

遺伝性鉄芽球性貧血診療の参照ガイド
令和1年改訂版

遺伝性鉄芽球性貧血の診断基準と診療の参照ガイド
改訂版作成のためのワーキンググループ

(メンバー：R1年度改訂分)

張替秀郎

東北大学血液免疫科

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
特発性造血障害に関する調査研究班
研究代表者 三谷絹子

令和2年(2020年)2月

目 次

1. 緒 言
2. 診 断
 - 1) 疾患概念
 - 2) 診断基準
 - 3) 診断のフローチャート
 - 4) 鑑別診断
3. 疫 学
 - 1) 発生頻度
 - 2) 自然歴・予後
4. 病因・病態
5. 臨床症状、検査所見
6. 治療法・治療指針
 - 1) 薬物療法
 - 2) 輸血療法
 - 3) 造血幹細胞移植
7. 問題点・将来展望

1. 緒言

鉄芽球性貧血は、骨髄における環状鉄芽球の出現を特徴とする貧血であり、環状鉄芽球はミトコンドリアへの鉄の異常蓄積により形成される。鉄芽球性貧血は、遺伝性鉄芽球性貧血と、骨髄異形成症候群(MDS)およびアルコールや薬剤による二次性鉄芽球性貧血からなる後天性鉄芽球性貧血に大別される。遺伝性鉄芽球性貧血はまれな疾患で、ヘム合成不全、鉄-硫黄クラスター形成不全などにより、ミトコンドリアにおける鉄代謝に異常が生じ発症する難治性貧血である。1945年にCooleyがX連鎖性小球性低色素性貧血を呈する家族性貧血症を報告したが、1946年にRundlesとFallsがこの家系を含む2家系を報告したことで、このX連鎖性小球性低色素性貧血はRundles and Falls症候群と名づけられた(1)。後にこの貧血は赤血球におけるヘム合成系の初発酵素であるδ-アミノレブリン酸合成酵素(ALAS2)の変異によるX連鎖性鉄芽球性貧血(XLSA)であることが証明された(2)。現在、遺伝性鉄芽球性貧血の原因としてこのALAS2の変異がもっとも多く報告されているが、その他にも鉄-硫黄クラスター合成・輸送に関わる遺伝子、ミトコンドリアDNA遺伝子、ミトコンドリアトランスポーター遺伝子、ミトコンドリアtRNA関連遺伝子など複数の遺伝子の変異が報告されている。表1に主な遺伝性鉄芽球性貧血とその原因遺伝子を示す。ただし、原因遺伝子が同定されない遺伝性鉄芽球性貧血も多く、既報の遺伝子以外にも原因となる遺伝子が存在すると考えられている。遺伝性鉄芽球性貧血は、原因遺伝子の機能の多様性から、貧血以外に神経・筋など他の臓器に異常を認める場合が多く、また貧血の重症度もさまざまである。多くの遺伝性鉄芽球性貧血では特異的治療法がないものの、XLSAのように適切な診断・治療がなされれば、貧血の改善が期待できるみられるタイプも存在するため、遺伝子診断による確定診断が重要である。

	遺伝様式	染色体	原因遺伝子	治療
ヘム合成				
XLSA	X連鎖	Xp11.21	ALAS2	ビタミンB6
SA/SLC25A38	常劣	3p22.1	SLC25A38	-
SA/STEAP3	常優?	2q14.2	STEAP3	-
SA/FECH	常劣/偽優性?	18q21.31	FECH	-
鉄-硫黄クラスター生合成				
XLSA/A	X連鎖	Xp13.3	ABCB7	-
SA/GLRX5	常劣	14q32.13	GLRX5	-
SA/HSPA9	常劣/偽優性?*	5q31.2	HSPA9	-
ミトコンドリア蛋白質合成				
PMP5	母系**	Mitochondria	mtDNA	-
SA/ATP6	母系**	Mitochondria	MT-ATP6	-
MLASA1/PUS1	常劣	12q24.33	PUS1	-
MLASA2/YARS2	常劣	12p11.21	YARS2	-
MLASA/LARS2	常劣	3p21.31	LARS2	-
SIFD/TRNT1	常劣	3p26.2	TRNT1	-
TRMA	常劣	1q24.2	SLC19A2	ビタミンB1
SA/NDUFB11	X連鎖	Xp11.3	NDUFB11	-

