

ANEMIA REFRACTARIA SIDEROBLASTICA IDIOPATICA (IRSA)

(SEGUNDA DE DOS PARTES)

Jessie Orlich*, German F. Sáenz**

Key Word Index: Review of literature, idiopathic refractory sideroblastic anemia, preleukemia, clinical presentation, treatment.

Resumen

Pareciera que la anemia refractaria sideroblástica idiopática (IRSA) es un cambio maligno, no invasivo y con frecuencia preleucémico. Algunos pacientes desarrollan otros tipos de neoplasias y desórdenes hematológicos. Se revisa la literatura reciente más importante al respecto, y algunos conceptos sobre la posible mutación de la célula germinativa común, que origina estos cambios.

Se detallan las manifestaciones clínicas sobresalientes que presentan los pacientes con IRSA, haciendo hincapié en la cronicidad y posible malignidad de la enfermedad.

Se menciona lo sombrío del pronóstico y lo difícil del manejo de los enfermos (Rev. Cost. Cienc. Méd. 1982;3(2):149-164).

Introducción

En la primera parte de esta revisión (70), se definió a la IRSA como una anemia de evolución crónica y de difícil estudio y caracterización. En términos generales, se observa una doble población en las tres líneas medulares, pero fundamentalmente en la serie eritroide, que se muestra hipocrómica o megaloblastoide, sin reticulocitosis, a pesar de la hiperplasia eritroide medular, con hipersideremia y sideroblastos anormales.

La o las causas del trastorno no se han dilucidado, pero está a nivel de la célula tronco primitiva. La primera serie medular afectada es la eritroide; con el avance de la enfermedad aparecen signos disleucopoyéticos y a nivel de función plaquetaria.

Se describió también la teoría de Dameschek, quien coloca a la IRSA como la fase inicial de un desorden mieloproliferativo altamente maligno, que se conoce como síndrome de DiGluglielmo (23).

Relación de IRSA con enfermedades malignas

Esta asociación se ve sustentada por muchos de los estudios que se están llevando a cabo, para aclarar el concepto de preleucemia. Se establece definitivamente que IRSA es un cambio maligno e irreversible (23). Hay numerosos grupos de reportes de asociación clara

* Laboratorio Clínico, Hospital Nacional Psiquiátrico Manuel Antonio Chapuí, Caja Costarricense de Seguro Social.

** Cátedra de Hematología, Facultad de Microbiología. CIHATA, Universidad de Costa Rica, Hospital San Juan de Dios.

de IRSA con procesos malignos. Rozman y colaboradores, en un estudio de doce pacientes con IRSA, señalan que el 50 por ciento desarrolla enfermedades neoplásicas, incluyendo dos casos de leucemia granulocítica aguda (89). Por otra parte, la presencia de anemia refractaria es un hecho prácticamente constante en preleucemia (58,75).

En algunos pacientes con neoplasias, se han demostrado cambios en el metabolismo del hierro, que pueden estar relacionados con los vistos en estas sideroblastosis (83). La anemia sideroblástica como preleucemia es infrecuente, pero se observa más a menudo cambios sideroblásticos sin anemia. Este tipo de preleucemia puede durar aproximadamente un año, se presenta con más cambios megaloblásticos que hipocrómicos, y frecuentemente origina leucemia mielomonocítica (58). En estudios profundos sobre el metabolismo del hierro en leucemia granulocítica crónica, se ven signos de siderosis secundaria en las fases agudas de la enfermedad, tanto en la transformación blástica como en la transformación a eritromielosis (8).

La asociación de IRSA con leucemia es aún más definida, y se ha discutido ampliamente respecto a la importancia de considerar estos pacientes, como potencialmente portadores de leucemia granulocítica aguda, en cualesquiera de sus variedades (5, 7, 10, 15, 19, 21, 25, 31, 36, 39, 50, 55, 59, 61, 66, 76, 82, 83, 84, 85, 88, 89, 90, 92, 94, 97, 100, 103, 111, 114). Un gran número de estos casos, son series de pacientes que presentan la transformación a leucemia aguda en un tiempo variable, pero que tiende a ser prolongado. Hernández y colaboradores (39) presentan una serie de trece casos, de los cuales seis desarrollan leucemia aguda en un período variable de dos meses a dos años. Todos los pacientes se clasificaron como "anemia sideroblástica con mieloblastosis parcial", por lo que pueden representar pacientes con inicios de la transformación maligna.

Numerosos reportes de pacientes con IRSA, de alguna manera se relacionan con otras enfermedades hematológicas, diferentes a la leucemia granulocítica aguda. Se ha visto IRSA en anemia hipoplástica congénita (12), leucemia linfocítica crónica (29, 72), policitemia vera (65), escleroderma y leucemia aguda (105), lupus eritematoso diseminado (6), linfoma (66, 106), metaplasia mieloide agnógena (38, 66), anemia aplásica (16), HPN (63), anemia aplásica y HPN (102), mieloma múltiple (50, 55, 61, 106) y metaplasia mieloide (112).

Se ha planteado la posibilidad de que exista una anemia "prelinfoplasmaproliferativa" (106), y que la leucemia aguda sea parte de la historia natural del mieloma, que no se manifiesta dada la cronicidad de la enfermedad (50, 98). Las drogas como melfalán pueden ocasionar un estado preleucémico acelerado, por lo que IRSA puede representar un estado "preleucémico" en pacientes con mieloma múltiple (55, 61).

Probablemente, el punto más confuso en esta discusión de IRSA como preleucemia, reside nuevamente en el hecho de la diversidad de nombres para la entidad (70). Un buen número de autores, señalan la diferencia entre IRSA y anemia refractaria con mieloblastosis parcial (ARcMP), como un hecho definitivo. Es muy probable que la leucemia de tipo mielomonocítico sigue con gran frecuencia a los estados preleucémicos (58), por lo que IRSA suele considerarse como un primer estadio preleucémico, que será seguido por el cuadro de ARcMP. Las diferencias pueden depender del tipo evolutivo, características que se manifiestan según el estadio de la enfermedad. Incluso, hay reportes de casos en los que ambas enfermedades, (IRSA y leucemia mielomonocítica), se presentan simultáneamente, sin ser ninguna secundaria a la otra (115). Y casos que se han llamado leucemia eritromonocitaria (17). Las diferencias que se han citado para distinguir IRSA de ARcMP, se basan en que, en IRSA sólo los eritrocitos basófilos presentan la morfología de

sideroblastos en anillo, mientras que en ARcMP son los proeritroblastos, y la tinción de PAS es irregularmente positiva (86). Parece que en ARcMP hay mayores alteraciones en la serie granulocítica que en IRSA (75). Estos datos no parecen descartar que se trate de un mismo proceso con diferentes estadios evolutivos (111, 114), y que los mecanismos fisiopatológicos incluyan inhibición de la maduración y leucemización en ambas. Zittoun (115) señala que el pronóstico de IRSA y ARcMP es diferente, pues la primera entidad es relativamente benigna, mientras que la segunda implica insuficiencia mieloide, monocitosis y transformación frecuente a leucemia aguda.

Pareciera más razonable, en vista de lo expuesto, que IRSA se encuentra en el extremo benigno de un espectro de enfermedades progresivamente neoplásicas, que involucran las series monocítica y eritroide en forma simultánea. El episodio maligno terminal, presenta proliferación aguda monoblástica y eritroblástica. Esto está de acuerdo con lo expuesto por Dameschek (5, 17).

