

Faculdade Pernambucana de Saúde

**HIPOVITAMINOSE B12 COMO CAUSA DE PANCITOPENIA:
UM RELATO DE CASO**

Autor(a): Thomas Araújo Eberle

Coautores(as): Filipe de Souza Leão Câmara

Caio de Araújo Coelho

Raphael Crespo Forne

Gabriel Diniz Melo Santos

Orientador(a): Marcela dos Santos Arruda

Coorientador(a): Lucyelli Luna Lopes de Amorim

Recife, 2024

Orientador(a): Marcela dos Santos Arruda²

Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP)

Telefone: 81 994593365

Email: marcelasantosarruda@gmail.com

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1336421795957499>

Coorientador(a): Lucyeli Luna Lopes de Amorim³

Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP)

Telefone: (81) 99561-3024

Email: lucyeliluna@hotmail.com

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2111290124504358>

Autor(a): Thomas Araújo Eberle¹

Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

Endereço: Rua Estrela, 100, Apt 2302, CEP 52060165, Casa Amarela, Recife (PE)

Telefone: 8198864-7622

Email: thomaseberle1@hotmail.com

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0442417866634447>

Orcid: <https://orcid.org/0009-0006-0134-0957>

Coautores(as):

Coautor 1: Filipe de Souza Leão Câmara¹

Faculdade Pernambucana Saúde (FPS)

Endereço: Rua Astronauta Neil Armstrong, 120, Apt 901, CEP 52060-170, Casa Amarela, Recife (PE)

Telefone: (81) 99251-7859

Email: Filipecamara75@gmail.com

Coautor 2: Caio de Araújo Coelho¹

Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

Endereço: Avenida Conselheiro Aguiar, 4221, apt 501, CEP 51021-020, Boa Viagem, Recife (PE)

Telefone: (87) 98122-2834

Email: caioaraujocoelho@gmail.com

Coautor 3: Raphael Crespo Forne¹

Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

Endereço: Rua Asterio Rufino Alves, 92, CEP: Santana, Recife (PE)

Telefone: (81) 99431-0983

Email: raphael.rforne@gmail.com

Coautor 4: Gabriel Diniz Melo Santos¹

Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

Endereço: Rua Simão Mendes, 92, CEP: , Tamarineira, Recife (PE)

Telefone: (81) 99663-2969

Email: gabrieldinizmelosantos@gmail.com

1. Estudante do Internato de medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS);
2. Médica Clínica Geral do Hospital de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife – PE;
3. Médica residente de Clínica Médica do Hospital de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife – PE;

RESUMO

Introdução: A pancitopenia é definida como a queda nas três linhagens celulares, resultando em anemia, leucopenia e trombocitopenia. Consiste em uma síndrome com ampla gama de diagnósticos diferenciais, tornando-se um desafio clínico.

Descrição: Paciente do sexo feminino, 41 anos, foi admitida em serviço de emergência com queixa de astenia, náuseas, tontura e menorragia há 4 meses. Exames evidenciaram pancitopenia (hemoglobina 4,4), com necessidade de hemotransfusão. Admitida em enfermaria ginecológica, onde inicialmente evidenciou-se miomatose uterina FIGO 04 e adeniose (por USG Transvaginal), achados desproporcionais à anemia da paciente. Transferida para Enfermaria de Clínica Médica para prosseguir investigação. Apresentava VCM de 105 fl e esfregaço de sangue periférico revelou neutrófilos hipersegmentados, sugerindo hipovitaminose B12, confirmada por dosagem sérica de 93 ng/L. Como fator de risco, a paciente usava metformina (2g/dia) há 10 anos para Diabetes Mellitus, sem acompanhamento regular. Iniciou-se tratamento com reposição parenteral de B12, recebendo alta após melhora clínica, mantendo reposição e ajuste do esquema antidiabético.

Discussão: A hipovitaminose de B12 é causa importante de anemia megaloblástica, podendo cursar com manifestações clínicas como pancitopenia. O diagnóstico deve ser considerado diante de pancitopenia inexplicada, macrocitose, neutrófilos hipersegmentados e sintomas neurológicos inexplicados. Trata-se de desordem com boa resposta à reposição vitamínica se identificada precocemente, enfatizando a importância de um fluxograma diagnóstico adequado.

