Deficiência de cianocobalamina como causa de pancitopenia: relato de um caso e levantamento de literatura

*Henrique Souza Barros de Oliveira¹, Ana Luiza de Rezende Lelot¹,
Marina Moreno Souza Leite¹, Deise Aparecida Moreira², Andrea Makssoudian³*

Departamento de clínica pediátrica do Hospital Geral de Carapicuíba (HGC)

RESUMO

Contexto: A pancitopenia é uma condição clínica grave caracterizada pela diminuição simultânea dos níveis séricos dos glóbulos vermelhos, brancos e plaquetários. A sua resolução só ocorre quando tratado o processo etiológico. **Descrição do caso:** Nesse estudo, relatou-se o caso de um paciente pediátrico, procedente de região carente, que foi trazido ao serviço de referência da região pela mãe com quadro progressivo de queda do estado geral, inapetência, diarreia, náuseas e vômitos. Esses sintomas haviam se iniciado cinco dias antes. No recordatório alimentar, a responsável relatou dieta pobre em alimentos de origem animal e vegetal, tendo, ainda, histórico de internação recente. Ao exame físico, apresentou-se hipocorado, com palidez cutânea, sinais vitais normais e sem demais alterações dignas de nota. Inicialmente, solicitaram-se exames complementares que mostraram pancitopenia associada a leucocitúria. Instituídos sintomáticos e antibioticoterapia de amplo espectro para determinado foco. No sexto dia de internação, o paciente evoluiu com quadro séptico, necessitando de transferência e terapia intensiva. Após estabilização do quadro infeccioso, o paciente retornou à enfermaria do serviço para continuidade do tratamento e investigação etiológica da pancitopenia. Por meio de exames complementares, foi possível identificar que a anemia normocítica e normocrômica se tratava de deficiência de vitamina B12 de apresentação atípica. **Discussão:** Diante de casos com apresentação atípica associada à pancitopenia, é necessário considerar a possibilidade de deficiência de micronutrientes, por se tratar de uma condição frequente em nosso país. **Conclusão:** O presente relato de caso pode ser utilizado como alerta a profissionais de saúde, para que considerem a deficiência de cianocobalamina como causa de pancitopenia, principalmente em regiões mais vulneráveis, visto que essa condição pode estar associada a quadros graves e que ameaçam a vida.

PALAVRAS-CHAVE: Vitamina B 12, anemia megaloblástica, pancitopenia, saúde da criança, doenças hematológicas

¹Médicos pela Faculdade de Medicina do Centro Universitário São Camilo (CUSC-SP).

²Médica pediatra pelo Hospital Geral de Carapicuíba (HGC).

³Médica pediatra pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenadora do Departamento de Clínica Pediátrica e do Programa de Residência Médica em Pediatria do Hospital Geral de Carapicuíba (HGC). Docente responsável e preceptora do internato de pediatria da Faculdade de Medicina do Centro Universitário São Camilo (CUSC-SP).

Endereço para correspondência:

Andrea Makssoudian

Departamento de Clínica Pediátrica do Hospital Geral de Carapicuíba (HGC)

Rua da Pedreira, 95 — Parque José Alexandre — Carapicuíba (SP) — CEP 06321-665

Cel. (11) 4185-7519 — E-mail: andreamakssoud@hotmail.com

Fonte de fomento: o presente estudo não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa auxílio. Conflito de interesse: os autores declaram inexistência de conflito de interesses na realização desta pesquisa.

Entrada: 23 de abril de 2019. Última modificação: 29 de dezembro de 2019. Aceito: 16 de janeiro de 2020.

INTRODUÇÃO

A deficiência de micronutrientes, sendo representados por vitaminas e minerais vitais, é uma causa importante de desnutrição passível de prevenção em diversos países. Os micronutrientes são essenciais para geração de reações bioquímicas no organismo, crescimento físico e desenvolvimento neurológico. A vitamina B12, também denominada cobalamina ou cianocobalamina, compõe esse grupo e é uma das oito vitaminas B, cuja importância no metabolismo celular é amplamente reconhecida. A vitamina B12 desempenha papel na síntese e manutenção do material genético, eritropoese, formação e manutenção do sistema musculoesquelético e do sistema nervoso.^{1,2}

Os níveis séricos de cianocobalamina podem ser determinados e associados às condições clínicas como: adequado/suficiente; deficiência subclínica; insuficiente/deficiente.³ Níveis séricos insuficientes de cianocobalamina podem levar a manifestações clínicas associadas aos sistemas hematológico e neurológico, já que essa vitamina desempenha papel crucial no funcionamento e síntese de componentes desses sistemas. Em casos severos, encontram-se parestesia, déficits sensoriais, perda de reflexos profundos, paralisia e até crise convulsiva.^{1,3-7}

OBJETIVO

Este estudo se propôs a reportar um caso atípico de pancitopenia como principal sinal associado a deficiência de cianocobalamina.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente de um ano e seis meses, do sexo masculino, 9 kg, procedente de Carapicuíba (SP), com pais hígidos não consanguíneos, nascido a termo e de parto cesárea sem intercorrências, recebeu aleitamento materno exclusivo até os seis meses de vida; encontrava-se com carteira de vacinação atualizada e com desenvolvimento neuropsicomotor adequado para a idade.

Cinco dias antes da data em que se apresentou à unidade, o paciente havia iniciado quadro de inapetência, queda do estado geral, diarreia, náuseas e vômitos. Tinha história de internação recente, devido aos mesmos sintomas apresentados nesta internação. No recordatório alimentar, notou-se que o paciente recebia dieta pobre em proteínas de origem animal e vegetal. No momento da admissão hospitalar, o paciente encontrava-se hipocorado, com palidez cutânea, abdome globoso, distendido, indolor à palpação superficial e profunda e sem visceromegalias. Além disso, não foram encontradas, no exame, alterações dos sinais vitais, déficits neurológicos e demais alterações dignas de nota.