Pareciera que la determinación de muramidasa sérica, puede utilizarse en pacientes con IRSA para predecir su transformación blástica, ya que se ha notado normal o baja en IRSA sin mieloblastosis medular, y elevada en ARcMP (107). Otro estudio semejante, aunque nota la elevación en ARcMP, no confía en este cambio para predecir la leucemización (76). Deben esperarse estudios más amplios antes de poder dilucidar este aspecto del problema

Hay bastante evidencia para suponer que el trastorno en IRSA, radica en una mutación de la célula tronco común o germinativa medular ("stem cell"). En los últimos dos lustros se ha podido comprender, con bastante amplitud, lo referente a la existencia y función de la célula germinativa pluripotente de la hematopoyesis (célula tronco común, célula primordio, "pluripotent stem cell") (2, 52, 78, 79, 80), así como lo relativo a su progenie inmediata de células madres germinativas comprometidas. Los conocimientos actuales indican que la célula germinativa hematopoyética más primitiva, da lugar a la producción de linfocitos (T y B), o a una célula germinativa pluripotente, capaz tanto de autorreplicación, como de diferenciación en células progenitoras de las series eritrocítica, granulocítica-monocítica o megacariocítica.

La producción de estas células es influenciada por factores microambientales (nicho ecológico), factores derivados de linfocitos y agentes humorales específicos, la acción de los cuales puede ser incrementada por varias sustancias hormonales (52). En la Figura 1 se demuestra cómo las células sanguíneas maduras, pueden ser producidas a partir de una célula panhemopoyética, a través de una serie de diferenciaciones.

Las alteraciones morfológicas, cinéticas y fisiológicas que caracterizan IRSA, se originan de este trastorno, dando las interrelaciones entre varias enfermedades señaladas en la Figura 2.

Se ha reportado el caso de dos pacientes, hermanos entre sí y de sexos opuestos, ambos con IRSA, y que evolucionaron en el transcurso de treinta y cinco años a leucemia aguda (10). Por otra parte, se han visto anomalías cromosómicas en muchos pacientes. En IRSA se citan casos de hipoploidía, especialmente, trisomía del grupo C (1,37,47, 56, 74, 92), y aneuploidía (24), siendo muy semejantes estos reportes con lo observado en preleucemia. La pérdida de un cromosoma del mismo grupo ha sido considerado preleucémico (43), y el hecho de que estas mutaciones no se limitan a la serie eritroide, indican que puede tratarse de un defecto a nivel de la célula madre común (41, 47, 92). La existencia bien comprobada de una doble población en cada una de las series medulares, sugiere también una mutación genética adquirida, en la cual se observa el dominio progresivo del clan mutante sobre las líneas celulares normales (26, 54).

FIGURA I
SISTEMA HEMATOPOYETICO BASADO EN LOS CONOCIMIENTOS
ACTUALES OBTENIDOS A TRAVES DE LA EXPERIMENTACION IN-VITRO

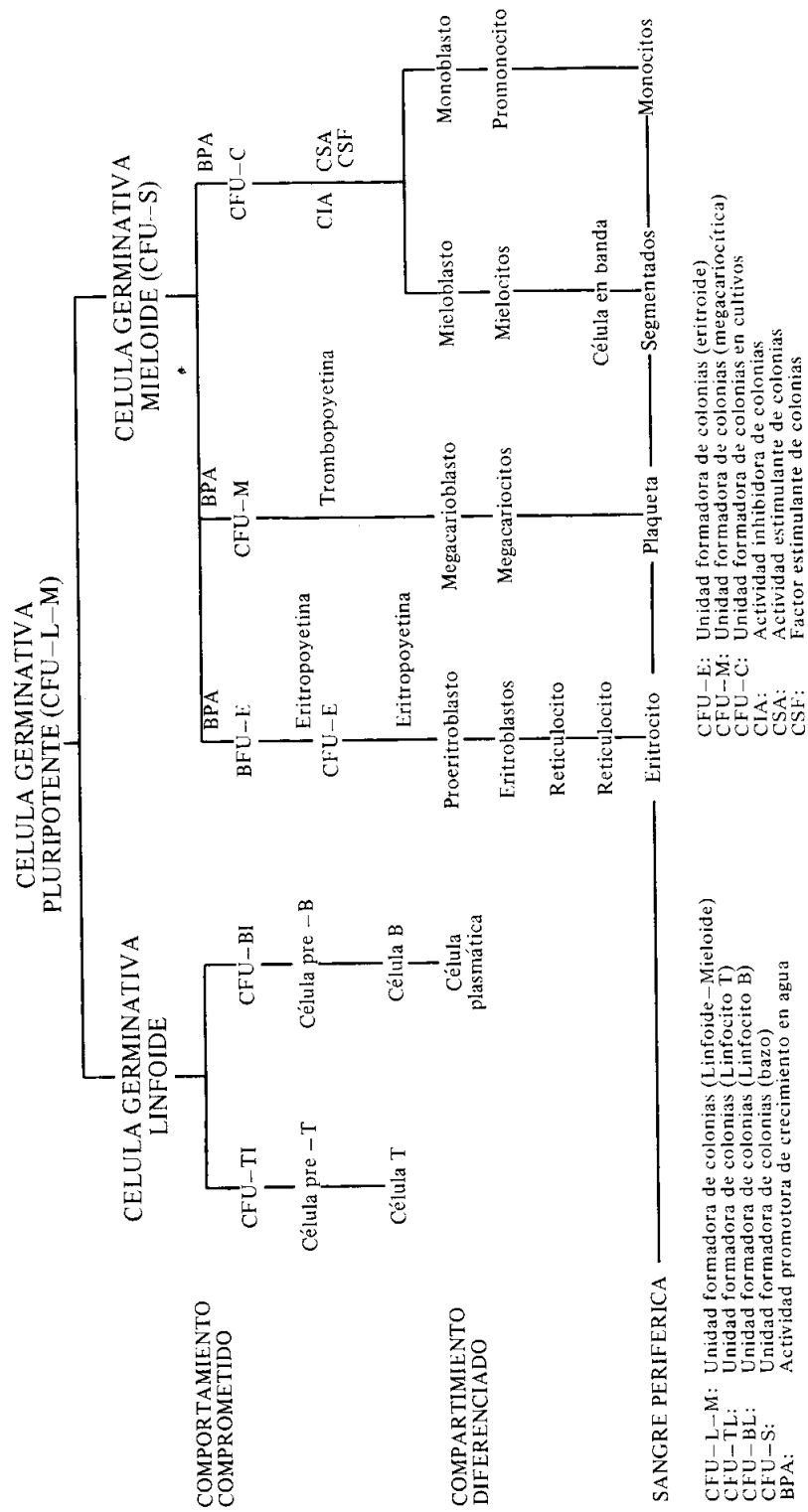
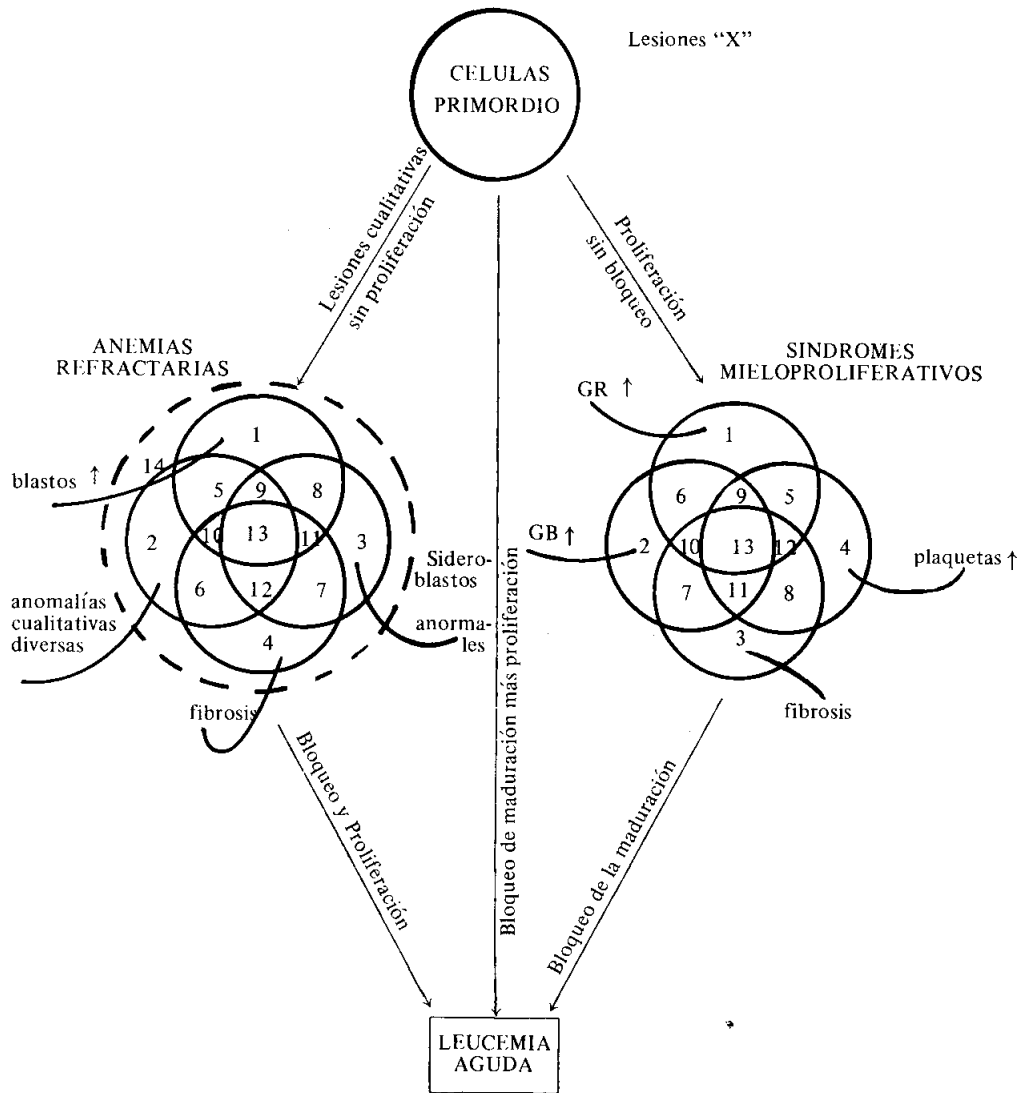


