentaram hemizigosidade (p.Arg452His) e a paciente do sexo feminino era heterozigota para a mutação no exón 9 do gene ALAS2. Majoritariamente os pacientes foram tratados com altas doses de piridoxina (200 mg/dia), com um aumento significativo de Hb em seis de quinze pacientes e nenhuma complicações graves de sobrecarga sistêmica de ferro.

O estudo de Campagna *et al* (2014) verificou cinco famílias de descendência do norte da Europa — três americanas, uma holandesa e uma

britânica. O total de indivíduos foram 29 pessoas (14 do sexo masculino e 15 do sexo feminino), com idade variando de 16 a 93 anos na avaliação. A maioria apresentou baixa resposta à piridoxina, com 5 transfundidos, 4 em uso de quelantes e 12 com sobrecarga de ferro variando de leve a grave. Os parâmetros hematológicos foram variáveis: Hb (6,2 – 14,6 g/dL), VCM (67 – 112 fL) e RDW (10,9 – 36,6%). O esfregaço sanguíneo em sua maioria apresentou-se microcítico e hipocrômico, com poiquilocitose e poucos siderócitos.

A epidemiologia desta doença não é bem determinada visto que são raros os casos diagnosticados a nível mundial, além de grande heterogeneidade que dificulta a identificação do fator causal e semelhanças clínicas com outras doenças que podem complicar a eficácia do diagnóstico. Entre os países com estudos de casos descritos para a mutação SLC25A38 cita-se: Estados Unidos, Canadá, Austrália, Alemanha, Reino Unido, Dinamarca, Egito, Líbano, Jordânia e com descendência em outros países. E mutação ALAS2: Norte-Europeu (Estados Unidos, Holanda, Reino Unido).

A identificação de mutações genéticas e o mapeamento genético é essencial para o diagnóstico precoce e compreensão da diversidade clínica da doença. A alteração genética mais frequente identificada nos indivíduos portadores de mutação ALAS2 foi p.Arg452His, ou seja, um troca de base que resulta substituição do aminoácido arginina por histidina na posição 452º da proteína codificada por esse gene, promovendo uma perda parcial de função na primeira enzima da biossíntese do heme, prejudicando sua formação.

Os pacientes em sua maioria são jovens ou com relatos de primeiros sintomas na infância, observando casos de gravidade variável e alterações laboratoriais como: Hemoglobina (Hb) ↓; Largura de distribuição relativa de hemácias (RDW) ↑; Volume Corpuscular Médio (VCM) frequentemente reduzido, mas podendo apresentar-se normal ou aumentado em mulheres; Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média ↓; Ferritina e Saturação de Transferrina ↑; Capacidade Total de Ligação do Ferro (TIBC) ↓. Indicando anemia microcítica e hipocrônica com elevação dos níveis de ferro. Mulheres são frequentemente assintomáticas, com alterações morfológicas sutis, tendendo a apresentar anemia com hemácias macrocíticas na idade adulta (Ma et al., 2022), principalmente

associada à inativação distorcida do cromossomo X, que aumenta com a idade (Rose *et al.*, 2017).

A Anemia Sideroblástica é uma doença ampla e de caráter heterogêneo que apresenta fatores causais hereditários ou adquiridos, resultante de eritropoiese ineficaz, com menor aptidão dos eritroblastos em sintetizar a hemoglobina (Fernández-Murray *et al.*, 2016). Fatores congênitos implicam em sintomas que surgem geralmente na infância, enquanto a forma adquirida se apresenta frequentemente na idade adulta por influência da epigenética (Abu-Zeinah; DeSancho, 2020). Sua apresentação clínica é variável, a depender da causa associada. Contudo, um achado comum nesses indivíduos é a presença de sideroblastos em anel em esfregaço de medula óssea quando corados com Azul da Prússia, indicando acúmulo de ferro no interior das mitocôndrias, que encontram-se dispostas ao redor do núcleo dos glóbulos vermelhos em maturação (Ma *et al.*, 2022). Quando o depósito de ferro é observado em eritrócitos maduros no sangue periférico, as células recebem o nome de siderócitos, com inclusões citoplasmáticas denominadas corpos de Pappenheimer (Moon *et al.*, 2014). O diagnóstico diferencial deve ser realizado e considerado em casos de anemia inexplicada (Dubey *et al.*, 2016).