Palavras-chave: Pancitopenia; Hipovitaminose de B12; Anemia.

1. INTRODUÇÃO

A pancitopenia é definida como a queda nas três linhagens celulares, resultando em anemia, leucopenia e trombocitopenia^{1,2}. Consiste em uma síndrome clínica com uma ampla gama de diagnósticos diferenciais, tornando-se um desafio clínico. De forma geral, a investigação consiste em diferenciar as causas de produção prejudicada, destruição periférica e a combinação dessas duas etiologias¹. O presente estudo teve como objetivo relatar um caso de hipovitaminose de vitamina B12, cuja apresentação da pancitopenia no diagnóstico inicial, por ser um diagnóstico raro, levantou dúvidas sobre a etiologia do quadro. Com uma abordagem minimamente invasiva, a equipe médica se baseou em exames físicos, laboratoriais, de esfregaço em sangue periférico para o diagnóstico da pancitopenia e efetivo tratamento com melhora dos parâmetros hematológicos⁴.

2. DESCRIÇÃO

Paciente de 41 anos foi admitida em serviço de Triagem Obstétrica com queixa de tontura, fraqueza, náuseas e aumento do fluxo menstrual há 4 meses. Exames mostraram anemia grave (hemoglobina 4,4) associada à leucopenia e plaquetopenia, o que motivou a transfusão de dois concentrados de hemácias. Em leito de enfermaria ginecológica, foi realizada USG transvaginal, que revelou miomatose uterina FIGO 04 e adenomiose, achados considerados desproporcionais à anemia da paciente. Transferida para a Enfermaria de Clínica Médica, onde foi realizada propedêutica de investigação de pancitopenia com recoleta da história clínica, novos exames laboratoriais e, antes de sugerir um mielograma, solicitado esfregaço de sangue periférico, que evidenciou neutrófilo hipersegmentado. Nesse contexto, levantada a hipótese diagnóstica de hipovitaminose B12, confirmada posteriormente com concentração de B12 sérica de 93ng/L. Paciente fazia uso de metformina 2g/dia por diagnóstico de Diabetes Mellitus há 10 anos, sem acompanhamento clínico regular. Diante do diagnóstico,

foi optado por tratamento intensivo com reposição parenteral de B12, apresentando melhora clínica e recebendo alta hospitalar com reposição de vitamina B12 oral e troca do esquema de antidiabéticos orais, além de consulta ambulatorial para seguimento de investigação de etiologia para a hipovitaminose. Em consultas ambulatoriais se queixou de astenia e dispneia aos pequenos esforços, principalmente em membros inferiores (MMII), associado a dor. De acordo com o quadro, foi prescrito pregabalina para o tratamento das parestesias e dor secundárias à hipovitaminose de B12. Exame laboratorial de anti-célula parietal se mostrou positivo (reagente 1/80) e eletroforese de proteínas sem alterações. Diante desses achados, tal etiologia para o quadro de hipovitaminose fala a favor de um quadro de anemia perniciosa, com aguardo de endoscopia digestiva alta para confirmação diagnóstica. O acompanhamento da vitamina B12 mostrou melhora dos níveis séricos para 238 pg/ml dois meses após internamento inicial, necessitando ainda de terapia intramuscular para reposição quinzenal de cobalamina.

3. DISCUSSÃO

3.1. Pancitopenia e hipovitaminose B12

A pancitopenia é definida como uma redução nas três linhas celulares do sangue periférico: eritrócitos, leucócitos e plaquetas devido a deficiência de síntese de DNA em todas as células em divisão^{1,2}. Os principais sintomas são relacionados com a anemia e trombocitopenia, como fadiga, petéquias, edema, sangramento mucocutâneo, epistaxe, além de predisposição às infecções do trato gastrointestinal e cutâneas³.

No esfregaço sanguíneo, há aniso e poiquilocitose com macroovalócitos, eritrócitos fragmentados, megaloblastos circulante e no caso de deficiência de vitamina B12, esquizócitos e neutrófilos hipersegmentados (6 a 10 lobos)^{1,2}; plaquetopenia com formas bizarras,

megaloblástos e plaquetas gigantes². Na medula óssea, a série vermelha encontra-se hiperplásica^{1,2}.