略語: XLSA, X-linked sideroblastic anemia; AR, Autosomal recessive; AD, Autosomal dominant; XLSA/A, X-linked sideroblastic anemia with ataxia; PMP5, Pearson Marrow Pancreas Syndrome; TRMA, Thiamine-responsive megaloblastic anemia; MLASA, Mitochondrial myopathy, lactic acidosis and sideroblastic anemia; SIFD, syndromic form of congenital sideroblastic anemia associated with B-cell immunodeficiency, periodic fevers, and developmental delay; CNS, Central nervous system.

* 多くの例では偽優性遺伝様式を呈する.;** 孤発例も多い.

表1 遺伝性鉄芽球性貧血の責任遺伝子

2. 診断

1) 疾患概念

骨髄における環状鉄芽球の出現を特徴とする貧血である。

2) 診断基準

環状鉄芽球が骨髄総赤芽球の 15%を超える (FAB 分類)

血清フェリチンの増加、不飽和鉄結合能減少を認める。

上記に加えて遺伝子変異が確認できたものが、遺伝性鉄芽球性貧血の確定診断となる。

家族歴は遺伝性鉄芽球性貧血を強く疑う所見である。

遺伝性で最も頻度の高い XLSA は小球性低色素性の貧血で男児発症を特徴とする。

環状鉄芽球の定義: 核周囲 1/3 以上にわたって 5 個以上の鉄顆粒が存在 (新 WHO 分類)

A. 臨床症状として、貧血、鉄過剰に伴う症状 (腓外分泌障害、肝障害、心機能障害) を主とするが、小児期発症例では神経筋症状を認めうる。

B. 以下の検査所見を全て満たす

1. 貧血 (男性 Hb<13g/dl、女性 Hb<12g/dl)
2. 骨髄にて環状鉄芽球の出現 (15% 以上)
3. 血清鉄の上昇
4. 不飽和鉄結合能 (UIBC) の低下
5. 血清フェリチンの上昇

C. 鑑別診断として以下の疾患が除外できる

1. 骨髄異形成症候群
2. 二次性鉄芽球性貧血 (薬剤性、アルコール性、鉛中毒、銅欠乏)
3. その他の先天性疾患

D. 以下のいずれかの遺伝子の機能喪失型変異を認める

ALAS2、*SLC25A38*、*PUS1*、*ABCB7*、*GLRX5*、*SLC19A2*、
ミトコンドリア DNA、*YARS2*、*TRNT1*、*NDUFB11*、*HSPA9*、
LARS2、*STEAP3*、*FECH*

A によって本症を疑い、B かつ D を満たした場合は確実例 (Definite) とし、小児期に発症し、B かつ C を満たし、家族歴を有する場合は疑い例 (Probable) とする。

表 2 遺伝性鉄芽球性貧血の診断基準

3) 診断のフローチャート

遺伝性鉄芽球性貧血は、まず鉄芽球の存在、若年発症、遺伝性により疑い、遺伝子解析により診断を確定する。家系の中での遺伝性が明らかでない場合は、造血細胞以外の組織で遺伝子の変異を確認し、胚細胞変異であることを確認する。遺伝性鉄芽球性貧血の中では *ALAS2* 変異による XLSA の頻度が最も高いため、男児で、臨床上ビタミン B6 に反応性を認めた場合は積極的に遺伝子解析を行う。XLSA の場合は変異 *ALAS2* たんぱく質の活性低下を *in vitro* で確認することも可能である。

