

Anemia megaloblástica nutricional por déficit de vitamina B12

Megaloblastic anaemia caused by a nutritional deficit of vitamin B12

Pedro Viegas*, Vítor Augusto**, Julieta Sousa***, Fok Sou Wai****, F. Fonseca Ferreira*****

Resumo

Os autores apresentam um caso clínico de uma doente com anemia megaloblástica detectada após período de 3 anos de duração de regime dietético auto-instituído, restritivo de carne, peixe, ovos e gorduras, na sequência de diagnóstico de hiperlipidemia efetuado pelo médico assistente.

Após marcha diagnóstica realizada durante o internamento hospitalar seriam excluídas diversas etiologias prováveis de megaloblastose e admitida a causa nutricional por déficit de vitamina B12.

O tratamento instituído, com cobalamina, e a modificação dos hábitos alimentares levariam à regressão total dos sintomas e parâmetros laboratoriais, confirmando a impressão diagnóstica inicial.

Os autores publicam este caso pela peculiaridade do mesmo resultante de um vegetarianismo involuntário complicado de anemia megaloblástica.

Palavras chave: anemia megaloblástica, cobalamina, vegetarianismo

Abstract

The authors present a case report of megaloblastic anaemia, detected after a three month duration, self-inflicted, diet, which excluded meat, fish, eggs and fat, following a diagnosis of hyperlipidaemia by the family doctor.

After in-hospital investigations excluded several probable causes of megaloblastosis a nutritional

deficiency of vitamin B12 admitted.

Treatment with cobalamin and dietary modification lead to total regression of symptoms and laboratory findings, which further confirmed the initial diagnostic hypothesis.

The authors publish this case report due to its peculiarity resulting from involuntary vegetarianism complicated by megaloblastic anaemia.

Key words: megaloblastic anaemia, cobalamin, vegetarianism

Introdução

As anemias megaloblásticas por déficit de vitamina B12 constituem um grupo de doenças caracterizado por alterações neurológicas, anemia macrocítica e anomalias morfológicas distintas das células hematopoiéticas da medula óssea associadas a inibição da síntese de ADN. O nível corporal total de vitamina B12 é de 3 a 5 mg, maioritariamente armazenada no fígado, sendo necessários 3 a 4 anos para se instalar um estado de deficiência¹.

A comunidade hindu indiana, com hábitos de vegetarianismo estrito, omitindo todos os produtos animais da respectiva dieta, é o paradigma da população atingida por megaloblastose nutricional^{1,2,3,4}.

A ingestão de 1 mg/dia de vitamina B12 responde às necessidades da maior parte da população⁵. A circulação entero-hepática de vitamina B12, intacta nos vegetarianos, contribui parcialmente para a manutenção de uma reserva corporal baixa, impedindo a progressão para um estado de deficiência grave¹.

Nos países ocidentais a manutenção de uma dieta de longa duração extremamente pobre é raramente causa de deficiência de vitamina B12 grave, encontrando-se, entre os vegetarianos, casos esporádicos de anemia megaloblástica, incluindo crianças amamentadas por mães vegetarianas⁶.

Caso clínico

G. F. R., doente do sexo feminino, 63 anos, raça caucasiana, operária de fábrica de descasque de arroz, natural e residente em Alcácer do Sal, foi internada em Abril de 1998 para esclarecimento de quadro de anemia macrocítica.

A doente era aparentemente saudável até há cerca de 3 anos, altura em que, em consulta de rotina do seu médico de família, lhe é detectada hipertensão arterial e hiperlipidemia, tendo sido aconselhada a iniciar uma dieta com restrição de gorduras, evitando nomeadamente "a carne e os molhos". A doente, que tentou cumprir escrupulosamente as indicações do seu médico, foi, contudo, reduzindo progressivamente o consumo de carne e de peixe até o cessar completamente.

