

ANEMIAS SIDEROBLASTICAS. PRESENTACION DE 9 CASOS

Aixa Müller*, José M Guevara** y Darío Curiel***

RESUMEN

Se reportan nueve pacientes con anemia sideroblástica estudiados en el Hospital Universitario de Caracas, siendo aparentemente la primera casuística reportada en Venezuela. Dos pacientes mayores de 50 años fueron clasificados como anemia sideroblástica adquirida primaria, de acuerdo a la clasificación de Mollin (1965) y Hines y Grasso (1970), respondieron escasamente al tratamiento con vitamina B12, ácido fólico y piridoxina. Cuatro pacientes presentaron anemia sideroblástica secundaria a tuberculosis, carcinoma de vías biliares, anemia hemolítica crónica y síndrome de Sjögren, respectivamente. La paciente con TBGP tuvo una excelente respuesta al tratamiento con terapia triple y piridoxina.

Otra paciente presentó una anemia sideroblástica reversible tóxica por drogas (presumiblemente isoniacida), lo cual corroboramos al observar el ascenso de las cifras hematológicas con el tratamiento con piridoxina; otro paciente presentó una anemia sideroblástica que respondió a la piridoxina y, por último, otro paciente tenía anemia sideroblástica reversible nutricional respondiendo a la piridoxina.

La presentación de este trabajo tiene por objeto llamar la atención sobre la existencia de este grupo heterogéneo de anemias en nuestro país que pueden ser fácilmente confundidas con síndromes talasémicos y anemias ferropénicas.

* Laboratorio de Hematología Experimental, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas.

** Sección de Hematología y Banco de Sangre, Hospital Universitario, Caracas.

*** Servicio de Medicina 2, Hospital Universitario, Caracas.

La denominación "anemia sideroblástica" comprende un grupo heterogéneo de anemias hipocrómicas, hipersiderémicas e hipersideróticas, con presencia de anillos sideroblásticos característicos en médula ósea, aparentemente producidas por múltiples mecanismos patogénéticos.

Kaplan, Zuelzer y Mouriquand (24) introdujeron el término "sideroblasto" para describir un normoblasto cuyo citoplasma contenía gránulos sideróticos y podía ser visualizado con el microscopio de luz ordinaria mediante la reacción de azul de Prusia para el hierro en forma férrica. Ellos demostraron que la presencia de gránulos sideróticos en los normoblastos era un fenómeno normal y que estos gránulos aumentaban en número y tamaño cuando había un defecto en la eritropoyesis o en la síntesis de la hemoglobina.

Douglas y Dacie (15) reportaron un paciente con gran cantidad de gránulos sideróticos que se disponían alrededor del núcleo en forma de collar de perlas (anillos sideroblásticos), considerando que padecía un defecto en la síntesis de la hemoglobina, habiendo sido reportada seis años más tarde como anemia sideroblástica (12). Sin embargo, la primera descripción de una anemia crónica refractaria con anillos sideroblásticos en la médula ósea fue hecha por Bjorkman (8).

La variedad de términos utilizados para describir una anemia hipersiderótica hipersiderémica asociada a médula ósea normoblástica refractaria al tratamiento, indica que la causa de este desorden es desconocida (5, 12).

En el presente trabajo se reportan nueve pacientes estudiados en el Hospital Universitario de Caracas, en quienes, por exclusión, se llegó al diagnóstico presuntivo de anemias sideroblásticas, habiéndose confirmado por la demostración de los anillos sideroblásticos en eritroblastos de la médula ósea.

MATERIAL Y METODO

A cada paciente se le hicieron los siguientes exámenes: estudio hematológico incluyendo recuento de reticulocitos y de plaquetas, determinación de hierro sérico por la técnica de Peters et al (33), capacidad e índice de saturación por la técnica de Ramsay (36), estudio de médula ósea incluyendo coloración para hierro con azul de Prusia (técnica de Gruneberg, ligeramente modificada) (Fig 1), electroforesis de hemoglobina en acetato de celulosa en un buffer Tris-EDTA-ácido bórico discontinuo pH 8,6, determinación de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) por la técnica de Motulsky (32) y la prueba rápida de Beutler y

Mitchell (7), determinación de piruvato quinasa (PK) mediante la técnica de Beutler (6), prueba de Coombs directo y determinación de anticuerpos antieritrocíticos. Los pacientes fueron clasificados (Tabla I) de acuerdo a Mollin (31) y Hines y Grasso (23).