4) 鑑別診断

以下に挙げる後天性鉄芽球性貧血を除外する必要がある。

後天性鉄芽球性貧血

薬剤性、中毒性：抗結核薬、鉛等、銅欠乏

アルコール性：ヘム合成酵素障害、VitB6欠乏

骨髄異形成症候群

通常、後天性鉄芽球性貧血は発症年齢、遺伝性から鑑別が可能であるが、成年発症の XLSA 症例も報告されていることから(3)、時に遺伝性との鑑別を必要とする。アルコール性、薬剤性の後天性鉄芽球性貧血については、生活歴、治療歴から鑑別する。薬剤性は Vit B6 に対する拮抗作用を原因として発症することが多い。Vit B6 は ALAS2 の補酵素であるため、その欠乏により、ALAS2 活性が低下し鉄芽球性貧血の発症に至る。抗結核薬の INH はその代表的な薬剤である。多系統の血球に異常が認められる場合や染色体異常が認められる場合、もしくは SF3B1 遺伝子の変異を認める場合は骨髄異形成症候群の診断となるが、貧血のみでこのような遺伝子・染色体異常がなく、特に Vit. B6 に反応する場合は、遺伝性鉄芽球性貧血を考慮すべきである。

3. 疫学

1) 発生頻度

発症頻度は極めて稀で詳細な疫学データはない。最も頻度の高い遺伝性鉄芽球性貧血は XLSA で、現在までに 100 種類程度の ALAS2 の変異が確認されている(表 3)(4)。83 例の遺伝性鉄芽球性貧血症例を解析した米国の報告では、ALAS2、SLC25A38、mitochondria DNA、PUS1 に変異を認めた頻度はそれぞれ 37%、15%、2.5%、2.5%であった(5)。厚生労働省研究班(遺伝性鉄芽球性貧血の診断分類と治療法の確立班)にて本邦の遺伝性鉄芽球性貧血の実態を調査したところ、変異遺伝子が確定した症例の大多数は ALAS2 遺伝子変異による XLSA であり、その他、ミトコンドリア DNA 異常に伴う Pearson-marrow-pancreas 症候群(PMPS)、SLC25A38 遺伝子変異に伴う遺伝性鉄芽球性貧血例も同定されている(図 1)(6)。

Position	Substitution	No. of Pedigree	Position	Substitution	No. of Pedigree	Position	Substitution	No. of Pedigree
Ex 4	L107P	1	Ex 7	I289T	1	Ex 9	R458H	1
Ex 5	M154I	1		G291S	1		C471Y	1
	K156E	1		K299Q	1		I476N	1
	D159	N	1	V301A	1	Y500C	1	
		Y	1	Ex 8	P339L	1	Y506-fs	1
	T161A	1	D351R		1	T508S	1	
	F165L	2	R375C		1	R517	C	1
	R170	S	1	T388S	1		G	1
		C	2	Ex 9	C395Y	1	P520L	3
		L	3		G398D	1	H524D	1
		H	2		L406F	2	K535del	1
A172T	1	R411	C		6	R559H	1	
D190V	1		H		4	R560H	2	
Y199H	1	G416D	1		V562A	1		
R204	Q	1	I418S		1	M567	I	1
	Stop	1	M426V		1		V	1
Ex 6	R218H	1	R436W		1	S568G	2	
	R227C	1	R448Q		3	R572H	2	
	E242K	1	R452	C	9	CATA	G>C	1
	S251P	1		G	1	GGTA	A>G	5
Ex 7	D263N	2		S	2	GACA	T>C	1
	C276W	1		H	8	delGATA		1
							Intron 1	