As ASCs são raras e incomuns (Albagshi; Saloma; Albagshi, 2017), sendo o padrão de herança mais comum dentre as formas não sindrômicas, a anemia sideroblástica congênita ligada ao X, seguida das mutações no gene SLC25A38 (Ducamp; Fleming, 2019). XLSA são decorrentes de mutações no gene ALAS2, que codifica a isoforma da Ácido Aminolevulínico Sintase 2, específica do eritróide, enzima responsável por catalisar a condensação de glicina e Succinil coenzima A, dando origem ao Ácido Aminolevulínico (ALA) (Ding *et al.*, 2023). Essa é a primeira reação da síntese do grupo heme e a enzima citada é limitante da taxa (Campagna *et al.*, 2014).

De acordo com Donker *et al* (2014) foram relatadas 61 mutações diferentes do ALAS2 em 120 famílias. Nzelu *et al* (2021) descreve que somam mais de 80 a diversidade de mutações, enquanto que Morimoto *et al* (2022) já aborda que há quase 100 mutações distintas em ALAS2 descritas até o momento. As maiorias das variantes associadas à doença ocorrem nos exons 5 e 9, sendo este último o que contém o aminoácido de ligação ao piridoxal (Ding *et al.*, 2023). O piridoxal 5

fosfato (PLP), piridoxina ou vitamina B6 é um cofator para a enzima ALAS2, e, portanto corresponde a uma alternativa de tratamento para melhora dos níveis de hemoglobina na maioria dos casos de XLSA, onde cerca de 75% a PLP dá resultados positivos (Albagshi; Saloma; Albagshi, 2017).

Muitas formas não são responsivas à piridoxina, sendo dependentes de transfusões sanguíneas recorrentes, principalmente nos casos de anemia grave tipicamente encontrada no nascimento ou primeira infância (Kim *et al.*, 2018). A dependência de transfusões sanguíneas afeta a qualidade de vida dos pacientes, aumentando riscos de complicações médicas associadas à transmissão de agentes infecciosos (ex. Hepatite B e C) e aloimunização (Fernández-Murray *et al.*, 2016). Outra alternativa é a terapia de quelação de ferro para reduzir a sobrecarga de ferro nos tecidos hematopoiéticos e outros órgãos que possam já estar afetados.

Novas terapias têm sido averiguadas no contexto das anemias sideroblásticas. O Luspatercept é um medicamento de uso subcutâneo, que demonstrou eficácia clara e bons perfis de segurança em condições relacionadas à anemia caracterizadas por eritropoiese ineficaz, como a talassemia.

No estudo traçado por Li *et al* (2024), em um menino de quatro anos, a terapia com luspatercept levou a uma melhora significativa na anemia sideroblástica do paciente, de forma rápida e eficaz, eliminando a necessidade de transfusões de sangue e prolongando a vida útil dos eritrócitos. Neste caso, o histórico do paciente era de palidez aos 1,5 anos com anemia microcítica que não foi melhorada em suplementação oral de ferro. Os exames atuais da criança mostraram Hb 74 g/L, VCM 68fL, CHCM 289 g/L, reticulócitos 1,46%, níveis séricos de ferro 48,2 µmol/L, TIBC 53,48 µmol/L, saturação de transferrina era 90%, e a coloração de ferro da medula óssea 97% de sideroblastos e 18% de sideroblastos anelados dentro dos eritroblastos.

Segundo Morimoto *et al* (2022), a azacitidina, um agente desmetilante de DNA, demonstrou bom potencial terapêutico em paciente feminina com anemia sideroblástica ligada ao X, melhorando os defeitos de diferenciação eritróide. Neste estudo, foi gerado linhas ativas de células-tronco pluripotentes induzidas por ALAS2 (iPSC) do tipo selvagem e mutantes a partir das células do sangue

periférico de uma mãe afetada e 2 filhas em uma família com XLSA resistente à piridoxina.