FIGURA 2
EL CUADRO COMPLEJO DE LAS ENFERMEDADES
DE LA CELULA PRIMORDIO



- | | |
|--|---|
| 1. Insuficiencia medular más blastos elevados | 1. Policitemia vera |
| 2. Anemia refractaria con HbF (por ejemplo) | 2. L. Gr. Cr. (Leucemia granulocítica crónica) |
| 3. Anemia refractaria sideroblástica idiopática (IRSA) | 3. Fibrosis 1 ^a |
| 4. Fibrosis | 4. Trombocitemia 1 ^a |
| 10. Anemia refractaria con fibrosis medular y blastos elevados | 5. P. vera más trombocitemia |
| 14. Anemia refractaria pura, etc. | 6. L. Gr. Cr. más P. vera |
| | 9. Sínd. mieloprolif. global sin fibrosis, etc. |

* Tomado de: Bernard, J. & Levy, J. P. Manual de Hematología, 2a Ed., Toray-Masson, S.A. 1979; pag. 149.

Es definitivo que en IRSA se encuentran profundamente afectadas las series eritroide, mielóide y megacariocítica. Las alteraciones químicas y cinéticas son semejantes a las observadas en HPN, leucemia aguda, eritroleucemia y otros síndromes mieloproliferativos, mielodisplásicos primarios, y aplásicos (18, 32, 38, 97, 112). Los estudios citofotométricos y autorradiográficos, han demostrado en IRSA una disminuida proliferación eritroblástica, que tiende a detenerse a nivel de policromatófilo temprano o E4, en fase G₁, comparable a lo encontrado en eritroleucemia (69). La eritropoyesis ineficaz, con detención a nivel de G₁, G₂ ó S, y acumulación de células en esos estadios, está bien comprobada (42, 77, 91). En leucemia granulocítica aguda, y leucemia oligoblástica o pancitoblástica ("smoldering leukemia"), se presenta un trastorno dinámico semejante a IRSA, con un tiempo de generación y un tiempo de mitosis alargados, y con disminución de eritroblastos que incorporan timidina (30, 71). Estudios en cultivos de tejidos revelan que en IRSA hay un patrón de maduración normal, mientras que está disminuido en preleucemia, leucemia aguda y DiGuglielmo (35).

Se ha indicado que los cambios de diferenciación se mantienen normales hasta el desarrollo de leucemia aguda, aunque los cambios metabólicos, como sideroblastosis y prolongación de los tiempos de generación, preceden a la leucemia aguda por muchos años (83). Nuevamente se ve que una evidencia que pretende diferenciar a IRSA de los estados preleucémicos, no necesariamente logra su exclusión.

Es importante destacar las semejanzas que presenta IRSA, en este sentido, con las descritas para los estados preleucémicos (11). El trastorno mielopático y heterogéneo en IRSA, permite que sea frecuente encontrar anemia sin reticulocitosis, trombocitopenia o trombocitosis, neutropenia o neutrofilia. Los neutrófilos a menudo presentan desviación a la izquierda, gigantismo, puentes metafásicos, degranulación parcial o total, vacuolización, apariencia pseudo-Pelger Hüet, y granulaciones semejantes a cuerpos de Auer (11, 15, 17, 21, 26, 27, 48, 83, 90, 92). La fosfatasa alcalina leucocitaria frecuentemente está disminuida (11, 15, 21, 26), y otros defectos enzimáticos incluyen disminución de mieloperoxidasa (15), disfunciones varias, y defectos de degranulación y actividad bactericida (62, 90). Esto puede explicar la susceptibilidad a infecciones en los pacientes preleucémicos y en IRSA. Las plaquetas en sangre periférica pueden presentarse bizarras o gigantes, con agresión plaquetaria disminuida (26, 27, 75, 90, 104). Los megacariocitos pueden estar aumentados en la médula ósea (11, 19, 27), muchos pequeños, binucleados, con granulación y vacuolización anormal (19). Se puede ver un asincronismo en la formación de granulación y membrana (19). Se ha reportado megacariocitos circulantes anormales, muy pequeños, que pueden confundirse con linfocitos atípicos (14). A menudo hay monocitosis (17, 21, 48, 90), los monocitos presentan cromatina agrumada y núcleos muy redondeados (17, 90), con vacuolas intranucleares y citoplasmáticas (48). La hipersideremia es un hecho algo frecuente, y los sideroblastos se presentan en diferentes proporciones (11, 21, 26, 75, 83, 92, 104). Se ha estudiado la actividad específica de la glicina, para observar la proporción de heme a globina en los eritroblastos de diferentes enfermedades. Una relación disminuida (menor de 1), puede indicar preleucemia y se observa a menudo en IRSA (51).