表3 これまでに確認されている XLSA における ALAS2 遺伝子変異。Pyridoxine に反応する変異は網掛けで示す。

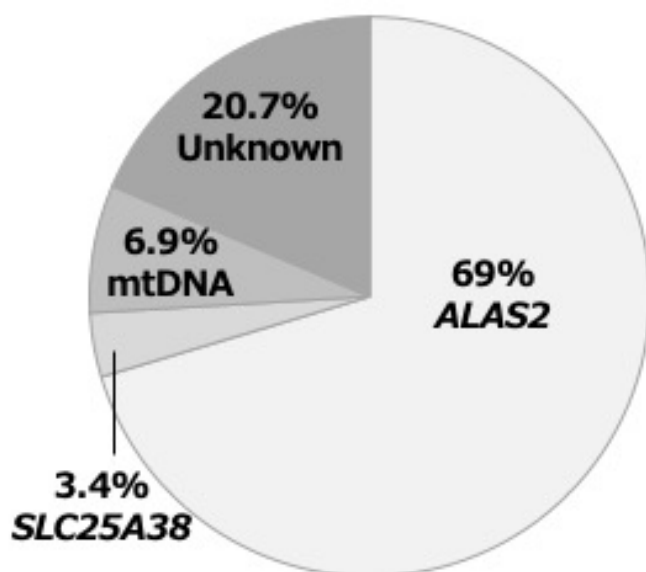


図1 遺伝性鉄芽球性貧血の診断分類と治療法の確立班の調査研究により確認された本邦の遺伝性鉄芽球性貧血

2) 自然歴・予後

極めて稀な疾患のため、疫学、病態解析に関してまとまった報告がなく、不明である。

4. 病因・病態

遺伝性鉄芽球性貧血の原因となる遺伝子は複数あり、それぞれの機能は異なっている。ヘム合成はミトコンドリアにおいてグリシンとスクシニル CoA が重合し、 δ -アミノレブリン酸が合成されるステップから始まるが、ALAS2 は赤血球において特異的にこの重合を触媒する酵素であり、本遺伝子の変異によりヘム合成が不全となり、ミトコンドリアでの鉄利用障害

が起こるものと考えられている。*SLC25A38* はミトコンドリア内膜に存在するトランスポーターであり、グリシンの輸送に関与していると考えられており、鉄芽球性貧血の発症機序は *ALAS2* 変異と同様であることが予想される(7)。一方、*thiamine transporter* である *SLC19A2* 遺伝子の変異によるミトコンドリア鉄沈着は、*thiamine* 欠乏によるスクシニル CoA の不足が原因と考えられている(8)。ただし、*SLC19A2* の変異による鉄芽球性貧血は *XLSA* と異なり、血中プロトポルフィリンレベルの低下が認められず、また大球性であるため、*XLSA* 同様のヘム合成障害が原因であるかどうか疑問である。*PMPS* は *mitochondria DNA* の欠失によるものであり、神経・筋・外分泌機能に障害が認められ、多くは乳児期に死亡する(9)。鉄芽球の形成機序は明らかとなっていないが、呼吸鎖遺伝子の異常によって鉄の還元障害が起こり、フェロケラターゼによるプロトポルフィリンへの鉄挿入が不全となっている可能性が考えられる。*GLRX5* はヘムと並ぶ鉄利用分子である鉄—硫黄クラスターの合成に関わる遺伝子であり(10)、*ABCB7* はこの鉄—硫黄クラスターのミトコンドリアからの排出を担うトランスポーターである(11)。いずれも、鉄—硫黄クラスターの障害を通じてミトコンドリアにおける鉄の利用障害を誘導すると考えられているが、その機序は共通でない。すなわち、*GLRX5* の変異による鉄着は *IRP* を介した *ALAS2* 活性低下によるものと考えられているが、*ABCB7* の変異においては、これらの所見は確認されていない。*PUS1*、*YARS2*、*LARS2* は tRNA の生合成・代謝に関与する遺伝子であり、本遺伝子群の変異により、ミトコンドリアでのたんぱく質の翻訳に障害が生じるものと考えられているが、鉄利用障害に至る直接的な関与については明らかとなっていない(12,13)。いずれにおいても、ミトコンドリアでの鉄利用障害により、過剰な鉄がミトコンドリアに沈着し、環状鉄芽球が認められるようになる。この鉄過剰状態は細胞内の酸化還元反応を障害し、アポトーシスを誘導し貧血の発症に至ると考えられている(14)。さらに近年、ミトコンドリア DNA にコードされる *ATP6* 遺伝子の変異により *PUS1*・*YARS2*・*LARS2* 変異例と同様な筋症、乳酸アシドーシス、鉄芽球性貧血を呈する報告(15)、遺伝性鉄芽球性貧血とともに B 細胞の欠損、周期性発熱、発育障害を示す症候群(*SIFD*: sideroblastic anemia with immunodeficiency, periodic fevers, and developmental delay)が報告された(16)。*SIFD* の原因遺伝子は、tRNA の成熟に重要な *TRNT1* 遺伝子の変異であることが示唆されている(17)。最近、核内の DNA にコードされミトコンドリアの呼吸鎖の構成因子である *NDUFB11* の変異に伴う先天性鉄芽球性貧血が報告された。*NDUFB11* は X 連鎖性の遺伝様式を呈し、本症に特徴的に関わる変異はいずれも 93 番目のフェニルアラニンが欠損する形である(18)。