Disfunções em vários genes causam anemia sideroblástica congênita (ACS), incluindo SLC25A38, ABCB7, GLRX5, SLC19A2 e PUS1 (Fernández-Murray et al., 2016) e todas as citadas são refratárias ao tratamento dietético com altas doses de vitamina B6 (Moon et al., 2014). O subconjunto de pacientes com mutação ALAS2 que diminuem a ligação de PLP consegue ter boa resposta ao tratamento. Como aponta Ashorobi; Chhabra (2024), mutações em genes como ALAS2, SLC25A38 e GLRX5 foram relatadas para ASC não sindrômica, enquanto mutações nos genes ABCB7, PUS1, TRNT1, SLC19A2 e deleção do mtDNA são causais para as formas sindrômicas de ASC, afetando múltiplos órgãos e trazendo sintomatologia mais diversa.

A mutação em SLC25A38 causa a forma autossômica recessiva mais comum de ASC. O gene codifica o transportador SLC25A38, o membro 38 da família 25 de transportadores de soluto mitocondrial, altamente expresso em eritroblastos (Heeney et al., 2021). Esse subtípico parece ser terapeuticamente direcionável por suplementação farmacológica, neste caso com glicina, contudo os dados são insuficientes e mais estudos precisam ser feitos (Ducamp, Fleming, 2019).

Foi observado em um estudo experimental de Fernández-Murray et al (2016) com células de levedura e peixe-zebra que a adição de altos níveis de glicina e folato puderam restaurar os níveis de heme, apresentando bom potencial terapêutico. A escolha do peixe-zebra se deu em virtude de quantidade considerável de estudos pré-existentes sobre distúrbios sanguíneos humanos, incluindo anemias hereditárias.

Shamsian et al (2023) descreve casos de ASC em quatro crianças iranianas (duas meninas e dois meninos), todas tratadas com transplante de células-tronco e sendo bem-sucedidos. Em dois casos foram identificadas mutação em SLC25A38 com anemia severa: uma menina de 2,5 e um menino de 2,6 anos. Os outros dois casos envolviam uma menina de 3 anos que apresentou Hb 6,4 g/dL, VCM 74 fL e 25% de sideroblastos, e um menino de 3,5 anos com palidez severa aos 2 meses , Hb 8 g/dL e VCM 78 fL.

Em um estudo descrito por Heeney *et al* (2021) com 31 pacientes portadores de mutação em SLC25A38, todos necessitavam de transfusões. Dos 28 com dados disponíveis: dois receberam as primeiras transfusões no útero; doze no período neonatal; onze na infância e três entre 4 e 8 anos. Vinte foram testados terapia com piridoxina e foram malsucedidos. Nove foram submetidos ao TCTH alogênico, com oito se tornando independentes de transfusão. Para outros subtipos de ASCs são escassos os relatos de TCTH, requerendo mais estudos de eficácia e efetividade.

Ma *et al* (2022) relata um caso de XLSA em um menino tratado com sucesso por TCTH do sangue do cordão umbilical. O paciente é filho de pais não consanguíneos sem histórico de anemia. Ele nasceu por meio de cesárea de emergência devido a sofrimento fetal e recebeu uma transfusão de hemácias regulares devido baixos níveis de hemoglobina e palidez recorrente. Aos 3 meses foi identificada mutação no gene ALAS2 por sequenciamento genético, confirmando seu diagnóstico de XLSA.

É notório a necessidade de ampliar os conhecimentos sobre os tipos de anemias para que seja possível atuar de modo preciso no diagnóstico diferencial e investir na melhoria do quadro do paciente. Essa disfunção hematológica apresenta múltiplas causas e formas de apresentação, bem como terapias distintas e prevalências diferenciadas. Esta revisão de literatura sobre anemia sideroblástica tem o intuito de explanar sobre uma condição pouco discutida, que aborda fatores genéticos, hematológicos e bioquímicos. A finalidade é de conscientizar e entender fatores fisiopatológicos relacionados, características para diagnóstico e intervenções terapêuticas atuais, abrindo margem para perspectivas futuras.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, percebe-se que a presente revisão explora um tema amplo, mas de acometimento raro. A relevância de analisar e se aprofundar no entendimento da anemia sideroblástica é, entre outros fatores, tornar viável a atuação de maneira perspicaz no diagnóstico diferencial com outras condições genéticas que também apresentam eritropoiese ineficaz e anemia com hemácias microcíticas e hipocrômicas. Aliado a isso, é possível o profissional da saúde auxiliar na detecção da melhor intervenção terapêutica para melhoria do quadro do paciente, além de questionar e propor perspectivas futuras de novas moléculas, com boa tolerabilidade e custo-benefício.