A pancitopenia é um achado importante de muitas doenças sistêmicas e hematológicas, levando o médico a ter em mente vários possíveis diagnósticos diferenciais. Dentre eles estão as doenças infecciosas (vírus Epstein-Barr, leishmania, citomegalovírus, parvovírus B19, influenza, vírus da hepatite, HIV, sepse bacteriana) até graves doenças hematológicas, como a síndrome hemofagocítica, neoplasias com comprometimento de medula óssea, falências medulares, medicamentos (antiepilépticos e antibióticos, entre outros) e hipovitaminose de vitamina B12^{1,2,3}, o que torna importante seguir uma linha de raciocínio para o diagnóstico da etiologia pancitopênica como mostra a Figura 1^{3,15}. Sendo uma das causas mais importantes de pancitopenia em países em desenvolvimento, a deficiência de vitamina B12 deve ser considerada como importante diagnóstico diferencial, visto que sua investigação é de fácil acesso e baixo custo, quando associado a clínica compatível seu rastreamento como parte da propedêutica inicial permite a redução de exames invasivos e de alto custo, assim como exposições desnecessárias dos pacientes a complicações.⁴

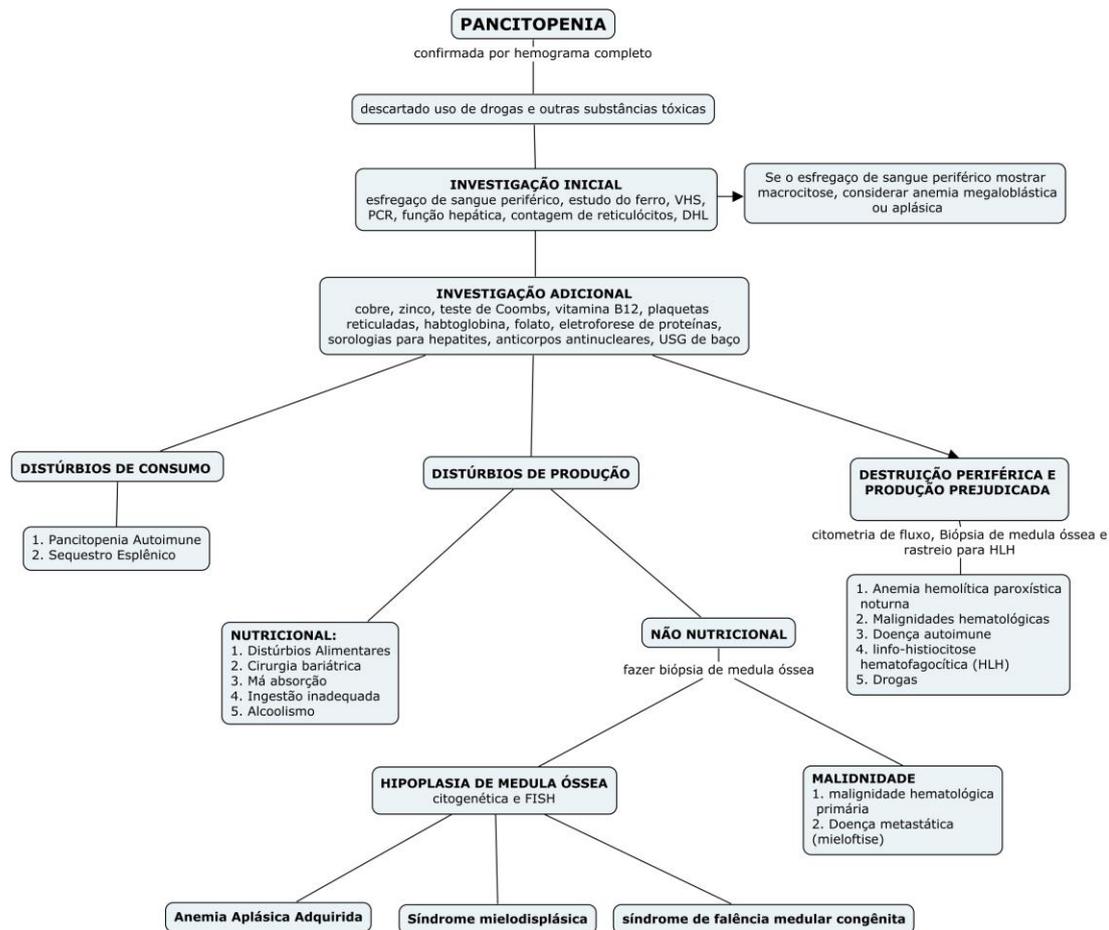


Figura 1. Fluxograma para investigação do diagnóstico etiológico da pancitopenia¹⁵