5. 臨床症状、検査所見

1) 貧血

病型により軽度～中等度まで認められる。原因遺伝子が同じであっても、変異によって重症度が異なる。

2) ヘモクロマトーシス

病型と輸血量によりその程度は異なる。

HFE 遺伝子に変異を認めるとヘモクロマトーシスの進行速度が速いが、日本人ではその遺伝子の変異の頻度は少ないといわれている。

3) その他の合併症

ALAS2 および *SLC25A38* 以外の遺伝子変異による遺伝性鉄芽球性貧血の場合、ミトコンドリア機能異常などにより、造血不全以外の臓器障害 (*Ataxia*、代謝性アシドーシス、睪外分泌不全、インスリン依存性糖尿病、神経症状など) を認めることがある。

4) 各病型の特徴 (表 4)

	遺伝様式	原因遺伝子	発症年齢	貧血の程度	MCV	合併症
XLSA	X連鎖	ALAS2	様々	軽～重度	小球性	鉄過剰症
SA/SLC25A38	常劣	SLC25A38	小児	重度	小球性	鉄過剰症
XLSA/A	X連鎖	ABCB7	小児	軽～中等度	小球性	失調症状
SA/GLRX5	常劣	GLRX5	成人	軽～重度	小球性	鉄過剰症
SA/ATP6	母系*	mt-ATP6	小児	中等度～重度	正～大球性	代謝性アシドーシス 筋症、神経系異常
PMPS	母系*	mtDNA	～乳児	重度	正～大球性	代謝性アシドーシス 外分泌機能低下、腎不全
MLASA1/PUS1	常劣	PUS1	小児	軽～重度	正～大球性	乳酸アシドーシス 筋症、心筋症
MLASA2/YARS2	常劣	YARS2	小児	軽～重度	正～大球性	乳酸アシドーシス 筋症、心筋症
MLASA/LARS2	常劣	LARS2	小児	重度	正～大球性	乳酸アシドーシス 痙攣、心筋症
SIFD/TRNT1	常劣	TRNT1	小児	重度	小球性	鉄過剰症、難聴、発熱 心筋症、発達障害
TRMA	常劣**	SLC19A2	様々	重度	大球性	糖尿病、聴力障害 難聴、心奇形
SA/NDUFB11	X連鎖	NDUFB11	様々	軽～中等度	正球性	乳酸アシドーシス
SA/HSPA9	常劣	HSPA9	様々	軽～中等度	小～正球性	?