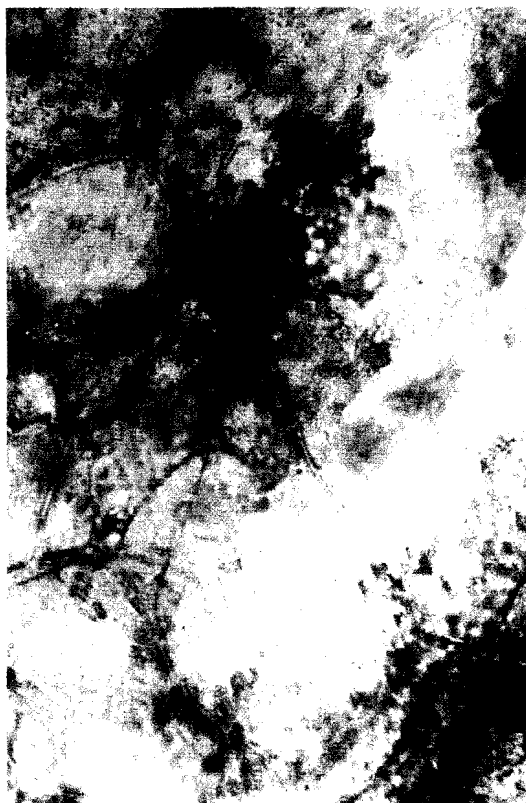


Fig. 1. Anillos sideroblásticos característicos visualizados en la médula ósea coloreada con azul de Prusia de uno de los pacientes.

TABLA I

CLASIFICACION DE LAS ANEMIAS SIDEROBLASTICAS
Según Mollin (31) y Hines y Grasso (23)

I- Anemias sideroblásticas refractarias primarias	Pacientes
a) Hereditaria	
b) Adquirida	
Primarias	MCR - ML
Secundaria Tuberculosis	MEI
Carcinoma	NHS
Anemia hemolítica crónica	AMS
Síndrome de Sjögren	AOS
II- Anemias sideroblásticas reversibles	
a) Tóxica: drogas anti-TBC	CTL
b) Nutricional: cirrosis portal	FCC
III- Anemias que responden a la piridoxina	VRC

CASUISTICA

Caso 1.— MCR, paciente de 60 años de edad quien padecía anemia de 10 años de evolución, ingresada por presentar neumonía basal izquierda post-esplenectomía realizada en clínica particular. Al examen físico presentaba palidez cutáneo-mucosa con sintomatología de neumonía basal y derrame pleural izquierdos, con manchas hipercrómicas en labios. Los exámenes hematológicos practicados aparecen en la Tabla II. El frotis de sangre periférica mostraba hipocromía marcada con anisocitosis y dianacitosis moderada; la electroforesis de hemoglobina, curva de fragilidad globular y la determinación de G6PD y PK fueron normales. La prueba de Coombs directo y la determinación de anticuerpos antieritrocíticos fueron negativas; sobrevida de glóbulos rojos hecha con isótopo radioactivo (Cr51) ligeramente disminuída; biopsias de piel, bazo e hígado fueron compatibles con hemosiderosis. La paciente fue tratada con ácido fólico y vitamina B12 sin obtener mejoría; posteriormente con piridoxina 300 mg diarios, habiéndose observado discreto ascenso de las cifras hematológicas.

Caso 2.— ML, paciente de 67 años de edad quien consultó por presentar síndrome anémico de larga evolución, infructuosamente tratado con hierro oral y parenteral. Los exámenes hematológicos practicados aparecen en la Tabla II. El frotis de sangre periférica mostró hipocromía marcada con anisocitosis y dianacitosis moderada. La electroforesis de hemoglobina, curva de fragilidad globular, determinación de G6PD y PK fueron

normales; prueba de Coombs directo e indirecto resultó negativa. La paciente fue tratada con piridoxina, observándose discreta mejoría de las cifras hematológicas.