Se ha visto en los eritroblastos de preleucemia e IRSA, una capacidad aumentada para sintetizar piridoxal-fosfato, que se encuentra disminuida en alcoholismo y en pacientes con drogas antituberculosas (49).

Parece que no queda duda en cuanto a la importancia de IRSA como muestra temprana de un proceso maligno, aunque su evolución sea tan lenta que no se manifieste en el

transcurso de la vida del paciente. Como estado preleucémico es sumamente importante, puesto que aproximadamente el 50 por ciento de los pacientes, pueden desarrollar leucemia aguda o complicaciones hematológicas graves (54).

Caracterización clínica

Ya describimos los hallazgos principales en la sangre periférica y la médula ósea de los pacientes con IRSA (70). Pero, ¿qué manifestaciones clínicas presentan, cuál es su manejo y pronóstico, qué tratamiento debe prescribirse?

Como todo lo que rodea esta enfermedad, estas preguntas no pueden responderse clara y contundentemente. Parece definitivo que IRSA es una enfermedad que se presenta en la edad adulta, sobre todo en la vejez (7, 22, 33, 39, 60, 62, 88, 94), aunque hay algunos casos en personas jóvenes (33, 39, 40, 108). En un análisis de catorce casos (22), todos eran mayores de cuarenta y tres años, y once mayores de sesenta años. Los hombres parecen ser más afectados que las mujeres (9, 33, 39, 75, 88, 108), aunque en una serie de setenta casos, el 60 por ciento eran mujeres (60), otro autor reporta dos mujeres enfermas (95). En un estudio de veintitrés pacientes (108) sólo se presentaron dos casos en negros, por lo que la raza blanca parece ser más afectada. Este dato debe interpretarse en cautela, como todos los estudios poblacionales, ya que no sólo es una serie relativamente pequeña para ese fin, sino que tampoco descarta que se trate de una población que de por sí tenga una proporción mayor de blancos. Debe esperarse la publicación de una casuística en población exclusivamente negra, antes de afirmar que hay algún tipo de resistencia racial. Es interesante anotar que uno de los pocos casos en gente joven, corresponde a un muchacho negro de veinte años (108).

En realidad se trata de una enfermedad poco frecuente. Un grupo hematológico estudió dieciséis casos en cuatro años, en un total de veintitrés anemias refractarias (75). Otros científicos reportan veintitrés casos en dieciséis años (9, 108). Un análisis retrospectivo, a propósito de un estudio global en España, proporcionó los datos de doscientos sesenta y un casos en mil cuarenta meses, en quince diferentes grupos hematológicos, lo que corresponde a un promedio de dieciocho casos por grupo por 5,3 años (88). Dentro de las anemias refractarias en general, los pacientes con IRSA constituyen un grupo importante; dieciséis IRSA en veintitrés casos (75), cinco en diecisiete (64), once en veintitrés (33), treinta y cinco en setenta (60), seis en veinte (38), tres en seis (71).

No queda duda de que la evolución es profundamente crónica en la gran mayoría de los reportes. Algunos autores señalan que la sobrevivida de los pacientes, en las series estudiadas, varían de dos meses a dos años (39), y de tres meses a once años (75). El estudio comprensivo español, que fue mencionado anteriormente (88), señala como tiempo medio de sobrevivencia 22,1 meses, con un 63,5 por ciento de los pacientes que aún viven al momento del estudio. Se han reportado sobrevividas de diez y hasta más de veinticinco años (3, 28).

El pronóstico, por otra parte, es sombrío. El paso a leucemia aguda, especialmente mielomonocítica, es relativamente frecuente (39, 88, 89, 92). También se reporta que aproximadamente el 50 por ciento de los pacientes, pueden presentar otras neoplasias (89). El manejo del paciente, ampliamente expuesto por Sullivan (101), incluye los intentos terapéuticos con los hematínicos usuales, sin que se reporte mejoría importante en la mayoría de los casos (60, 73, 88, 89).

Con frecuencia, el único tratamiento que se indica es aquel de mantenimiento, suplementado con antibióticos cuando se presentan las crisis infecciosas. A veces la piridoxina, en su forma de piridoxal-fosfato, puede suscitar ligeras mejorías (34, 41, 73, 89).

El paciente debe ser transfundido si fuera necesario (34), aunque la hemocromatosis resulta como complicación casi obligada en la evolución de la enfermedad (13, 66, 89). El hierro terapéutico, que en algunos casos se prescribe al confundirse IRSA con la anemia hipocrómica ferropriva, no guarda relación con la cantidad o distribución del hierro mitocondrial (73), y la hemocromatosis puede, raramente, deberse a elevada absorción intestinal (13). Algunos pacientes experimentan mejorías importantes con desferrioxamina, quelando el exceso de hierro (13, 45, 73).

Se ha descrito una bomba portátil de infusión subcutánea de desferrioxamina, que aparentemente da excelentes resultados, ya que produce una mayor excreción de hierro que mediante inyección intramuscular (45).

La esplenectomía puede ayudar a veces (108), aunque en general está contraindicada, ya que el riesgo de flebitis o tromboembolismo es mayor en los pacientes con IRSA, que en otros pacientes con enfermedades hematológicas, por la frecuencia de las anomalías plaquetarias (4). A pesar de la elevada probabilidad de desarrollar leucemia aguda, no debe darse tratamiento antileucémico, ya que no necesariamente la enfermedad debe seguir un curso maligno (62, 92). Se han reportado remisiones completas con extracto puro de hígado, en cinco de trece casos, especulándose si se suplirá así un factor eritropoyético deficiente (60).

Dado que no se presenta una respuesta uniforme a los diferentes abordajes terapéuticos, es necesario esperar estudios bioquímicos profundos, que subclasifiquen IRSA en una serie de deficiencias o anomalías de tipo bioquímico, antes de explicar estos resultados. Otros medicamentos que han tenido algún éxito en casos aislados, son la vitamina C (60), 68), la prednisolona en dosis bajas (44), y la azatioprina (113). En este último caso, se postula la existencia de autoanticuerpos antimitocondriales a nivel de la célula madre (113). El grupo español, en general, ha hecho intentos con todo lo mencionado anteriormente, además de radioterapia, sin ningún resultado positivo (88). Parece que la combinación de desferrioxamina y vitamina C tiene resultados eficientes, pero con el inconveniente de que puede causar más muertes por disfunción cardíaca (68).

En los casos en que la piridoxina surte algún efecto, si se le suma un tratamiento de flebotomía agresiva, se presentan disminuciones muy importantes de la anemia (40,41). Persisten las anomalías morfológicas, aunque puede normalizarse el hematocrito, la hemoglobina, el recuento de glóbulos rojos y de plaquetas, y los estudios ferroquinéticos (40). El hecho de que continúa la síntesis deficiente del heme, sugiere que el hierro en exceso no es responsable por sí mismo del problema (110).