* Interno do Internato Geral

** Assistente Hospitalar de Medicina Interna

*** Assistente Eventual de Medicina Interna

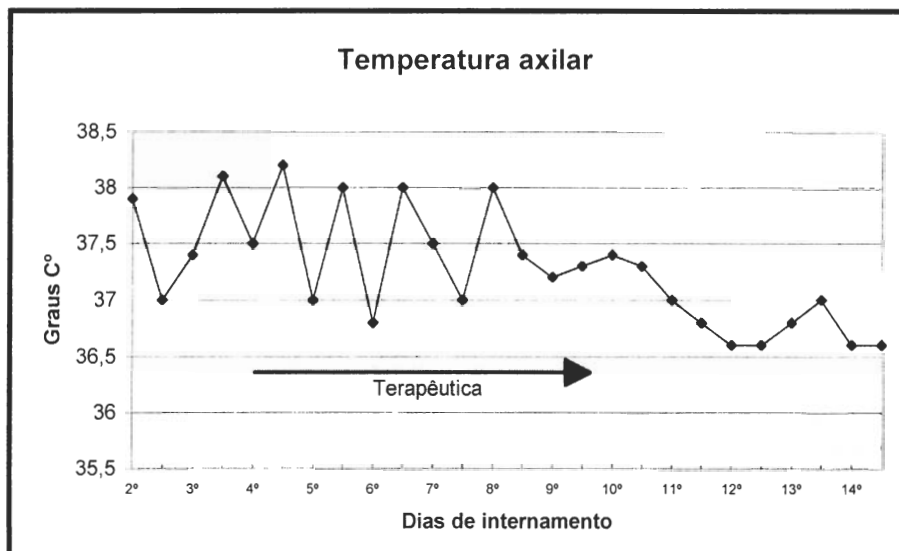
**** Assistente Graduada de Medicina Interna

***** Director de Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina I do Hospital de São Bernardo, Setúbal

Recebido para publicação a 19.03.99

Gráfico 1



No decorrer do ano que antecedeu o internamento houve instalação de quadro de astenia, adinamia, cansaço para médios esforços, tonturas e palpitações. Foram pedidos exames complementares de diagnóstico que revelaram anemia que não sabe caracterizar, tendo iniciado, nessa altura, terapêutica marcial. Nos últimos 2 meses os sintomas tornaram-se mais intensos, mencionando cansaço para pequenos esforços acompanhado de sensação precordial de carácter opressivo, sem dispneia associada. Concomitantemente houve instalação de anorexia, emagrecimento de 8 Kg, alteração do paladar e sensação desagradável na superfície da língua – “sentia a língua lisa e ardor”. Igualmente neste período referiu o aparecimento de febre, com temperatura diária entre 37°C e 38°C, e coloração amarelada das escleróticas.

O seu médico assistente pediu novos exames complementares de diagnóstico, que revelaram pancitopenia com anemia macrocítica grave (Hb 6g/dl), anisocromia e anisocitose acentuada, poiquilocitose, muitos macrócitos policromatófilos e abundantes neutrófilos hipersegmentados, razão pela qual é internada.

Foram negados outros sintomas do foro digestivo, assim como quaisquer outros sintomas de outros órgãos ou sistemas, nomeadamente neurológicos ou sugestivos de hipotireoidismo. Nunca foi submetida a cirurgia gástrica, ressecção intestinal ou qualquer outra cirurgia, além de uma apendicectomia. Cumpre medicação regular com ramipril, rejeitando a existência de hábitos alcoólicos ou ingestão de qualquer droga ilícita. Nega viagens ou estadias no

estrangeiro. Sem outros antecedentes pessoais ou familiares relevantes.

Durante o internamento registou-se a ocorrência de febre com padrão remittente (Gráfico 1). Objectivamente salientava-se pele e mucosas descoradas, escleróticas ictéricas, língua despapilada e vermelha, ausência de adenopatias e de estigmas de doença hepática crónica e tiróide sem alterações. Os exames do tórax e abdómen foram normais e o neurológico também não revelou alterações, nomeadamente ao nível da marcha, equilíbrio e sensibilidade profunda. Não se observaram, igualmente, lesões da retina.