No caso de deficiência vitamínica, a medula óssea costuma ter excesso de megaloblastos, proveniente de uma alteração da síntese do DNA^{9,14}, o que resulta em uma hipertrofia compensatória do citoplasma, mas sem divisão do núcleo, assim como o núcleo celular desses eritroblastos mantém uma aparência imatura, enquanto o citoplasma continua a se diferenciar enriquecendo-se em hemoglobina, como representado na figura 2¹. A fragilidade dos eritroblastos leva à apoptose e hemólise intramedular, induzindo hiperplasia compensatória das células hematopoiéticas. A anemia megaloblástica associada à hiper-homocisteinemia e homocistinúria sugere um metabolismo anormal da vitamina B12 e do folato^{1,5}.

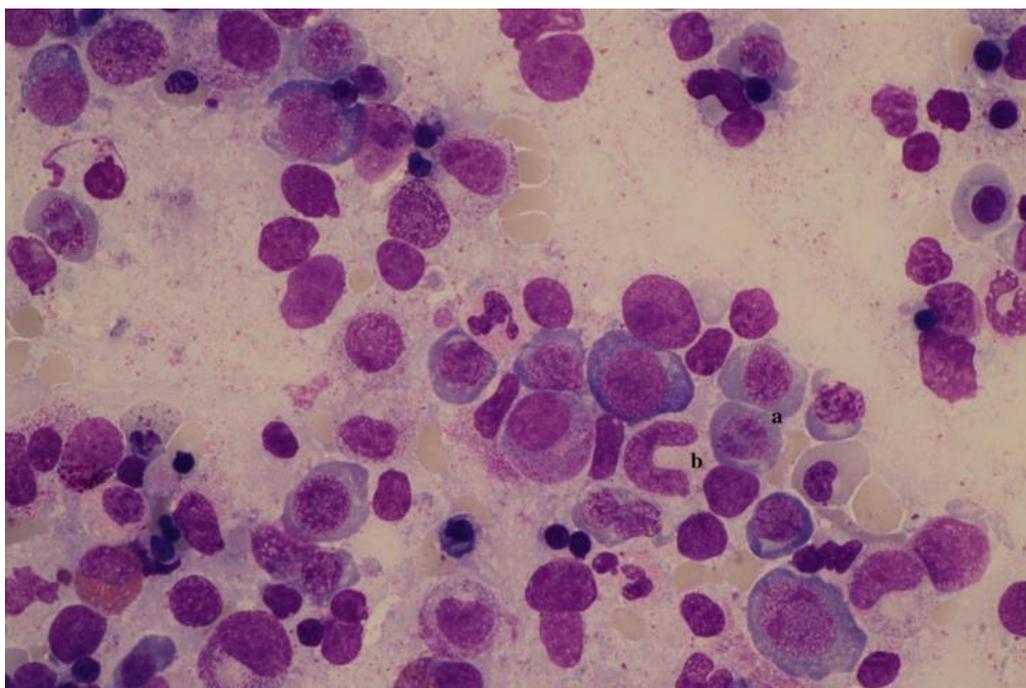


Figura 2. Mielograma. Hiperplasia eritroide com megaloblastos apresentando assincronismo de maturação nucleocitoplasmática (a) e metamielócito gigante (b)¹

3.2. Informações gerais da cobalamina

A vitamina B12 ou cobalamina é uma vitamina solúvel em água derivada exclusivamente do consumo de produtos de origem animal, carne ou laticínios. Sua ingestão diária varia entre 5 e 7 ug, de acordo com a dieta. A necessidade diária recomendada é de 2,4 g para adultos⁶. Seu armazenamento é principalmente hepático e as reservas são estimadas entre 2 e 5 mg. Isso corresponde a aproximadamente três anos de ingestão com uma dieta balanceada. Há, portanto, um atraso significativo entre um déficit de ingestão e um déficit celular, contribuindo para a dificuldade diagnóstica^{7,8}. A cobalamina está ligada às proteínas alimentares e, sob a ação da pepsina e do fluido gástrico, se dissocia e se liga à haptocorrina, uma proteína transportadora secretada pelas glândulas salivares e células gástricas. Este complexo é lisado no nível duodenal pela ação das secreções pancreáticas e biliares. A vitamina B12 então se liga ao fator intrínseco (FI) secretada pelas células gástricas, o qual ajuda a proteger a cobalamina do catabolismo bacteriano ao se ligar às células ileais terminais^{7,14}.