## REFERÊNCIAS

- ABU-ZEINAH, G.; DESANCHO, M. T. Understanding Sideroblastic Anemia: An Overview of Genetics, Epidemiology, Pathophysiology and Current Therapeutic Options. **Journal of Blood Medicine**, v. 11, p. 305–318, 2020.
- AFTD.** Rare Disease Day and FTD. Disponível em: <https://www.theaftd.org/pt/posts/help-and-hope/au-rare-disease-day-and-ftd/#:~:text=Nos%20EUA%2C%20a%20Lei%20das%20Doen%C3%A7as%20Raras,%C3%AAm%20tratamento%20ou%20terapia%20aprovado%20pela%20FDA>. Acesso em: 13 set. 2024.
- ALBAGSHI, M. H.; SALOMA, S. H.; ALBAGSHI, H. M. Congenital sideroblastic anemia of a Saudi child. **Sudanese Journal of Paediatrics**, v. 17, n. 1, p. 49–51, 2017.
- ANDOLFO, I. et al. Apparent recessive inheritance of sideroblastic anemia type 2 due to uniparental isodisomy at the SLC25A38 locus. **Haematologica**, v. 105, n. 12, p. 2883–2886, 23 jul. 2020.
- ASHOROBI, D.; CHHABRA, A. Sideroblastic Anemia. Em: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
- BERHE, S. et al. Recurrent heteroplasmy for the MT-ATP6 p.Ser148Asn (m.8969G>A) mutation in patients with syndromic congenital sideroblastic anemia of variable clinical severity. **Haematologica**, v. 103, n. 12, p. e561–e563, dez. 2018.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de medicamentos: processo 25351657408202051. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2013077?numeroProcesso=25351657408202051>. Acesso em: 18 set. 2024.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Reblozyl® (luspatercepte): novo registro. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/reblozyl-r-luspatercepte-novo-registro>. Acesso em: 18 set. 2024.
- BRASIL. Ministério da Mulher, da Família e dos Direitos Humanos. Entendendo as doenças raras. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/mdh/pt-br/navegue-por-temas/pessoa-com-deficiencia/doencas-raras/entendendo-as-doencas-raras>. Acesso em: 13 set. 2024.
- CAMPAGNA, D. R. et al. X-linked sideroblastic anemia due to ALAS2 intron 1 enhancer element GATA binding site mutations. **American journal of hematology**, v. 89, n. 3, p. 315–319, mar. 2014.
- CHIABRANDO, D.; MERCURIO, S.; TOLOSANO, E. Heme and erythropoiesis: more than a structural role. **Haematologica**, v. 99, n. 6, p. 973–983, 1 jun. 2014.