略語：MCV, Mean corpuscular volume; XLSA, X-linked sideroblastic anemia;
XLSA/A, X-linked sideroblastic anemia with ataxia; PMPS, Pearson Marrow Pancreas Syndrome;
TRMA, Thiamine-responsive megaloblastic anemia; MLASA, Myopathy, Lactic Acidosis, and Sideroblastic Anemia;
SIFD, Sideroblastic anemia associated with B-cell immunodeficiency, Periodic Fevers, and Developmental Delay.
* 孤発例も多い ** 偽優性遺伝の報告もあり。

表 4 遺伝性鉄芽球性貧血の各病型の特徴的所見

6. 治療法

1) 薬物療法

(ア) ビタミン補充療法

pyridoxine 投与

XLSA では半分以上の患者が pyridoxine の経口投与に反応する(50- 100mg/day)。表 3 に XLSA における遺伝子変異を示す。Pyridoxine に反応する変異は網掛けで示す。

Thiamine 投与

TRMA でビタミン B1 (25 – 75mg/day)の投与で反応を示す。

その他の疾患では特異的な薬物療法はない。

(イ) 鉄キレート療法

特に輸血依存状態となった症例では、鉄過剰症によるヘモクロマトーシスのリスクが高く、フェリチン値、臓器障害の有無により、鉄キレート療法を行う。

2) 輸血療法

必要に応じて施行する。

3) 造血幹細胞移植

これまでに3例の報告がある(19)。いずれも造血能の回復を認めており、造血幹細胞移植は効果があると考えられる。ただし、ヘモクロマトーシスを伴っている症例が多く、その他の合併症が致命的となる可能性もあるため、前処置等に配慮が必要と考えられる。

7. 問題点・将来展望

遺伝性鉄芽球性貧血は、ビタミン B6 等で治療が可能ながあり、遺伝子の変異の同定が重要である。しかしながら、希少疾患であるため、症例の把握と、遺伝子解析のセンター化が必要である。さらに、今後は既知の遺伝子変異を有さない症例における変異遺伝子の同定が課題であり、同様の課題を持つ他の遺伝性造血不全グループと共同で新規遺伝子同定システムを構築する必要がある。