TABLA II
PACIENTES CON ANEMIA SIDEROBLASTICA

Nombre	Edad	Sexo	Hematócrito vols% valores extremos	Retic. %	Fe sérico $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	Médula ósea*	Respuesta a la piridoxina
MCR	58	F	24-29	0,6	100	Marcada hiperplasia eritroide y megaloblastosis	Discreta
ML	67	F	18-27	0,4	100	Marcada hiperplasia eritroide y megaloblastosis	Discreta
MEI	19	F	18-43	0,4	98	Hiperplasia mieloi-de con focos de normoblastos	Muy buena
NHS	70	F	18-20	1,4	90	Hiperplasia mieloi-de, plasmocitosis reactiva y megaloblastosis.	No hubo respuesta
AMS	22	F	6-8	4,2	130	Marcada hiperplasia eritroide y megaloblastosis.	No hubo respuesta
AOS	17	M	28-38	1,3	100	Hiperplasia eritroi-de	Mejoría
CTL	16	F	28-38	1	110	Hiperplasia mieloi-de y trombopoyesis aumentada.	Muy buena
FCC	35	M	32-39	1	120	Discreta hiperplasia mieloi-de	Mejoría
VRC	13	M	31-40	1,8	100	Hiperplasia mieloi-de con eosinofilia y plasmocitosis reactiva.	Excelente

* Todos los pacientes presentaron marcado aumento de la hemosiderosis medular con abundantes anillos sideroblasticos.

Caso 3.— MEI, paciente de 19 años de edad quien ingresó por presentar fiebre prolongada, anemia, síndrome disentérico y desnutrición. Al examen físico presentó palidez generalizada, trastornos tróficos en piel, roncus a la auscultación en ambos campos pulmonares y hepatoesplenomegalia discreta. Los estudios hematológicos aparecen en la Tabla II. El frotis de sangre periférica mostraba hipocromía ++, anisocitosis ++, poiquilocitosis ++ y leucocitosis. El estudio radiológico de tórax mostró imágenes fibronodulares múltiples bilaterales. El cultivo de esputos resultó positivo para BK; en base a estos hallazgos se hizo el diagnóstico de

tuberculosis y de anemia sideroblástica, administrándosele terapia triple anti-TBC y piridoxina 300 mg diarios; a los tres meses de tratamiento las cifras de la serie eritroidea habían regresado a límites normales. Fue dada de alta con terapia triple anti-TBC, pero sin piridoxina, regresando a los dos meses por presentar nuevamente la anemia hipocrómica (Fig. 2).

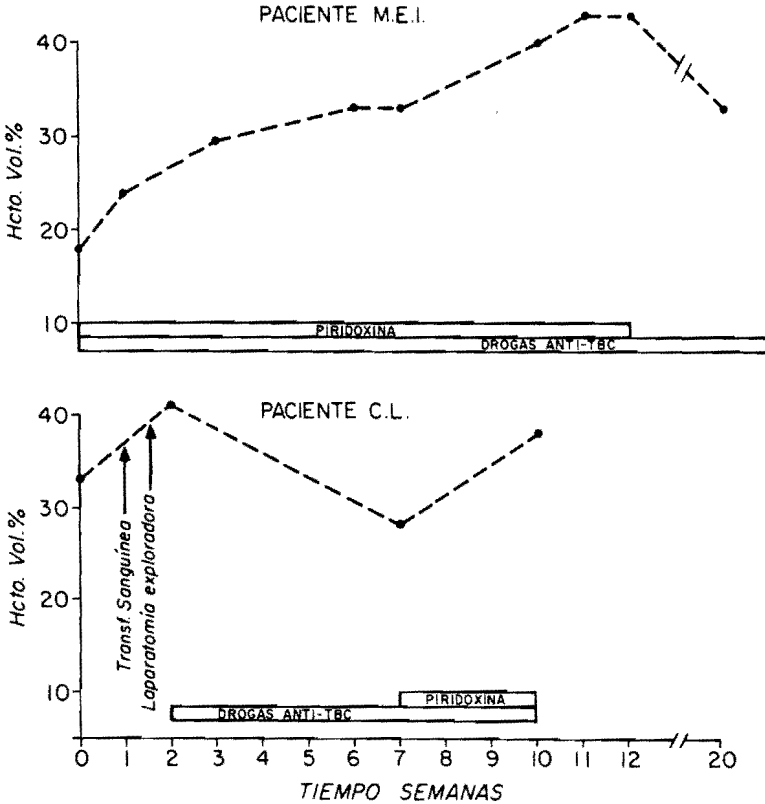


Fig. 2. Respuesta a la piridoxina en dos pacientes.