Pareciera que el único tratamiento efectivo en estos momentos es el trasplante de médula ósea, aunque el efecto es duradero únicamente en hermanos HLA idénticos (99). Se ha sugerido que, debido a que hay una maduración atrasada, el tratamiento a ese nivel puede evitar transformación a leucemia aguda (35).

Se mencionó anteriormente que los pacientes con trombocitosis, presentan una frecuencia menor de leucemización (100). Cuando se comprueba una maduración defectuosa, sin embargo, se puede esperar que definitivamente se trate de una condición preleucémica (35), lo mismo que cuando la relación del heme a la g10bina es menor que 1,0 (51). No está bien claro si la hipodiploidía cromosómica predispone a, o más bien protege contra la leucemización (46). El estudio de los antígenos eritrocitarios de membrana, puede constituir un elemento de valor pronóstico (64). A pesar de reportes que señalan que

la elevación de muramidasa sérica, puede indicar la transformación blástica (107), no todos están de acuerdo (76). Nuevamente puede tratarse de diferentes enfermedades, que han sido agrupadas bajo una terminología común.

Conclusión

Se desprende de esta revisión, en dos partes, que IRSA constituye un problema confuso; para dilucidarlo se requieren estudios más profundos y exhaustivos. El paciente con anemia, refractaria a los hematínicos corrientes, de evolución crónica, hipocrómica o con tendencia megalocitoide, sin reticulocitosis, con leuconutropenia y monocitosis, con hipersideremia, hiperplasia eritroide, siderablastos en anillo y eritropoyesis ineficaz, demostrada mediante la utilización de radioisótopos, presenta una anemia refractaria sideroblástica. Al no comprobarse una etiología definida, se establece el diagnóstico de anemia refractaria sideroblástica idiopática, conocida como IRSA, la cual debería interpretarse como una mielopatía global, por enfermedad de la célula primordio o tronco común de la mielopoyesis. Si presenta además disfunción plaquetaria y disgranulocitopoyesis, con infecciones frecuentes y un aumento de mieloblastos en la médula ósea, su pronóstico empeora, y la posibilidad de que desarrolle una leucemia granulocítica, especialmente mielomonocítica aguda, aumenta. La comprobación de anomalías cromosómicas establece la mutación definitiva, que corresponde a la célula primordio anormal. La hemocromatosis sigue a la hemosiderosis precoz, siendo una complicación casi obligada de la enfermedad.

Aparentemente, los factores etiológicos no pueden definirse, pero pareciera que el error metabólico puede trazarse al compartimiento primitivo no orientado, que afecta primero la serie eritrocítica y luego se encuentra en las demás series, cuando empieza a manifestarse la hipoplasia medular (109). Se trata definitivamente de una anemia de tipo diseritropoyético, puesto que llena todos los requisitos señalados para este tipo de enfermedad (57,93).

IRSA es el tipo más común de las enfermedades de la médula ósea que se presentan como anemia refractaria, exceptuando las anemias secundarias a leucemia o aplasia total. Es una enfermedad poco común pero no rara, y debido a su curso insidioso y poco específico, puede confundirse con otras patologías. Puede incluso presentarse con una deficiencia de hierro subyacente, enmascarando totalmente el cuadro (54). La doble población no siempre es evidente, aunque suele verse con claridad. Incluso, se han descrito raros casos de anemias sideroblásticas, que se presentan como artritis monoarticular (53), como melanogenuria y protoporfirinas elevadas (87, 96), y escleroderma (105).

El metabolismo defectuoso del hierro es evidente, aunque no así el por qué de la anomalía. Pudiera postularse tanto una disponibilidad reducida del hierro, limitado a nivel mitocondrial, o una biosíntesis anormal de porfirinas y heme y/o globina. Se ha presentado la evidencia al respecto, que es poco concluyente. Por el momento, el tratamiento no se dirige a solucionar el problema básico, que de hecho no se conoce, sino más bien a quitar posibles agentes tóxicos, tratar otras enfermedades asociadas, administrar los hematínicos usuales, incluyendo piridoxina, transfusiones, y acaso pueda intentarse alguna respuesta con andrógenos.

Probablemente, los casos de IRSA sean mucho más frecuentes de lo que se supone. La cronicidad y relativa benignidad de esta anemia, permite que el paciente se desenvuelva perfectamente en su medio durante muchos años, por lo que queda expuesto

a todas las causas más frecuentes de mortalidad. La susceptibilidad aumentada a las infecciones, puede ocasionar procesos que incluso lleven a la muerte, pero si el paciente no es estudiado hematológicamente a fondo, no se descubrirá la IRSA, a menos de que sea muy manifiesta. Por otra parte, el hallazgo de sideroblastos anulares en otros tipos de patologías, hematológicas o no, puede desviar un diagnóstico. Un ejemplo claro es el del alcohólico, o el de un paciente expuesto a drogas y que presenta una sideroblastosis. Esta puede tener muchos años de evolución, y puede constituir una IRSA característica; pero al no haberse investigado anteriormente, puede clasificarse como secundaria al alcoholismo o la droga sospechosa, sin que necesariamente sea así.

En la primera parte de esta revisión (70), se mencionó que se pretendía uniformar, de alguna manera, los hallazgos y enfoques de muchas personas que estudian IRSA con interés y seriedad. Esto no significa que el problema haya podido aclararse. IRSA sigue siendo una enfermedad enigmática, misteriosa, polémica.

ABSTRACT

It seems that idiopathic refractory sideroblastic anemia is a neoplastic change, a noninvasive tumor that is frequently preleukemic and related other malignancies.

The present revision on this theme, includes some discussion on the possible mutation of the stem cell, that may give rise to the changes seen in IRSA.

We also discuss the clinical manifestations of the illness, emphasizing its chronicity and neoplastic associations. The prognosis is somber, and very little can be done for the patient.

Bibliografía

1. Abrahamson J. R., Edgington T. E. Sideroblastic anemia associated with cytogenetic aberrations of bone marrow cells. *Am. J. Clin. Pathol.* 1972; 57(3):348-351.
2. Abramson S., Miller R. G., Phillips, R. A. The identification in adult bone marrow of pluripotent and restrict stem cells of the myeloid and lymphoid system. *J. Exp. Med.* 1977; 145: 1567 -1579.
3. Aguire M., Urban A., Torres J. A., Sicilia J. J., Outerño J. Anemia sideroblástica adquirida. *Rev. Clin. Esp.* 1970; 118(1):81-84.
4. Aleali S. H., Castro O., Spencer R. P., Finch S. C. Sideroblastic anemia with splenic abscess, and fatal thromboemboli after splenectomy. *Ann. Intern. Med.* 1975; 83(5):661-663.
5. Bakalos D., Pararas M., Pathouli C., Tsirikas T. Pathogenetic mechanism of the changing cell picture in myeloproliferative syndromes. *Munch. Med. Wschr.* 1974; 116(8):369-372. (abstract).
6. Ballas S. K. Sideroblastic refractory anemia in a patient with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med. Sci.* 1973; 265:225-231.
7. Bauters F., Caulier M. T., Delmas Y., Goudemand M. Primary acquired refractory anemia. A study of the clinical and haematological features and of the course. *Lille. Med.* 1973; 18(8):858-867. (abstract).
8. Berliner G. B., Basova T. B., Mendeleev I. M. Secondary sideroachrestic anemia in chronic myeloid leukosis (ruso). *Probl. Gematol. Perel. Krov.* 1969; 14(12):35-38. (abstract).
9. Bessis M., Breton-Gorius J. Ferritin and ferrogenous micelles in normal erythroblasts and hypochromic hipersideremic anemias. *Blood* 1959; 14:423-432.