Diante disso, a difusão simples permite a absorção de 1 a 5% da dose de cobalamina ingerida⁷. A cobalamina é uma coenzima onipresente envolvida em duas vias do metabolismo intracelular. Primeiramente, participa da transformação do ácido metilmalônico (AM) em ácido succínico, um metabólito do ciclo do ácido cítrico. Em seguida, promove a conversão de homocisteína (HC) em metionina e permite o uso de folato na síntese de purinas para formação do DNA^{1,14}. Sua deficiência, portanto, é refletida preferencialmente por meio de células de replicação rápida, como células hematopoiéticas da pele e digestivas. Há ainda dano à bainha de mielina, o que causa manifestações neurológicas como confusão mental, neuropatia periférica, ataxia, depressão, entre outros^{1,9}.

3.3. Etiologias da deficiência de cobalamina

As etiologias da deficiência de cobalamina mais comum são: anemia perniciosa, gastrites, má absorção devido a cirurgia ou doença intestinal, insuficiência pancreática, dieta vegana, drogas que bloqueiam absorção (inibidores de bomba de prótons, biguanidas), alterações genéticas como deficiência da transcobalamina II⁹. A má digestão ou síndrome de não dissociação da vitamina B12 de suas proteínas transportadoras, alimentos ou haptocorrinas, é a causa mais comum¹⁰. Inclui ainda patologias que alteram o sistema de transporte e, portanto, sua absorção, como infecção por *Helicobacter pylori*, gastrite atrófica, insuficiência pancreática, supercrescimento bacteriano, até mesmo a ingestão de metformina ou inibidores da bomba de prótons¹

3.4. Sinais e sintomas da hipovitaminose de B12

Como a vitamina B12 está envolvida na formação do DNA, sua deficiência é preferencialmente refletida por meio de células que se replicam rapidamente, como células hematopoiéticas, cutâneas e digestivas¹. Além dos sintomas resultantes da redução da série

hematológica, a deficiência de vitamina B12 pode causar danos ao sistema nervoso secundários à desmielinização com degeneração vacuolar e glossite^{11,14}. Isso pode resultar em neuropatia periférica, comprometimento cognitivo e atrofia óptica. Suas manifestações clínicas variam do comprometimento do senso posicional e vibração até paresia espástica ou tetraparesia¹¹. A sequência do envolvimento geralmente consiste inicialmente em fraqueza e dormência gerais nas mãos e pés, seguidos por marcha instável, rigidez e fraqueza das extremidades inferiores, alteração nos reflexos patelares e de Aquiles com hiper/hiporeatividade, ou até mesmo arreflexia⁹. Pode haver ainda irritabilidade, apatia, sonolência, confusão mental, síndrome depressiva, declínio cognitivo e deficiência visual por envolvimento do nervo óptico em casos avançados. Sintomas neurológicos costumam aparecer com valores de cobalamina abaixo de 100 pg/ml⁹.

3.5. Diagnóstico da deficiência de vitamina B12

O manejo das reservas hepáticas, o sistema de reabsorção renal e um ciclo entero-hepático modulam o nível sérico de vitamina B12. Conforme falado acima, o ciclo da vitamina B12 envolve o AM e a HC e são, portanto, marcadores dessas vias metabólicas. Como existe conversão dessas substâncias, o seu aumento reflete uma deficiência celular de cobalamina^{12,14}. Estudos recentes são baseados no nível sérico total de vitamina B12, que deve ser inferior a 200 pg/mL em duas dosagens separadas, ou na combinação de um nível sérico de vitamina B12 abaixo de 200 pg/mL e elevação de AM ou HC para diagnosticar uma deficiência⁷. Idealmente, o diagnóstico de deficiência de B12 deve ser feito com base no ensaio concordante de dois desses três biomarcadores, cada um com limitações¹².