Caso 4.— NHS, paciente de 70 años de edad quien ingresó por presentar anemia refractaria al tratamiento con hierro oral y parenteral, pérdida de peso y hepatomegalia nodular. Luego de exhaustivos estudios clínicos y radiológicos negativos, incluyendo biopsia hepática, es sometida a laparotomía exploratoria evidenciándose un adenocarcinoma de vías biliares con metástasis hepática. El estudio hematológico se muestra en la Tabla II. Se instaló terapia con piridoxina observándose poca respuesta al trata-

miento, por lo cual se decidió administrar transfusiones de concentrado globular debido a las cifras bajas de hematócrito.

Caso 5.— AMS, paciente de 22 años de edad, quien ingresó por presentar anemia hemolítica de 10 años de evolución, presentando clínicamente ictericia y hepatoesplenomegalia. El examen hematológico se muestra en la Tabla II. El frotis de sangre periférica reveló hipocromía +++ , con anisocitosis + y poiquilocitosis +++ . La determinación de G6PD fue normal. La investigación de anticuerpos antieritrocíticos con panel de células conocidas fue negativa y la sobrevivencia de glóbulos rojos hecha con isótopo radioactivo (C⁵¹) resultó disminuída. Se instaló terapia con ácido fólico, vitamina B12 y piridoxina, pero la paciente falleció a los 20 días de su ingreso. No se hizo autopsia.

Caso 6.— AOS, paciente de 17 años de edad quien consultó por presentar poliartritis con impotencia funcional de miembros superiores e inferiores, inflamación de glándulas parótidas y submaxilares, conjuntivitis y anemia de cuatro años de evolución; biopsia de las glándulas submaxilares permitió el diagnóstico de síndrome de Mikulicz. El examen hematológico se muestra en la Tabla II, el frotis de sangre periférica reveló hipocromía ++, anisocitosis y poiquilocitosis ++. Su anemia fue tratada con piridoxina con lo cual se observó un aumento moderado de las cifras hematológicas. Su diagnóstico final fue síndrome de Sjögren.

Caso 7.— CLA, paciente de 16 años de edad quien ingresó por presentar síndrome febril prolongado y anemia. De las múltiples exploraciones clínicas, de laboratorio y quirúrgicas hechas para llegar al diagnóstico se encontró por biopsia hepática una cirrosis portal explicando el síndrome febril. El estudio hematológico se muestra en la Tabla II. Para su anemia se indicó terapia a base de piridoxina, con lo cual ascendieron los valores de la serie roja, la hemoglobina de 8 g/100 ml a 11 g/100 ml y el hematócrito de 32 vols% a 39 vols% (Fig 2), pero el paciente fue dado de alta no regresando de nuevo a control.

Caso 8.— FCC, paciente masculino de 35 años de edad quien ingresó al HUC por síndrome febril prolongado y anemia. De las múltiples exploraciones clínicas, de laboratorio y quirúrgicas se encontró una cirrosis portal por biopsia hepática, que podía explicar el síndrome febril. El estudio hematológico se muestra en la Tabla II. Para su anemia se indicó terapia a base de piridoxina, con lo cual ascendieron los valores de la serie roja, la Hb a 11 g y el hematócrito a 33%, pero el paciente fue dado de alta no regresando de nuevo a control.

Caso 9.— VRG, paciente de 13 años de edad quien consultó por presentar palidez de piel y mucosas progresiva, astenia, mareos, fatigabilidad, erupción maculopapilar descamativa pruriginosa en ambas piernas, pies, axilas, ingles y cuero cabelludo. Refiere haber recibido hierro oral y varias transfusiones para el tratamiento de su anemia. Al examen físico solamente se encontró una palidez cutáneo-mucosa y en piel una dermatitis crónica comprobada por biopsia. Los exámenes hematológicos aparecen en la Tabla II. El frotis de sangre periférica reveló hipocromía y anisocitosis +++. El paciente fue tratado con piridoxina (300 mg/día), observándose un ascenso de las cifras hematológicas y mejoría de las lesiones de la piel.