- COLIN, E. et al. Biallelic mutations in the SARS2 gene presenting as congenital sideroblastic anemia. **Haematologica**, v. 106, n. 12, p. 3202–3205, 1 dez. 2021.
- COLUCCI, G.; SILZLE, T.; SOLENTHALER, M. Pyrazinamide-induced sideroblastic anemia. **American Journal of Hematology**, v. 87, n. 3, p. 305, mar. 2012.
- CRISPIN, A. et al. Mutations in the iron-sulfur cluster biogenesis protein HSCB cause congenital sideroblastic anemia. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 10, p. 5245–5256, 1 out. 2020.
- DANTAS, H. L. DE L. et al. Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. **Revista Recien - Revista Científica de Enfermagem**, [S. I.], v. 12, n. 37, p. 334– 345, 13 mar. 2022. Disponível em: <https://recien.com.br/index.php/Recien/article/view/575>. Acesso em: 02 set. 2024.
- DATASUS.** Classificação Internacional de Doenças - CID-10. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sih/mxcid10.htm>. Acesso em: 13 set. 2024.
- DING, Y. et al. A Novel ALAS2 Mutation Causes Congenital Sideroblastic Anemia. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v. 15, n. 1, p. e2023062, 1 nov. 2023.
- DONKER, A. E. et al. X-linked sideroblastic anaemia due to ALAS<sub>2</sub> mutations in the Netherlands: a disease in disguise. **The Netherlands Journal of Medicine**, v. 72, n. 4, p. 210–217, maio 2014.
- D. PETER, S.; MICHAEL J., S. **Fundamentos de genética**. Tradução: John Wiley e Sons Limited. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2024.
- DUBEY, A. et al. Congenital Sideroblastic Anaemia- Classic Presentation. **Journal of clinical and diagnostic research: JCDR**, v. 10, n. 9, p. OJ01–OJ02, set. 2016.
- DUCAMP, S.; FLEMING, M. D. The molecular genetics of sideroblastic anemia. **Blood**, v. 133, n. 1, p. 59–69, 3 jan. 2019.
- EMS, T.; ST LUCIA, K.; HUECKER, M. R. Biochemistry, Iron Absorption. Em: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
- FANG, R. et al. Highly efficient gene editing and single cell analysis of hematopoietic stem/progenitor cells from X-linked sideroblastic anemia patients. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 6, p. 248, 2 jul. 2021.
- FERNÁNDEZ-MURRAY, J. P. et al. Glycine and Folate Ameliorate Models of Congenital Sideroblastic Anemia. **PLoS Genetics**, v. 12, n. 1, p. e1005783, 28 jan. 2016.
- GATTERMANN, N. et al. The evaluation of iron deficiency and iron overload. **Deutsches Ärzteblatt international**, 10 dez. 2021.

GIRELLI, D.; NEMETH, E.; SWINKELS, D. W. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. **Blood**, v. 127, n. 23, p. 2809–2813, 9 jun. 2016.

GOMES, I. M. et al. TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS: REFLEXÕES ANCORADAS EM LEGISLAÇÕES DE SAÚDE NACIONAL. **Revista Baiana de Enfermagem**, v. 31, n. 2, 12 jun. 2017.

GROTTO, H. Z. W. Fisiologia e metabolismo do ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, p. 08–17, jun. 2010.

GUERRA, A. METODOLOGIA DA PESQUISA CIENTÍFICA E ACADÊMICA. v. 1, 12 ago. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.5281/zenodo.8240361>. Acesso em: 02 set. 2024.

HATZIMICHAEL, E. et al. Luspatercept: A New Tool for the Treatment of Anemia Related to β-Thalassemia, Myelodysplastic Syndromes and Primary Myelofibrosis. **Diseases (Basel, Switzerland)**, v. 10, n. 4, p. 85, 9 out. 2022.

HEENEY, M. M. et al. SLC25A38 congenital sideroblastic anemia: Phenotypes and genotypes of 31 individuals from 24 families, including 11 novel mutations, and a review of the literature. **Human Mutation**, v. 42, n. 11, p. 1367–1383, nov. 2021.

**HEMATOCONNECT.** O primeiro e único agente de maturação eritroide. Disponível em: <https://www.hematoconnect.com.br/noticias/oprimeiroeunicoagentedematuracaoeritroide>. Acesso em: 18 set. 2024.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em hematologia de Hoffbrand**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.

**HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN.** Transplante de medula óssea. Disponível em: <https://www.einstein.br/especialidades/hematologia/exames-tratamentos/tmo>. Acesso em: 9 set. 2024.

KIM, M. H. et al. Reduced-toxicity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in congenital sideroblastic anemia. **Clinical Case Reports**, v. 6, n. 9, p. 1841–1844, set. 2018.

KUBASCH, A. S.; FENAUX, P.; PLATZBECKER, U. Development of luspatercept to treat ineffective erythropoiesis. **Blood Advances**, v. 5, n. 5, p. 1565–1575, 9 mar. 2021.