3.6. Estratégia terapêutica com reposição de cobalamina

O objetivo do tratamento é superar os déficits celulares e restaurar o estoque de vitaminas. Diferentes esquemas de administração são encontrados na literatura. Tradicionalmente se usa doses intramusculares de cianocobalamina de 1.000 mcg/dia por uma semana, depois 1.000 mcg/semana por um mês e, subsequentemente, 1.000 mcg/mês por toda a vida. Isso evita o envolvimento do fator intrínseco produzido pelas células parietais e sua absorção no íleo terminal. No entanto, sabe-se que 1% da vitamina B12 ingerida passivamente é absorvida sem participação do fator intrínseco, permitindo assim o tratamento oral com altas doses e taxas de resposta hematológica e neurológica semelhantes a curto prazo, ao mesmo tempo que reduz o custo e é melhor tolerada^{9,13,14}. A duração da substituição varia de acordo com a etiologia^{1,9}. Em uma causa reversível, a resolução dos sinais clínicos, bem como a normalização dos níveis séricos de cobalamina e hemograma, , seriam critérios para a decisão de interromper o tratamento, sendo necessário pelo menos um mês de tratamento para alcançar esse objetivo¹. Para pacientes com anemia, uma resposta hematológica a uma reticulocitose, isto é, acima de 65000/mm³, deve ser observada dentro de 7 a 10 dias para melhora de parâmetros^{1,14}

4. Referências

1. DEPUIS, Zoé et al. Pancytopenia Due to Vitamin B12 and Folic Acid Deficiency—A Case Report. *Pediatric Reports*, v. 14, n. 1, p. 106-114, 2022.
2. ORENZI, Therezinha F. Atlas Hematologia. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2005. E-book. ISBN 978-85-277-1997-1. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-1997-1/>. Acesso em: 21 set. 2024.
3. MORALES-QUINTERO, Natália; MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, Lina María. Pancitopenia: abordagem diagnóstica. Revisão da literatura. *Salutem Scientia Spiritus*, v. 10, não. 2, pág. 50-56, 2024.
4. OLIVEIRA, J. P. et al. PANCITOPENIA GRAVE SECUNDÁRIA A DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12: RELATO DE CASO. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 44, p. S626-S627, 2022.
5. DE LONLAY, P. et al. Manifestations hématologiques dans les erreurs innées du métabolisme. *Archives de pédiatrie*, v. 9, n. 8, p. 822-835, 2002.
6. Kneller, K. Les vitamines en pédiatrie. *Rev. Med. Brux.* 33, 339–345, 2012.
7. RUFENACHT, P.; MACH-PASCUAL, S.; ITEN, A. Hypovitaminose B 12: challenge. *Rev Med Suisse*, v. 4, p. 2212-7, 2008.
8. BOSCO, C.; FAVRAT, B.; CHESEAUX, M. Carences en vitamine B12 et fer: du diagnostic au suivi. *Rev Med Suisse*, v. 8, p. 1348-51, 2012.
9. CABRERIZO-GARCÍA, José Luis et al. Subacute combined spinal cord degeneration and pancytopenia secondary to severe vitamin B12 deficiency. *Sao Paulo Medical Journal*, v. 130, p. 259-262, 2012.
10. SHIPTON, Michael J.; THACHIL, Jecko. Vitamin B12 deficiency—A 21st century perspective. *Clinical medicine*, v. 15, n. 2, p. 145-150, 2015
11. WENCESLAU, João Carlos Saraiva; DA SILVA, Herivaldo Ferreira; DE SOUSA OLIVEIRA, Deivide. Pancitopenia em pacientes com anemia perniciosa. Estudo descritivo de 33 casos. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v. 15, n. 4, p. 222-225, 2017.
12. HANNIBAL, Luciana et al. Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Frontiers in molecular biosciences*, v. 3, p. 27, 2016.
13. BUTLER, Christopher C. et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Family practice*, v. 23, n. 3, p. 279-285, 2006.
14. HO, Cynthia H. et al. 2-year-old girl with pancytopenia due to vitamin B12 (cobalamin) deficiency. *J Paediatr Child Health*, v. 50, n. 11, p. 926-928, 2014.
15. GNANARAJ, Jerome et al. Approach to pancytopenia: Diagnostic algorithm for clinical hematologists. *Blood reviews*, v. 32, n. 5, p. 361-367, 2018.