DISCUSION

Nuestros casos encajan perfectamente en la clasificación de Mollin (31) y Hines y Grasso (23) (Tabla I). Los pacientes MCR y AL, mayores de 50 años, sin historia familiar de anemia ni enfermedad subyacente, quienes desarrollaron una anemia hipocrómica de larga duración, hipersiderémica e hipersiderótica y cuya médula ósea presentaba marcada hiperplasia eritroide, mostraron una respuesta parcial al tratamiento con piridoxina. En base a estos hallazgos los dos casos fueron clasificados como anemias sideroblásticas refractarias adquiridas primarias. Estas anemias que aparecen en la edad adulta de la vida y que presentan hipocromía en sangre periférica con anisocitosis y dianacitosis podrían ser confundidas con anemias ferropénicas. Sin embargo, si se determinan los niveles de hierro sérico se descartaría automáticamente la anemia ferropénica. En presencia de una anemia hipocrómica con anisocitosis, dianacitosis, hierro sérico normal o aumentado y hierro medular aumentado, tendríamos que descartar un síndrome talasémico, el cual también existe en nuestro país en familias venezolanas, así como también en familias italianas o de ancestro español o francés y en familias venezolanas mestizas derivadas de indios, africanos y europeos (3, 37). Esta es una enfermedad que presenta ciertas diferencias con las anemias sideroblásticas, como son la herencia (mientras que los síndromes talasémicos tienen una herencia intermedia, la gran mayoría de las anemias sideroblásticas son adquiridas, existiendo solamente un grupo muy infrecuente que se hereda con carácter recesivo ligado al sexo). La ausencia de hemólisis significativa, el nivel aumentado de hemoglobina A₂ y el hecho de que a pesar de que la hemosiderina medular está muy aumentada en los síndromes talasémicos solo esporádicamente puede aparecer algún anillo sideroblástico, son datos útiles para el diagnóstico. Ambas pacientes presentaron cambios megaloblásticos en médula ósea, siendo tratadas con ácido fólico y vitamina B12 pero no se obtuvo respuesta hematológica ni desaparecieron los cambios megaloblásticos en médula ósea. Se han reportado respuestas hematológicas a la administración de ácido fólico en este tipo de anemia sideroblástica con cambios megaloblásticos pero solamente en aquellos

casos que presentan una deficiencia asociada de ácido fólico comprobada por determinación de niveles de ácido fólico y excreción de FIGLU en la orina (22, 26, 28, 41). El hecho de que la respuesta hematológica a la terapia con piridoxina en ambos casos fue parcial y persistieron la hipocromía en sangre periférica y los anillos sideroblásticos en médula ósea nos indica que en el tipo primario de anemias sideroblásticas la deficiencia de piridoxina con o sin deficiencia de ácido fólico sobreañadida no puede ser la causa básica de este tipo de anemias. Se ha sugerido que en estos casos la síntesis del hem es defectuosa y que el defecto radica en una interferencia con la síntesis del ácido alfa-amino-levulínico en las células de la serie eritroidea (9, 21, 38, 40). Casos como éstos deben ser observados por largo tiempo, ya que muchos han evolucionado hacia una leucemia aguda, una aplasia medular u otro tipo de enfermedad maligna (8, 10, 13, 14).

Del grupo de las anemias sideroblásticas adquiridas secundarias encontramos cuatro pacientes con diferentes enfermedades: tuberculosis pulmonar, carcinoma, anemia hemolítica crónica y síndrome de Sjögren. La paciente con anemia sideroblástica adquirida secundaria a TBC presentó una remisión hematológica completa con el tratamiento con piridoxina. Sin embargo, el hierro medular permaneció aumentado con presencia de anillos sideroblásticos pero en menor cantidad. La caída del hematócrito a los dos meses de habersele dado de alta con la terapia triple anti-TBC pero sin piridoxina nos indica que estamos en presencia de una anemia sideroblástica reversible tóxica por drogas, posiblemente producida por la isoniacida, la cual respondió a la terapia con piridoxina, como se evidenció por el aumento progresivo del hematócrito. Un caso similar fue el de la paciente CTL, quien presentó una anemia sideroblástica moderada secundaria a TBC intestinal, la cual se llevó a valores normales con transfusiones de sangre pero al instalarse el tratamiento con isoniacida descendieron los valores de la serie roja como se ha visto en otros casos publicados (18).