10. Bichel J. Acute leukemia and achrestic anemia in a brother and sister. *Acta Med. Scand.* 1940; 104:578, con seguimiento en *Acta Med. Scand.* 1975; 197:135.
11. Bohinjec J. Acquired sideropathic sideroblastic anemia. Report of four cases. *Zdrav. Vestn.* 1973; 42(7-8):341-344.
12. Boxer L. A., Hussay L., Clarke T. L. Sideroblastic anemia following congenital erythroid hypoplasia. *J. Pediatr.* 1971; 79(4):881-883.
13. Brain M. C., Herdan H. Tissue iron stores in sideroblastic anemia. *Brit. J. Haemat.* 1965; 11:107-113.
14. Breton-Gorius J. B., Dreyfus B., Sultan C. Identification of circulating micromegakariocytes in a case of refractory anemia: An electron microscope cytochemical study. *Bood* 1972; 40(4): 453-463.
15. Breton-Gorius J. B., Houssay D., Dreyfus B. Partial myeloperoxidase deficiency in a case of preleukemia. I- Studies of fine structure and peroxidase synthesis of promyelocytes. *Brit. J. Haemat.* 1975; 30:273-278.
16. Brittin G. M., Stohlman F. Jr., Tanaka Y. A primary sideroblastic anemia terminating in bone marrow aplasia. *Am. J. Clin. Path.* 1968; 50:467-477.
17. Broun G. O. Chronic erythro-monocytic leukemia. *Am. J. Med.* 1969; 47:785-796.
18. Buchi G. The anemia of leukemias and preleukemic states. *Haematologica* 1974; 59(3)352-372. (abstract).
19. Caen J., Popesco E., Jeanneau C., Sultan Y. Acquired hemorrhagic diathesis in sideroblastic anemia (megakariocytopeny and thrombocytopeny). *Acta Med. Scand.* (suppl). 1971; 525: 283-286.
20. Caen J., Sultan Y., Dreyfus B. Etude des fonctions plaquetaires dans 7 cases d'anemie refractaire. *Nouv. Rev. Fr. Hemat.* 1969; 9:123-129.
21. Catovsky D., Shaw M. Y., Hoffbrand A.V., Dacie J. V. Sideroblastic anemia and its association with leukemia and myelomatosis: A report of 5 cases. *Brit. J. Haemat.* 1971; 20(4):385-393.
22. Cooper A. G., Hoffbrand A. V., Worledge S. M. Increased agglutinability by anti-i of red blood cells in sickle cell and megaloblastic anemia. *Brit. J. Haemat.* 1967; 15:381-387.
23. Dameschek W. Sideroblastic Anemia, is this a malignancy? *Brit. J. Haemat.* 1965; 2:52-58.
24. Domenechi Ma. D., Ferran C., Domingo A. Estudio citogenético de las anemias refractarias. Presentado en la XIX Reunión Anual de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, 1976. Resumen en *Sangre* 1977; 22(1):91.
25. Dreyfus B. Anemias refractaires ou diserythropoiesis chroniques acquises, definition, classification, caracteres generaux. *Ann. Med. Intern.* (Paris) 1974; 125(8-9):621-626. (abstract).
26. Dreyfus B. Anémias refractaires. *Presse Med.* 1970; 78(8):355-356.
27. Dreyfus B. Refractory anemia with excess myeloblasts in the bone marrow: Study of 11 cases. *Presse Med.* 1970; 78(8):359-364 .
28. Eastman P. M., Schwartz R., Schrier S. L. Distinctions between idiopathic ineffective erythropoiesis and DiGuglielmo disease: clinical and biochemical differences. *Blood* 1972; 40:487 -499.
29. Escribano L., Martínez Ma. L., Gómez J. L., Sanz Sanz M., Ortega F., Gasalla P. Anemia sideroblástica adquirida y leucosis linfocítica crónica. Una asociación excepcional. Presentado en la XIX Reunión Anual de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia, 1976. Resumen en *Sangre* 1977; 22(1):89.
30. Fernández J., Larregla S., Montero J. Anomalías citoproliferativas en la leucemia oligoblástica. Comunicación preliminar. *Sangre* 1976; 21 (3B) :697 - 700.
31. Gil J. L., Faura Ma. V., Giralda Ma. P., Cortés, Ma. T., Raichs A. La capacidad funcional de los granulocitos en las anemias refractarias. *Sangre* 1976; 21 (3B): 721- 730.
32. Giralt M., Cuadrado Ma. A., Lucía J. F., Ercoreca L., Giraldo P., Benet M., Torres M., Raichs A. Estudio del funcionalismo plaquetario en las anemias refractarias. Análisis de once casos. *Sangre* 1976;21(3B):755-760.