LANSER, L. et al. Physiology and Inflammation Driven Pathophysiology of Iron Homeostasis-Mechanistic Insights into Anemia of Inflammation and Its Treatment. **Nutrients**, v. 13, n. 11, p. 3732, 22 out. 2021.

LI, Y. et al. Luspatercept enhances hemoglobin levels in a Chinese boy with congenital sideroblastic anemia: A case report. **World Journal of Clinical Cases**, v. 12, n. 19, p. 3978–3984, 6 jul. 2024.

MA, Z. et al. Case report: An infant boy with X-linked sideroblastic anaemia successfully treated by umbilical cord blood haematopoietic stem cell transplantation. **Frontiers in Genetics**, v. 13, p. 1009988, 15 nov. 2022.

MACCORA, I. et al. Clinical and Therapeutic Aspects of Sideroblastic Anaemia with B-Cell Immunodeficiency, Periodic Fever and Developmental Delay (SIFD) Syndrome: a Systematic Review. **Journal of Clinical Immunology**, v. 43, n. 1, p. 1–30, jan. 2023.

MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F.; NUSSBAUM, R. **Thompson & Thompson Genética Médica**. 8. ed. – Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2016.

MENDELICS, E. **Toda doença genética é herdada?** Disponível em: <<https://blog.mendelics.com.br/padroao-de-heranca-genetica/>>. Acesso em: 7 out. 2024.

**MINISTÉRIO DA SAÚDE.** Doenças raras. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/doencas-raras>. Acesso em: 07 set. 2024.

**MINISTÉRIO DA SAÚDE.** PORTARIA Nº 199, DE 30 DE JANEIRO DE 2014. BRASÍLIA, 2014. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199\\_30\\_01\\_2014.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html). Acesso em: 13 set. 2024.

**MINISTÉRIO DA SAÚDE.** Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Sobrecarga de Ferro. Brasília, 2018. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2018/pcdt\\_sobrecarga\\_ferro.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2018/pcdt_sobrecarga_ferro.pdf). Acesso em: 27 set. 2024.

MOHAMED, S. et al. Recurrent sideroblastic anemia during pregnancy. **Clinical Case Reports**, v. 11, n. 1, p. e6814, 11 jan. 2023.

MOON, S. Y. et al. A Novel Hemizygous I418S Mutation in the ALAS2 Gene in a Young Korean Man with X-Linked Sideroblastic Anemia. **Annals of Laboratory Medicine**, v. 34, n. 2, p. 159–162, mar. 2014.

MORIMOTO, Y. et al. Azacitidine is a potential therapeutic drug for pyridoxine-refractory female X-linked sideroblastic anemia. **Blood Advances**, v. 6, n. 4, p. 1100–1114, 11 fev. 2022.

MOUSTARA, F.; DALEY, S. F. Dietary Iron. Em: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.

MUKHI, N.; SOTO, L. R.; VUPPALA, A. Transient Sideroblastic Anemia Post-COVID-19 Infection. **Cureus**, v. 14, n. 10, p. e30275, out. 2022.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 7. ed. [s.l.] Artmed, 2019.