参考文献

1. Rudles RW, Falls HF. Hereditary (?sex-linked) anemia. *Am J Med Sci.* 1946;211:641-57
2. Cotter PD, Rucknagel DL, Bishop DF. X-linked sideroblastic anemia: identification of the mutation in the erythroid-specific δ -aminolevulinic synthase gene (ALAS2) in the original family described by Cooley. *Blood.* 1994; 84:3915-24.
3. Furuyama K, Harigae H, Kinoshita C, Shimada T, Miyaoka K, Kanda C, et al. Late-onset X-linked sideroblastic anemia following hemodialysis. *Blood.* 2003 ;101:4623-4.
4. Fujiwara T, Harigae H. Molecular pathophysiology and genetic mutations in congenital sideroblastic anemia. *Free Radic Biol Med.* 2019; 133: 179-185.
5. Bergmann AK, Campagne DR, McLoughlin EM, Agarwal S, Fleming MD, Bottomley SS, et al. Systemic molecular genetic analysis of congenital sideroblastic anemia: evidence for genetic heterogeneity and identification of novel mutations. *Pediatr Blood Cancer.* 2010; 54:271-278.
6. Ohba R., Furuyama K., Yoshida K., Fujiwara T., Fukuhara N., Onishi Y., Manabe A., Ito E., Ozawa K., Kojima S., Ogawa S., Harigae H. Clinical and genetic characteristics of congenital sideroblastic anemia: comparison with myelodysplastic syndrome with ring sideroblast (MDS-RS). *Ann Hematol.* 2012; 92: 1-9.
7. Guernsey DL, Jiang H, Campagna DR, Evans SC, Ferguson M, Kellogg MD, et al. Mutations in mitochondrial carrier family gene SLC25A38 cause nonsyndromic autosomal recessive congenital sideroblastic anemia. *Nat Genet.* 2009 ;41:651-3.
8. Labay V, Raz T, Baron D, Mandel H, Williams H, Barrett T, et al. Mutations in SLC19A2 cause thiamine-responsive megaloblastic anaemia associated with diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet.* 1999 ;22:300-4.
9. Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA, Naiman JL, Windmiller J, Lammi AT, et al. A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. *J Pediatr.* 1979;95:976-84.
10. Camaschella C, Campanella A, De Falco L, Boschetto L, Merlini R, Silvestri L, et al. The human counterpart of zebrafish shiraz shows sideroblastic-like microcytic anemia and iron overload. *Blood.* 2007;110:1353-8.
11. Allikmets R, Raskind WH, Hutchinson A, Schueck ND, Dean M, Koeller DM. Mutation of a putative mitochondrial iron transporter gene (ABC7) in X-linked sideroblastic anemia and ataxia (XLSA/A). *Hum Mol Genet.* 1999;8:743-9
12. Bykhovskaya Y, Casas K, Mengesha E, Inbal A, Fischel-Ghodsian N. Missense Mutation in Pseudouridine Synthase 1 (*PUS1*) Causes Mitochondrial Myopathy and Sideroblastic Anemia (MLASA) *Am J Hum Genet.* 2004 ;74:1303-8.
13. Riley LG, Cooper S, Hickey P, Rudinger-Thirion J, McKenzie M, Compton A, Lim SC, Thorburn D, Ryan MT, Giegé R, Bahlo M, Christodoulou J. Mutation of the mitochondrial tyrosyl-tRNA synthetase gene, *YARS2*, causes myopathy, lactic acidosis, and sideroblastic anemia--MLASA syndrome. *Am J Hum Genet.* 2010;87:52-9.
14. Harigae H, Nakajima O, Suwabe N, et al. Aberrant iron accumulation and oxidized status of erythroid-specific delta-aminolevulinic synthase (ALAS2)-deficient definitive erythroblasts. *Blood.* 2003;101:1188-93.
15. Burrage LC, Tang S, Wang J, Donti TR, Walkiewicz M, Luchak JM, Chen LC, Schmitt ES, Niu Z, Erana R, Hunter JV, Graham BH, Wong LJ, Scaglia F. Mitochondrial myopathy, lactic acidosis, and sideroblastic anemia (MLASA) plus associated with a novel de novo mutation (m.8969G>A) in the mitochondrial encoded ATP6 gene. *Mol Genet Metab.* 2014 Jun 30.
16. Wiseman DH, May A, Jolles S, Connor P, Powell C, Heeney MM, Giardina PJ, Klaassen RJ, Chakraborty P, Geraghty MT, Major-Cook N, Kannengiesser C, Thuret I, Thompson AA, Marques L, Hughes S, Bonney DK, Bottomley SS, Fleming MD, Wynn RF. A novel syndrome of congenital sideroblastic anemia, B-cell immunodeficiency, periodic fevers, and developmental delay (SIFD). *Blood.* 2013;122:112-23.
17. Chakraborty PK, Schmitz-Abe K, Kennedy EK, Mamady H, Naas T, Durie D, Campagna DR, Lau A, Sendamarai AK, Wiseman DH, May A, Jolles S, Connor P, Powell C, Heeney MM, Giardina

- PJ, Klaassen RJ, Kannengiesser C, Thuret I, Thompson AA, Marques L, Hughes S, Bonney DK, Bottomley SS, Wynn RF, Laxer RM, Minniti CP, Moppett J, Bordon V, Geraghty M, Joyce PB, Markianos K, Rudner AD, Holcik M, Fleming MD. Mutations in TRNT1 cause congenital sideroblastic anemia with immunodeficiency, fevers, and developmental delay (SIFD). *Blood*. 2014;124:2867-71.
18. Lichtenstein DA, Crispin AW, Sendamarai AK, Campagna DR, Schmitz-Abe K, Sousa CM, Kafina MD, Schmidt PJ, Niemeyer CM, Porter J, May A, Patnaik MM, Heeney MM, Kimmelman A, Bottomley SS, Paw BH, Markianos K, Fleming MD. A recurring mutation in the respiratory complex 1 protein NDUFB11 is responsible for a novel form of X-linked sideroblastic anemia. *Blood*. 2016;128:1913-1917.
19. Medeiros BC, Kolhouse JF, Cagnoni PJ, Ryder J, Nieto Y, Rabinovitch R et al., Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for congenital sideroblastic anemia. *Bone Marrow transplantation*. 2003;32:1053-6.