Desde hace dos décadas se conoce que las drogas antituberculosas (isoniacida, cicloserina y pirazinamida) son antagonistas a la piridoxina (20, 27, 34) y que la administración de dichas drogas solas o en combinación son capaces de producir las anemias sideroblásticas reversibles (30). El mecanismo preciso mediante el cual esas drogas inducen los cambios megaloblásticos no se conoce, sin embargo sabiendo que el piridoxal es requerido como coenzima en los estadios tempranos de la síntesis del hem y que es de gran importancia en la movilización del hierro mitocondrial, su deficiencia secundaria a un antagonista podría producir este tipo de anemia con acumulación de hierro en las mitocondrias (11). De los otros pacientes que presentaban anemia sideroblástica secundaria

solamente el paciente AOS, quien padecía de síndrome de Sjögren, respondió a la terapia con piridoxina. En la gran mayoría de los pacientes que responden a la terapia con piridoxina o ácido fólico, se puede demostrar una deficiencia de los mismos. La deficiencia de ácido fólico se presenta igualmente en las anemias sideroblásticas refractarias primarias y secundarias, mientras que la deficiencia de piridoxina es más frecuente en el grupo de las secundarias según Mac Gibbon y Mollin (28).

La paciente NHS presentaba una anemia de varios meses de evolución, la cual había sido tratada con hierro parenteral sin alcanzar éxito alguno. La gran hepatomegalía de superficie nodular que la paciente presentaba nos hizo pensar en que podía tratarse de un hígado metastásico y que la anemia que presentaba era una sideroblástica adquirida secundaria a carcinoma, como efectivamente corroboramos por los exámenes complementarios practicados. Dicha anemia no respondió a la terapia con piridoxina, posiblemente por no tener deficiencia de piridoxina.

La paciente AMS presentó una anemia sideroblástica secundaria a anemia hemolítica de larga evolución la cual tampoco respondió a la terapia con piridoxina posiblemente por las mismas razones anteriores.

El paciente VRG presentó una anemia hipocrómica microcítica que había sido tratada erróneamente con hierro oral. El tratamiento con piridoxina resultó excelente, lo que nos indica que se trataba de una anemia sideroblástica que responde a la piridoxina. Revisando la literatura encontramos que los pacientes que responden a la piridoxina pueden ser clasificados en dos grupos según Gehrman (16): anemia sideroblástica por deficiencia de piridoxina y anemia sideroblástica que responde a la piridoxina. La primera puede ser corroborada si al examen físico se encuentra clínica de deficiencia de piridoxina como son neuritis, dermatitis, parestesias (4) y aumento de la excreción del ácido xanturénico después de la prueba de sobrecarga de triptófano (16), algunos también presentan disminución de los niveles de protoporfirina eritrocítica, de la excreción urinaria de porfirinas y de urobilinógeno fecal (16). Estos cambios son debidos a la falta de la piridoxina para la síntesis del ácido alfa-amino-levulínico (25) y, por último, respuesta a la piridoxina con regresión del cuadro clínico y hematológico, a pesar de que puede persistir algún grado de hipocromía y recaída a las 8-10 semanas de haber omitido el tratamiento con piridoxina. En el segundo grupo de pacientes encontramos hepatoesplenomegalia y ocasionalmente infiltración linfocítica de la médula ósea (35). Ellos presentan normal la prueba de sobrecarga del triptofano y un aumento de la excreción de porfirinas en la orina (39). La administración de grandes dosis de piridoxina corrige parcialmente la anemia y usualmente no hay efecto sobre la hipersideremia, morfología de

la médula ósea y de los sideroblastos. Nuestro paciente VRG puede ser considerado como entre los que tienen deficiencia verdadera de piridoxina, lamentablemente no se le practicó la prueba de sobrecarga del triptofano ni de la determinación de porfirinas en la orina pero la respuesta a la piridoxina fue muy llamativa.

La presentación de este trabajo tiene por objeto llamar la atención sobre la existencia de este grupo heterogéneo de anemias en nuestro país y la necesidad de tenerlas en cuenta al estudiar casos de anemias de larga duración. Además estas anemias pueden ser confundidas con síndromes talasémicos y anemias ferropénicas, de las cuales pueden ser distinguidas fácilmente con la determinación del hierro sérico y medular.

AGRADECIMIENTO

Queremos expresar nuestro agradecimiento al Dr. Tulio Arends por su valiosa colaboración en la preparación del manuscrito y a la Srta. María Antonieta Baute L. por su labor secretarial.

Sideroblastic anemias. Presentation of nine cases.