33. Giralt M., Zubizarreta A., Raichs A. Diagnóstico citológico de las anemias refractarias. *Sangre* 1976; 21(3B): 579-602.
34. Gjendal T., Rootwelt K. Sideroblastic anemia. *T. Norske. Laegeforen* 1971; 92(28):2012-2015. (abstract).
35. Golde D. W. Cline M. J. Human Preleukemia. *N. Eng. J. Med.* 1973; 288:(21):1084--1086.
36. Hakim J., Boivin P., Boucherot J., Troube H. Activités fonctionnelles et enzymatiques des granulocytes du sang de malades avant une anémie refractaire acquise. *Nouv. Rev. Franc. Hemat.* 1974; 14(3):397-408. (abstract).
37. Hellstrom K., Hagenfeld L., Larsson A. An extra C chromosome and various metabolic abnormalities in the bone marrow from a patient with refractory sideroblastic anemia. *Scand. J. Haemat.* 1971; 8:293-306.
38. Hernández R., Bueno J., Woessner S., Rozman C. Valor de la biopsia medular en el estudio de las anemias refractarias. *Sangre* 1976; 21(3B):616-626.
39. Hernández L., Nomdedeu. B., Vives J. L., Bruges M. R., García J., Rozman C. Anemias refractarias con médula rica y/o mieloblastosis parcial. *Sangre* 1976; 21 (2) :257 -267.
40. Hines J. D. Effect of pyridoxine plus chronic phlebotomy on the function and morphology of bone marrow and liver in pyridoxine responsive sideroblastic anemia. *Sem. Hemat.* 1976; 13(2): 133-140.
41. Hoffbrand A. V., Konopka L., White J. M. Sideroblastic anemia. *Brit. J. Haemat.* 1974; 28:138-139.
42. Huber C., Huber H., Stacher A., Braunsteiner, H. Autoradiographic cytophotometric investigations on the haemopoiesis of primary refractory and sideroachrestic anemia. *Blut* 1972; 24(3): 142-152. (abstract).
43. Humbert J. R., Hathaway W. E., Robinson A., Peakman D. C., Fithens J. H. Preleukemia in children with a missing bone marrow C chromosome and a myeloproliferative disorder. *Brif. J. Haemat.* 1971; 21(6):705-716.
44. Hume J. H., Dagg J. H., Goldberg A. Refractory anemia with disproteinemia: long term therapy with low dose corticosteroids. *Blood* 1973; 41 (1):27-35.
45. Hussain M. A. M., Flynn D. M., Green N., Hussain S., Hoffbrand A. V. Subcutaneous infusion and intramuscular injection of desferrioxamine in patients with transfusional iron overload. *Lancet* 1976; 2:1278-1280.
46. Jensen M. K. Mikkelsen M. Cytogenetic studies in sideroblastic anemia. *Cancer* 1976; 37(1): 271-274.
47. Jonasson J., Gahrton G., Lindsten J., Simmonson-Lindermalm C., Zech L. Trisomy 8 in acute mieloblastic leukemia and sideroachrestic anemia. *Blood* 1974; 43:557 -563.
48. Kamada N., Uchino H. Haematological abnormalities in six cases with the preleukemic stage for 5-13 years. *Acta Haemat. Jap.* 1974; 37(1): 32-48. (abstract).
49. Kark J. A., Haut M. J., Duffy T. P., McQuilkin C. T., Hicks C. U. Altered metabolism of red cell piridoxal phosphate PLP in sideroblastic anemia. *Clin. Res.* 1975; 23(3):277A.
50. Khaleeli M., Keane W. M.: Lee, G. R. Sideroblastic anemia in multiple mieloma: a preleukemic change. *Blood* 1973; 41(1):17-25.
51. Kramer S., Viljoen E., Becker D. The relationship between haem and globin synthesis by erythroid precursors in refractory normoblastic anemia. *Scand. J. Haemat.* 1969; 6(5):293-302.
52. Kushner J. A. Hematopoietic stem cell proliferation. *Lab. Med.* 1981; 12:279-283.
53. Kumar R., Jarg M. L., Jain G. V., Maini P. S. Sideroblastic anemia presenting as monoarticular arthritis. *Acta Hematol. (Basel)* 1974; 52(3):169-172.
54. Kushner J. P., Lee G. R., Wintrobe M. M., Cartwright G. E. Ideopathic refractory sideroblastic anemia. Clinical and laboratory investigation of 17 patients and review of the literature. *Medicine* 1971; 50:139-159.

55. Law I. P., Plownick H. S., Beddow D. G. Multiple myeloma, sideroblastic anemia and acute leukemia. *N. Eng. Med.* 1976; 294(3):164.
56. Lehrer R. I., Goldberg L. S., Apple M. A., Rosenthal N. P. Refractory megaloblastic anemia with mieloperoxidase deficient neutrophils. *Ann. Intern. Med.* 1972; 76 :447 -453.
57. Lewis S. M., Verwilghen R. L. Annotation dyserythropoiesis and diserythropoietic anaemia. *Br. J. Haemat.* 1972; 23:1-3.
58. Linman J. W., Saarni M. I. The preleukemic syndrome. *Semin. Hemat.* 1974; 11(1):93-100.
59. Lira Vergara P., Loría A., Piedras J., Córdoba Ma. S., Labardini J. . Sánchez, Medal L. Eritroferrocinesis en anemias aplásticas y refractaria. *Sangre* 1974; 19(1):55-68.
60. Mac Gibbon B. H., Mollin D. L. Sideroblastic anemia in man, observation of 70 cases. *Br. J. Haemat.* 1965; 11:59-69.
61. Mcsween J. M. Langley G. R. Light chain disease (hipogammaglobulinemia and Bence Jones proteinuria) and sideroblastic anemia preleukemic chronic granulocytic leukemia. *Can. Med. Assoc. J.* 1972; 106:995-998.
62. Maier C. Hematologic problems in geriatrics. *Schweitz Med. Wschr.* 1975; 106(34):1092-1097. (abstract)
63. Mangalik A., Malavuja A. N. Pancytopenia with cellular bone marrow PNH. *Lancet* 1970; 1:846-847
64. Martín C. Vives Corrons J.L., Armengol R., Irrigüible D. Anomalías de los antígenos de membrana eritrocitarios en las anemias refractarias. *Sangre* 1976; 21(3-B): 664-666.
65. Meytes D., Katz P., Ramot B. Preleukemia and leukemia in Polycythemia Vera. *Blood* 1976; 47(2):237-241.
66. Modolell A. Boledo M., Rodríguez J.C. Pardo Peret P., Sans-Sabrefan J. Aspectos evolutivos de las anemias refractarias adquiridas. Presentado en la XIX Reunión Anual de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia, Octubre 1976. Resumen: *Sangre* 1977; 22(1):88.
67. Moxon E. R. Pike C. Melanogenuria in a case of hemochromatosis secondary to sideroblastic anemia. *Postgrad. Med. J.* 1970; 46(535):321-323.
68. Nienhuis A.W. Safety of intensive chelation therapy (letter). *N. Eng. J. Med.* 1977; 296(2): 114.
69. Nitrou P.S. Fischer M., Huebner K. Proliferation of ineffective erythropoiesis with nuclear abnormalities and megaloblastoid appearance in preleukemia. *Acta Haematol. (Basel)* 1975; 54(5): 271-279. (abstract)
70. Orlich J., Sáenz G. F. Anemia refractaria sideroblástica idiopática (IRSA) (Primera de dos partes: *Rev. Cost. Cienc. Méd.* 1981;3(1):51-64.
71. Outeiriño J., Sánchez Fayos F, Serrano J., Pérez M., Mayayo M., Paniagua G. Citodinámica de la población eritroblástica en leucemias oligoblásticas quiescentes y en estados preleucémicos. Comunicación preliminar. *Sangre* 1976; 21(3-B):683-688.
72. Papayanis A. G., Stathakis N. E., Kyrkoy K., Panani A. Primary acquired sideroblastic anemia associated with chronic lymphocytic leukemia. *Br. J. Haemat.* 1974; 28(1):125 -129.
73. Petz L. D., Goodman J. R., Hall S. G., Fink D. J. Refractory normoblastic (sideroblastic) anemia clinical and electron microscopic observation. *Am. J. Clin. Path.* 1966; 45(5):581-599.
74. Prieto F., Badia L., Calabuig Ma. T., Mayans R., Pérez-Sirvent M. L., Martínez J., Luño E., Marty M. L. Alteraciones cromosómicas en las anemias refractarias con mieloblastosis parcial. *Sangre* 1976; 21 (3-B):701-712.
75. Pris J., Corberand J., Robert A., Boneu B., Monnier J., Gadrat J. Acquired sideroblastic anemia. Report of 16 cases. *Sem. Hosp. Paris.* 1974; 50(4):267-274.
76. Pujol N., Aguado T., Vicente J. M., Massaqué I. Estudio de los granulocitos maduros en anemia refractaria: 1-aspectos morfológicos, citoquímicos y ultra estructurales. Presentado en la XIX Reunión Anual de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia, oct. 1976. Resumen en *Sangre* 1977; 22(1):89.