- NZELU, D. et al. X-linked sideroblastic anaemia in a female fetus: a case report and a literature review. **BMC Medical Genomics**, v. 14, p. 296, 20 dez. 2021.
- OGUN, A. S.; JOY, N. V.; VALENTINE, M. Biochemistry, Heme Synthesis. Em: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
- OISETH, S.; JONES, L.; MAZA, E. **Metabolismo do Grupo Heme | Concise Medical Knowledge**. Disponível em: <<https://www.lecturio.com/pt/concepts/metabolismo-do-grupo-heme/>>. Acesso em: 10 ago. 2024.
- OLIVEIRA, L. N. DE. **Metabolismo do Ferro**. Disponível em: <<https://lucasnicolau.com/?v=publicacoes&id=6>>. Acesso em: 24 ago. 2024.
- ONO, K. et al. Congenital sideroblastic anemia model due to ALAS2 mutation is susceptible to ferroptosis. **Scientific Reports**, v. 12, p. 9024, 30 maio 2022.
- PATNAIK, M. M.; TEFFERI, A. Refractory Anemia with Ring Sideroblasts (RARS) and RARS with Thrombocytosis (RARS-T) – “2017 Update on Diagnosis, Risk-stratification, and Management”. **American journal of hematology**, v. 92, n. 3, p. 297–310, mar. 2017.
- PATNAIK, M. M.; TEFFERI, A. Refractory Anemia with Ring Sideroblasts (RARS) and RARS with Thrombocytosis (RARS-T) – “2019 Update on Diagnosis, Risk-stratification, and Management”. **American journal of hematology**, v. 94, n. 4, p. 475–488, abr. 2019.
- REIS, S. DOS S.; SILVA, M. V. C. M.; ARAÚJO, J. F. DE. Os impactos dos erros transfusionais e riscos causados em pacientes. **Brazilian Journal of Development**, v. 9, n. 6, p. 19338–19351, 6 jun. 2023.
- RODRIGUES, Adriana Dalpicolli et al. **Hematologia Básica**. Porto Alegre, 2018.
- RODRIGUEZ-SEVILLA, J. J.; CALVO, X.; ARENILLAS, L. Causes and Pathophysiology of Acquired Sideroblastic Anemia. **Genes**, v. 13, n. 9, p. 1562, 30 ago. 2022.
- ROSE, C. et al. Lethal ALAS2 mutation in males X-linked sideroblastic anaemia. **British Journal of Haematology**, v. 178, n. 4, p. 648–651, ago. 2017.
- RUPRECHT, J. J.; KUNJI, E. R. S. The SLC25 Mitochondrial Carrier Family: Structure and Mechanism. **Trends in Biochemical Sciences**, v. 45, n. 3, p. 244–258, mar. 2020.
- Scientific Image and Illustration Software | BioRender**. Disponível em: <https://www.biorender.com/>. Acesso em: 22 ago. 2024.
- SEVERANCE, S.; HAMZA, I. Trafficking of heme and porphyrins in metazoa. **Chemical Reviews**, v. 109, n. 10, p. 4596–4616, out. 2009.
- SHAMSIAN, B. S. et al. Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplant in Iranian Patients With Congenital Sideroblastic Anemia: A Single-Center Experience.

**Experimental and Clinical Transplantation: Official Journal of the Middle East Society for Organ Transplantation**, v. 21, n. 1, p. 70–75, jan. 2023.

SNUSTAD, P., SIMMONS, M. J. **Fundamentos de Genética**. 7.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2017.

SOLIMAN, D. S. et al. Acquired Sideroblastic Anemia: An Exploratory Comparative Statistical Analysis Between Clonal and Non-clonal Cases. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, p. e2022067, 2022.

**UNIPROT**. Q96DW6 – SLC25A38. Disponível em: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/Q96DW6/entry>. Acesso em: 05 set. 2024.

**UNIPROT**. O75027 – ABCB7. Disponível em: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/O75027/entry>. Acesso em: 08 set. 2024.

VINCHI, F.; PLATZBECKER, U. Luspatercept: A peaceful revolution in the standard of care for myelodysplastic neoplasms. **HemaSphere**, v. 8, n. 3, p. e41, mar. 2024.

WILKINSON, N.; PANTOPOULOS, K. The IRP/IRE system in vivo: insights from mouse models. **Frontiers in Pharmacology**, v. 5, p. 176, 28 jul. 2014.

WISEMAN, D. H. et al. A novel syndrome of congenital sideroblastic anemia, B-cell immunodeficiency, periodic fevers, and developmental delay (SIFD). **Blood**, v. 122, n. 1, p. 112–123, 4 jul. 2013.

WOODS, J.; CEDERBAUM, S. Myopathy, lactic acidosis and sideroblastic anemia 1 (MLASA1): A 25-year follow-up. **Molecular Genetics and Metabolism Reports**, v. 21, p. 100517, dez. 2019.

XIONG, S. et al. The First Case Report of X-Linked Sideroblastic Anemia With Ataxia of Chinese Origin and Literature Review. **Frontiers in Pediatrics**, v. 9, p. 692459, 20 jul. 2021.