De entre os resultados dos exames complementares efectuados durante o internamento destacam-se: hemograma que revelou pancitopenia com anemia macrocítica grave; esfregaço de sangue periférico com abundantes neutrófilos hipersegmentados, anisocitose acentuada e muitos macrócitos policromatófilos; LDH elevada e haptoglobina reduzida; hiperbilirrubinemia com predomínio da fracção indirecta; demonstração de citólise hepática; provas de função tiroideia sem alterações; sideremia, transferrina e ferritina dentro dos parâmetros normais; vitamina B₁₂ indoseável e ácido fólico normal (Tabela 1). As reacções de Widal, Huddleson e o monotest foram negativos. A ecografia abdominal, o clister opaco e o trânsito do delgado não revelaram alterações. A esofagogastroduodenoscopia revelou esofagite péptica, sem sinais de atrofia da mucosa gástrica.

A colonoscopia total com ileoscopia mostrou mucosa de aspecto endoscópico normal em toda a extensão.

As biópsias do íleo terminal apresentaram ligeiro infiltrado linfoplasmocitário, com alguns eosinófilos e presença de múltiplos agregados linfóides com centros germinativos.

O mielograma mostrou celularidade aumentada; séries eritrocitária e mielóide hiperclulares, com desvio esquerdo da curva maturativa e características megaloblastóides – metamielocitos e bastonetes gigantes; megacariócitos em vários estádios maturativos, plaquetogénicos, sendo alguns gigantes. Os restantes aspectos eram normais.

A biópsia óssea revelou medula marcadamente hiperclular; acentuada hiperplasia eritróide com dissociação da maturação nucleocitoplasmática e inversão da relação leucoeritroblástica; diseritropoiese e dismegacariopoiese. Ambos os procedimentos diagnósticos confirmaram a hipótese de anemia megaloblástica.

A pesquisa de anticorpos anticélulas parietais foi negativa.

Iniciou, ao 4º dia de internamento, terapêutica com vitamina B12 IM, havendo uma rápida regressão dos sintomas (Gráfico 1) e melhoria dos valores laboratoriais, com subida da hemoglobina e resposta reticulocitária (8,6%).

Teve alta com a indicação de retomar uma dieta com alimentos de origem animal e de ser seguida em consulta de Medicina Interna. Foi reavaliada 4 meses após o internamento, apresentando regressão total dos sintomas. Laboratorialmente apresentava valor de hemoglobina dentro dos parâmetros normais, reticulócitos ligeiramente aumentados e níveis de vitamina B12 normais (Tabela 2).

O perfil electroforético das lipoproteínas sugeriu a existência de uma dislipidemia do tipo IV de Fredrickson, motivo pelo qual foi endereçada à Consulta de Dislipidemias deste Hospital (Tabela 3).

Discussão

O caso clínico apresentado ilustra uma situação extremamente rara de anemia megaloblástica por défice nutricional de cobalamina, conseqüente à evicção de componentes fundamentais da alimentação da doente.

O diagnóstico inaugural, de anemia megaloblástica, adveio da análise do perfil laboratorial apresentado pela doente à data da admissão, designadamente a macrocitose eritrocitária com índice de volume globular médio superior a 110 fl num contexto de anemia grave, leucopenia e trombocitopenia associadas, a par das alterações do esfregaço de sangue periférico incluindo abundantes neutrófilos hipersegmentados e macrócitos policromatófilos.

Os achados cardinais da anemia megaloblástica resultam do apelidado síndrome neuro-anémico, combinação de ataxia postural e síndrome piramidal (mielose funicular) com anemia, complicada de “angor” de esforço ou insufi-

Tabela 1

	Internamento	Após 4 meses
Hemoglobina	6,0 g/dl	13,4 g/dl
Hematócrito	16,9%	39,6%
VGM	118,1 fl	94,4fl
Leucócitos	3.500/mm ³	6.700/mm ³
Plaquetas	139.000/mm ³	
Reticulócitos	8,6%	2,6%
LDH	13714 U/l	
Haptoglobina	<44,8 mg/dl	
Bilirrubina total	1,8 mg/dl	0,51 mg/dl
Bilirrubina indirecta	1,7 mg/dl	0,45 mg/dl
AST	122 U/l	29 U/l
ALT	91 U/l	28 U/l
T3	0,9 ng/ml	
T4	8,18 µg/ml	
TSH	1,4 uIU/ml	
Vitamina B₁₂	<60 pg/ml	518 pg/ml
Ácido fólico	13,4 ng/ml	
Lipidograma:		
Colesterol total	251 mg/dl	
Colesterol HDL	44 mg/dl	
Colesterol LDL	164 mg/dl	
Colesterol VLDL	43 mg/dl	
Triglicéridos	215 mg/dl	

ciência cardíaca congestiva nos idosos, constituindo o quadro de esclerose combinada medular⁷.