Müller A (Laboratorio de Hematología Experimental, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas, Venezuela), Guevara JM y Curiel D. *Invest Clin* 14(1):10-23, 1973.- Nine patients with sideroblastic anemia studied at the Hospital Universitario of Caracas are reported herein, being this apparently the first report from Venezuela. Two patients over 50 years of age were classified as having primary acquired sideroblastic anemia, according to the classification used by Mollin (1965) and Hines and Grasso (1970). These patients barely responded to treatment with vitamin B₁₂, folic acid and pyridoxine. Four patients presented sideroblastic anemia due to TB, carcinoma of the biliar ducts, chronic hemolytic anemia and Sjögren syndrome. The patient with TB had an excellent response to treatment with specific therapy and pyridoxine. Three additional patients responded to pyridoxine treatment.

These cases point out the existence of this group of heterogeneous anemias in our country, which could very easily be mistaken with thalassemia syndromes or iron deficiency anemias.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- ARENDS T: Talasemia en venezolanos nativos. *Gac Méd Caracas* 69: 333-344, 1960.
- 2- ARENDS T: Thalassemia and its variants in Venezuela. *Proc 8th Int Cong Hemat Tokyo*, 1962.

- 3- ARENDS T: Epidemiology of hemoglobin variants in Venezuela. In *Genetical, Functional and Physical Studies of Hemoglobins*. (Arends T, Bemski G, Nagel R L, ed) Basel Karger, 1971, p 82.
- 4- BEAUPRE EM, GROWNEY PM: Pyridoxine responsive anaemia with neuropathy. *Ann Intern Med* 59: 724-730, 1963.
- 5- BERNARD J, LORTHOLARY P, LEVY JP, BONON M, NAJEAN Y, TANZER J: Les anémies normochromes sideroblastiques primitives. *Nouv Rev Franc Hemat* 3: 723-748, 1963.
- 6- BEUTLER E: A series of new screening procedures for pyruvate kinase deficiency, glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency, and glutathione reductase deficiency. *Blood* 28: 553-562, 1966.
- 7- BEUTLER E, MITCHELL M: Special modifications of the fluorescent screening method for glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency. *Blood* 32: 816-818, 1968.
- 8- BJORKMAN SE: Chronic refractory anemia with sideroblastic bone marrow. A study of 4 cases. *Blood* 11: 250-259, 1956.
- 9- BOUSSER J, GAJDOS A, GAJDOS-TOROK M, BILSKI-PASQUIER G, ZIHOUN R: Anémie sideroblastique idiopathique acquise: incorporation de la glycine 2-C¹⁴ dans l'hème et la globine des érythroblastes médullaires in vitro. *Nouv Rev Franc Hemat* 7: 847-854, 1967.
- 10- BRITTING GM, STOHLMAN F, TANAKA Y: A primary sideroblastic anemia terminating in bone marrow aplasia. *Amer J Clin Path* 50: 467-477, 1968.
- 11- COOPER RG, WELSTER LT, HARRIS JW: A role of mitochondria in iron metabolism of developing erythrocytes. *J Clin Invest* 42: 926, 1963.
- 12- DACIE JV, SMITH MD, WHITE JC, MOLLIN DL: Refractory normoblastic anemia in a clinical and haematological study of seven cases. *Brit J Haemat* 5: 56-82, 1959.
- 13- DACIE JV, MOLLIN DL: Siderocytes, sideroblasts and sideroblastic anemia. *Acta Med Scand* 179 suppl. 445: 237-248, 1966.
- 14- DAMESHEK W: Sideroblastic anaemia is this a malignancy? *Brit J Haemat* 11: 52-58, 1965.
- 15- DOUGLAS AS, DACIE JV: The incidence and significance of iron-containing granules in human erythrocytes and their precursors. *J Clin Path* 6: 307-313, 1953.