77. Pujol N., Domingo A., Aguado T., Gimferrer E., Ayats R. Niveles de lisozima en suero y orina de pacientes con anemia refractaria. Presentado en la XIX Reunión Anual de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia, Oct. 1976. Resumen en *Sangre* 1977; 22(1):91.
78. Quesenberry P.: Levitt, L.: "Hematopoietic stem cells (First of three parts)". *N. Engl. J. Med.* 1979;301:755-760.
79. Quesenberry P.: Levitt L.: "Hematopoietic stem cells (Second of three parts)". *N. Engl. J. Med.* 1979; 301:819-823.
80. Quesenberry P., Levitt L.: "Hematopoietic stem cells (third of three parts)". *N. Engl. J. Med.* 1979; 301:868-872.
81. Rawles J. M., Weller R. O. Familial association of metabolic myopathy, lactic acidosis and sideroblastic anemia. *Am. J. Med.* 1974; 56:391-397.
82. Reidler G. F., Straub W. P. Abnormal iron incorporation, survival protoporphyrin content and fluorescence of one red cell population in preleukemic sideroblastic anemia. *Blood* 1972; 40(3): 345-352.
83. Reizenstein, P.; Langerlof, B. Arregenerative anemia with hypercellular sideroblastic marrow - a preleukemic condition. *Acta Hemat.* 1972;47(1):1-12.
84. Ríos A. Aportación al estudio hematológico de la doble población eritrocitaria en las anemias sideroblásticas. Comunicación preliminar. *Sangre* 1976; 21(3-B):667-669.
85. Rochant H., Dreyfus B., Bouguerra M., Hoi Tont Hat. Refractory anemias, preleukemic conditions and fetal erythropoiesis. *Blood* 1972; 39(5):721-726.
86. Rodríguez Fernández J. M. Aspectos citoquímicos de las anemias refractarias. *Sangre* 1976; 21(3-B):603-615.
87. Rothstein G., Lee G. R., Cartwright G. E. Sideroblastic anemia with dermal photosensitivity and greatly increased erythrocyte protoporphyrin. *New. Eng. J. Med.* 1969; 280(11):587-590.
88. Rozman C. Encuesta sobre los aspectos clínicos de las anemias refractarias. *Sangre* 1976; 21(3)B: 557-567.
89. Rozman C., Woessner S., Rodríguez Ferrera J. C. Anemias sideroblásticas adquiridas. *Sangre* 1970; 15:199-208.
90. Saarni M. Refractory anemia and the "other cell lines". *Lancet* 1973; 1:495.
91. Samson D., Halliday D., Nicholson D. C., Chanarin I. *Quantitation* of ineffective erythropoiesis from the incorporation of (15N) delta-amino-laevulinic acid and (15N) glicine into early labelled bilirubin: II-anaemic patients. *Br. J. Haemat.* 1976; 34(1):45-53.
92. Sánchez Fayos J., Outeiriño J. Estados preleucémicos. Intuición prospectiva de un diagnóstico retrospectivo. *Sangre* 1976; 21(3-B):568-578.
93. Sans-Sabrefen J. Anemias refractarias dishemopoyéticas. *Sangre* 1981; 26: 347 -350.
94. Sans-Sabrafen J., Woessner S., Badal J., Lafuente R. La denominada leucemia mielomonocítica crónica, una forma de expresión de la anemia refractaria con mieloblastosis parcial. *Sangre* 1976; 21(3-B):713-720.
95. Schnitzer B., Kass R. Refractory Sideroblastic anemia (chronic erythremic myelosis). *Am. J. Clin. Path.* 1973; 60(3):343-352.
96. Scott A.S., Ansford A. J., Webster B. H., Stringer H. C. W. Erythropoietic with features of a sideroblastic anemia terminating in liver failure. *Am. J. Med.* 1973; 54(2):251-259.
97. Senns J. S., Pinkerton P. H., Price G. B. Human preleukemic cell culture studies in sideroblastic anemia. *Brit. J. Cancer* 1976; 33(3): 299-306.
98. Singh H., Boy E., Hutton M., Wilkinson P.C., Peebles D.A., Ferguson Smith M. Chromosomal mutation in bone-marrow as cause of acquired granulomatose disease and refractory macrocytic anemia. *Lancet* 1972; 1: 873 -878.
99. Speck B. Bone marrow transplant in leukemia. Potentialities and problems. *Schwiz Méd. Wschr.* 1975; 105(40):1286-1289.

100. Streeter R.R., Present C.A., Reinhard E. Prognostic significance of thrombocytosis in idiopathic sideroblastic anemia. *Blood* 1977; 50(3):427-432.
101. Sullivan A.L., Weintraub L.R. Sideroblastic anemias: an approach to diagnosis and management. *Med. Clin. North. Am.* 1973; 57(2):335-342.
102. Sultan C., Cosson A., Priolet G., Dreyfus B. Anémie sideroblastique compliquant l'aplasie médullaire. *Nouv. Presse Med.* 1972; 1 (7):443-445.
103. Takahashi I. Clinical studies on preleukemia: 1. Clinical studies on preleukemic cases in Japan. *Okayama-Igakkaisahi* 1975; 87(1-2): 21-31 (abstract).
104. Tascon A., Aznar J. A., Pérez-Sirvint M. L., Sanz M. A., Soler M. A. Martínez J., Marty, M. L. Estudio de la función plaquetaria en cuatro casos de anemia refractaria. *Sangre* 1976; 21(3B): 761-768.
105. Teilliez M., Ricard M. F., Jan F., Sultan C. Preleukemic abnormal myelopoiesis induced by chlorambucil. *Scand. J. Haematol.* 1974; 13(3): 179-183. (abstract).
106. Tranchida L., Palutke M., Poulik M. D., Prasad, A.S. Primary-acquired sideroblastic anemia preceding monoclonal gammopathy and malignant lymphoma. *Am. J. Med.* 1973; 55(4):559-564.
107. Villegas A. M., Espinos Gamma D, Mediavilla J. D., Aboin J. Estudio de la muramidasa sérica en los enfermos afectados de anemia refractaria. *Sangre* 1976; 21(3-B):731- 739.
108. Vilter R. W., Jarrold T., Willis J. J., Mueller J. F., Friedman G. I., Hawkins V. R. Refractory anemia with hiperplastic bone marrow. *Blood* 1960; 15:1-29.
109. Wilter R. W., Will J. J., Jarrold T. Refractory anemia with hyperplastic bone marrow (arregenerative anemia). *Seminars Hematol.* 1967; 4 (3):175-193.
110. Weintraub L. The continuing saga of the sideroblast. *New. Eng. J. Med.* 1970; 283(9):486-487.
111. Woessner S., Sans-Sabrafen J., Modolell A., Boleda M., Lafuente R. Nuestra experiencia sobre las llamadas anemias refractarias. Presentado en la XIX Reunión Anual de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia, octubre 1976. Resumen en *Sangre* 1977; 22(1):88-100.
112. Yeung K.Y., Trowbridge A.A. Idiopathic acquired sideroblastic anemia terminating in acute myelofibrosis. Case report and review of the literature. *Cancer* 1977; 39(1):359-365.
113. Zervas J., Geary C.G., Oleesky S. Sideroblastic anemia treated with immunosuppressive therapy. *Blood* 1974;44:117-123.
114. Zittoun R., Certin M., Audebert A., Bousser J. Evolution des anemias refractaires. *Ann. Med. Intern. (Paris)* 1974; 125(6-7): 593-598.
115. Zittoun R., Gilski-Paquier G., Bousser J. Myelomonocytic leukemia with sideroblastic anemia. *Sem. Hop. Paris* 1972; 48:1977-1981.