Um vasto leque de manifestações neurológicas, de que são exemplos a neuropatia simétrica de predomínio crural associada a parestesias ou ataxia, sobretudo em ambiente escuro, a incontinência esfinteriana ou a neuropatia óptica, podem interessar a evolução do défice de vitamina B₁₂, com ou sem anemia, independentemente da gravidade desta e da respectiva etiologia⁸. A inativação da metionina-sintetase resultante da exposição a protóxido de azoto desencadeia uma neuropatia similar, sugerindo uma hipotética

metilação defeituosa, na transformação de homocisteína em metionina, como explicação plausível etiopatogénica bioquímica da afectação do tecido miélinico, conforme estudos em primatas¹. Iguamente os quadros de índole psiquiátrica podem dominar, desde síndrome demencial orgânico a alterações neuróticas com instabilidade do humor, amnésia ou alucinações, como no caso em apreço⁷.

A anorexia e o emagrecimento são frequentes e juntam-se a sinais de glossite com língua avermelhada, de superfície lisa e brilhante, ocasionalmente ulcerada, classicamente designada glossite de Hunter⁷.

A febre, habitualmente de amplitude superior ou igual a 37,5° C, é comum em doentes com anemia grave ou moderada, atingindo por vezes 40° C, habitualmente em associação com trombocitopenia, elevações maiores da SGOT e bilirrubina. A temperatura corporal tende a regredir total e rapidamente após terapia de reposição, o que, a não suceder, sugere fortemente a probabilidade de existência de outra causa para a hipertermia⁹. Nesta doente a possibilidade de coexistência de ileíte terminal, patologia da zona de absorção da cobalamina, específica ou granulomatosa por doença de Crohn, poderia justificar a febre persistente associada. A acção bactericida diminuída por parte dos macrófagos deficientes em cobalamina é factor contributivo para a infecção tuberculosa², explicando a alta incidência desta afecção entre os vegetarianos da comunidade hindu no seio da população imigrante do Reino Unido de origem indiana¹⁰. A incidência de tuberculose em vegetarianos é de 133/1000 e de 48/1000 habitantes em indivíduos omnívoros¹⁰.

A realização de duas fibroscopias gástricas sem aspectos característicos de anemia de Biermer (perniciosa), ou seja, de gastrite atrófica com mucosa lisa, nacarada, em placas ou difusa, e a ausência de anticorpos anticélula parietal, de grande sensibilidade (cerca de 90% dos casos)⁷ levaram, em conjunto, à exclusão do teste de Schilling da investigação útil do caso, num contexto anamnésico forte de défice de índole nutricional. A origem imunológica da anemia perniciosa, frequentemente associada a diabetes mellitus ou doença tiroideia, devida a carência vitamínica por ausência de factor intrínseco de Castle, indispensável à absorção de vitamina B12, é mais frequente na segunda metade da vida e com predomínio no sexo feminino⁷.

Embora inesperado no mundo ocidental, fora dos hábitos vegetarianos estritos, consistindo uma raridade clínica, existe uma referência recente, em artigo publicado em 1997 pela Universidade de Munique, a um caso de uma mulher de 49 anos de idade com anemia megaloblástica

Tabela 2

Lipidograma:
Colesterol total: 251 mg/dl
Colesterol HDL: 44 mg/dl
Colesterol LDL: 164 mg/dl
Colesterol VLDL: 43 mg/dl
Triglicéridos: 215 mg/dl

causada pela deficiente dieta durante dois anos, limitada praticamente a doces, batatas fritas, limonada, café e chá, sem etanolismo adicional, apresentando défice misto de cobalamina e ácido fólico¹¹.