- 16- GEHRMAN G: Pyridoxine-responsive anemias. *Brit J Haemat* 11: 86-91, 1965.
- 17- GRUNEBERG H: The anemia of flexed tailed mice (*Nuis musculus* L) II. Siderocytes. *J Genetics* 44: 246-272, 1942.
- 18- HADEN HT: Pyridoxine-responsive sideroblastic anaemia due to antituberculosis drugs. *Arch Int Med* 120: 602-606, 1967.
- 19- HALL R, LOSOWSKY MS: The distribution of erythroblast iron in sideroblastic anemia. *Brit J Haemat* 12: 334-340, 1966.
- 20- HAWKINS JE, STEENKEN W: Inhibition of catalase activity by isoniazid and the effect of vitamin B6. *Proc Soc Exp Biol* 112: 30-33, 1963.
- 21- HEILMEYER L: Disturbances in heme synthesis: special consideration of the sideroachrestic anemias and erythropoietic porphyrias. Springfield Ill, Charles C. Thomas, 1966, p 103.
- 22- HERBERT V: The assay and nature of folic acid activity in human serum. *J Clin Invest* 40: 81-91, 1961.
- 23- HINES JD, GRASSO JA: The sideroblastic anemia. *Seminars in Hematology* 7: 86-196, 1970.
- 24- KAPLAN E, ZUELZER WW, MOURIQUAND C: Sideroblasts. A study of stainable nonhemoglobin iron in marrow normoblasts. *Blood* 9: 203-213, 1954.
- 25- KIKUCHI G, KUMAR A, TALMAGE P, SHEMIN P: The enzymatic synthesis of delta-aminolevulinic acid. *J Biol Chem* 233: 1214-1219, 1958.
- 26- KOHN J, MOLLIN DL, ROSENBAACH LM: Conventional voltage electrophoresis for formiminoglutamic acid determination in folic acid deficiency. *J Clin Path* 14: 345-350, 1961.
- 27- LALLIER R: Effects de la D-cyclosérine sur la morphogénèse de la larva d'oursin. *C R Soc Biol (Paris)* 156: 762-765, 1962.
- 28- MacGIBBON BH, MOLLIN DL: Sideroblastic anemia in man: Observations on seventy cases. *Brit J Haemat* 11: 59-69, 1965.
- 29- McCURDY PR, DONOHOE RF: Pyridoxine responsive anemia conditioned by isonicotinic acid hydrazide. *Blood* 27: 352-362, 1966.

- 30- McCURDY PR, DONOHOE RF, McGOVERN M: Reversible sideroblastic anemia caused by pyrazinoic acid (Pyrazinamide). *Ann Int Med* 64: 1280-1284, 1966.
 - 31- MOLLIN DL: A symposium on sideroblastic anemia. Introduction: Sideroblasts and sideroblastic anaemia. *Brit J Haemat* 11: 41-48, 1965.
 - 32- MOTULSKY AG, CAMPBELL-KRAUT JM: Population genetics of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency of the red cell. *Proceed Conf on Genetics Polymorphism and Geographic Variation in Disease* (B S Blumberg, ed) Grune & Stratton, New York, 1961, p 159.
 - 33- PETERS T, GIOVANNIELLO TJ, APT L, ROSS JF: A simple improved method for the determination of serum iron. *J Lab Clin Med* 48: 230-288, 1956.
 - 34- PRICE JM, BROWN RR, LARSON FC: Quantitative studies on human urinary metabolites of tryptophan as affected by isoniazide and deoxyypyridoxine. *J Clin Invest* 36: 1600-1607, 1957.
 - 35- RAAB SO, HAUT A, CARTWRIGHT GE, WINTROBE MM: Pyridoxine responsive anaemia. *Blood* 18: 285-302, 1961.
 - 36- RAMSAY WNM: The determination of the total iron-binding capacity of serum. *Clin Chim Acta* 2: 221-226, 1957.
 - 37- ROMER MA: Consideraciones sobre la talasemia con motivo de la comprobación de los primeros casos en Venezuela. *Gac Méd Caracas* 66: 27-36, 1958.
 - 38- ROZMAN C, WOESSNER S, RODRIGUEZ-FERRERA JC, PARDO PERET P, SANSAFREN y URBANO A: Anemias sideroblásticas adquiridas. Estudio de doce casos. *Sangre* 15: 199-208, 1970.
 - 39- VERLOOP MC, RADEMAKER W: Anaemia due to pyridoxine deficiency in man. *Brit J Haemat* 6: 66-80, 1960.
 - 40- WALTUCH G, LANZEROTTI A, SCHRIER SL: Marrow defect in idiopathic ineffective erythropoiesis. *Ann Intern Med* 68: 1005-1012, 1968.
 - 41- WATERS AH, MOLLIN DL: Studies on the folic acid activity of human serum. *J Clin Path* 14: 335-344, 1961.
-