A carência de vitamina B12 não-biermeriana pode, de facto, resultar de diversos mecanismos, sendo a carência de aporte verdadeiramente excepcional. A malabsorção de origem gástrica surge na sequência de gastrectomia total ou ainda, na criança, por ausência ou anomalia congénita de factor intrínseco cursando com normocloridria. A malabsorção de origem intestinal ou pancreática é devida a ileíte de Crohn, ressecção ileal extensa, proliferação bacteriana em ansa cega, Botriocéfalo-Diphylobotrium lactum; doença celíaca; insuficiência pancreática, origem medicamentosa (colchicina e neomicina), e doença de Imerslund (malabsorção congénita selectiva devida a alterações do transporte enterocitário de vitamina B12). Por último, o défice congénito em transcobalamina II manifesta-se nas primeiras semanas de vida, apresentando taxa sérica de vitamina B12 paradoxalmente normal¹¹.

O tratamento assenta na correcção da megaloblastose e, se possível, da etiologia. A hidroxicobalamina é usada preferencialmente em relação à cianocobalamina.

Uma subida reticulocitária (10 a 15%) entre o terceiro e o sexto dia de tratamento, a megaloblastose medular revertendo nas primeiras 48 horas, um aumento lento das plaquetas e granulócitos, a diminuição dos níveis de LDH, bilirrubina e ferro sérico, e o desaparecimento das queixas digestivas em duas semanas são elementos que objectivamente representam a melhoria após início do tratamento. Pelo contrário, quando presentes, os sinais neurológicos regridem gradual e, por vezes, apenas parcialmente, deixando sequelas incapacitantes independentemente da terapêutica adequada.

O caso clínico apresentado ilustrará com aproximação a inscrição anónima do templo de Delfos: "Nada de demasiado - a medida em tudo."

Bibliografia

1. Hoffbrand AV. Megaloblastic anaemia and miscellaneous deficiency anaemias. In: Weatherall DJ, Ledinghan JGG, Warrell DA, eds. Oxford Text Book of Medicine, 3rd ed. Oxford University Press 1996: 3484-3500.
2. Chanarin I, Malkowska V, O'Hea AM, Rinsler MG, Price AB. Megaloblastic anaemia in a vegetarian Hindu community. *Lancet* 1985; 2(8465): 1168-1172.
3. Matthews JH, Wood JK. Megaloblastic anaemia in vegetarian Asians. *Clin Lab Haematol* 1984; 6(1): 1-7
4. Inamdar-Deshmurkh AB, Jathar VS, Joseph DA, Satoskar RS. Erythrocyte vitamin B₁₂ activity in healthy Indian lactovegetarians. *Br J Haematol* 1976; 32(3): 395-401
5. Baker SJ, Mathan VI. Evidence regarding the minimal daily requirement of dietary vitamin B₁₂. *Am J Clin Nutr* 1981; 34(11): 2423-2433.
6. Cheron G, Girot R, Zittoun J, Mouy R, Schmitz J, Rey J. Severe megaloblastic anemia in 6-month-old girl breast-fed by a vegetarian mother. *Arch Fr Pediatr* 1989; 46(3): 205-207.
7. Benboubker L, Colombat P. Anémie mégaloblastique de l'adulte. Physiopathologie, étiologie, diagnostic, principes du traitement. *Rev Prat* 1991; 41(17): 1619-1624.
8. Savage D, Gangaidzo I, Lindenbaum J, et al. Vitamin B₁₂ deficiency is the primary cause of megaloblastic anaemia in Zimbabwe. *Br J Haematol* 1994; 86(4): 844-850.
9. McKee LC Jr. Fever in megaloblastic anemia. *South Med J* 1979; 72(11) 1423-1424, 1428.
10. Chanarin I, Stephenson E. Vegetarian diet and cobalamin deficiency: their association with tuberculosis. *J Clin Pathol* 1988; 41(7): 759-762.
11. Tschop M, Folwaczny C, Schindlbeck N, Loeschke K. Megaloblastic anemia due to inadequate nutrition. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122(25-26): 820-824.