A **Tabela 1** apresenta os principais exames e resultados encontrados na investigação laboratorial do paciente de um

ano e seis meses internado em um serviço de saúde referenciado para investigação de pancitopenia.

No terceiro dia de internação hospitalar, a urocultura colhida na admissão e o antibiograma revelaram crescimento de *Proteus mirabilis* sensível a ceftriaxone. Portanto, iniciou-se antibioticoterapia recomendada. No sexto dia de internação hospitalar, o paciente apresentou piora súbita do estado geral, associada a hipoperfusão periférica, extremidades frias com pulsos fracos, pele rendilhada e gemência. Abriu-se o protocolo de sepse, com base em coleta de culturas de todos os sítios (urinário, hematológico e do líquido cefalorraquidiano), reposição volêmica precoce, troca da antibioticoterapia para vancomicina e cefepime e avaliação laboratorial completa para detecção de disfunção orgânica. Após as medidas iniciais serem instituídas, drogas vasoativas foram necessárias para estabilização do quadro hemodinâmico. E, então, realizou-se transferência para a unidade de terapia intensiva pediátrica do serviço. A hemocultura colhida no momento da manifestação do quadro séptico constatou crescimento de *Serratia marscescens*, produtora de beta-lactamase de espectro ampliado sensível a meropenem, realizando-se, assim, outra substituição da antibioticoterapia (cefepime por

Tabela 1. Principais exames e respectivos resultados encontrados na admissão de um paciente pediátrico de um ano e seis meses admitido com pancitopenia em um serviço de saúde referenciado localizado em Carapicuíba (SP), 2018

Exames laboratoriais	Resultados
Hemograma	
Hemoglobina	6,8 g/dL
Hematócrito	21,5 %
H.C.M.	28,6 pg
V.C.M.	80,2 fL
C.H.C.M.	30,5 g/dL
R.D.W.	36,3 %
Reticulócitos	0,7 %
Leucócitos totais	3,8 mil/mm ³
Plaquetas	21 mil/mm ³
PCR	2,3 mg/L
Urina tipo I	
Leucócitos	26 mil/mL
Hemácias	2 mil/mL
Perfil de ferro	
Ferro sérico	71
Ferritina	126,6
Transferrina	121
Eletroforese de hemoglobina	
Hemoglobina A1	91,9 %
Hemoglobina A2	6,2 %
Hemoglobina Fetal	1,9 %

H.C.M = hemoglobina corpuscular média; V.C.M = volume corpuscular médio; C.H.C.M = concentração da hemoglobina corpuscular média; R.D.W = red cell distribution width; PCR = proteína C reativa.

meropenem). Os exames colhidos mostravam proteína C reativa elevada (142,2 mg/L) associada a pancitopenia – anemia (hemoglobina 7,6 g/dL), leucopenia (4,9 mil/mm³) associada a linfocitose (3,822/mm³) e plaquetopenia (104 mil/mm³). Durante a permanência do paciente na unidade de terapia intensiva, necessitou de concentrados de hemácias e plaquetas para melhora do quadro hemodinâmico.

Após a estabilização do quadro séptico, o paciente retornou à unidade de internação pediátrica para continuidade do tratamento. Nessa ocasião, o paciente apresentava-se com os seguintes parâmetros hematimétricos: anemia (hemoglobina 9,6 g/dL associada a anisocitose moderada), leucócitos inalterados (6,9 mil/mm³ sem desvio à esquerda ou à direita) e plaquetopenia (89 mil/mm³ confirmadas em lâmina). Em razão do quadro persistente de anemia normocítica (VCM 82,4 fL) e normocrômica (HCM 34,7 fL) a esclarecer, e, mesmo após estabilização do quadro séptico, optou-se por manter a internação para investigação etiológica.

Foram colhidas sorologias (citomegalovírus, Epstein-Barr e toxoplasmose), dosagem sérica de vitamina B12, ácido fólico e mielograma. As sorologias evidenciaram imunoglobulina G (IgG) e imunoglobulina M (IgM) positivos para citomegalovírus e o restante das sorologias negativas. A dosagem sérica de ácido fólico foi igual a 5,6 ng/mL, vitamina B12 < 150 pg/mL e o mielograma evidenciou células de Tempka-Braun, série vermelha com hiperplasticidade relativa e absoluta, eritropoese macroeritroblástica, megaloblastóide e formas megaloblasticas, série megalocariocítica normocelular com presença de megacariócitos hiperlobulados.

Diante da constatação da carência de vitamina B12, iniciou-se a sua reposição parenteral uma vez ao dia durante uma semana e, após esse período, uma vez por semana. Após a suplementação dentro de um período de 30 dias, o paciente foi reavaliado e notou-se melhora clínica significativa, recuperação da pancitopenia (hemoglobina 11,5 g/dL; leucócitos 17 mil/mm³; plaquetas 140 mil/mm³) e dos níveis séricos de vitamina B12 (> 1.000 pg/mL).

Este relato foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário São Camilo, São Paulo, sob o número 2.719.811 e CAAE 90703118.5.0000.0062 no dia 18 de junho de 2018.

DISCUSSÃO

A pancitopenia (diminuição simultânea e significativa dos níveis séricos das séries vermelhas, brancas e plaquetárias) é uma condição clínica grave que só tem resolução quando tratado o processo etiológico. As causas de pancitopenia podem ser inúmeras e o diagnóstico etiológico nem sempre é rápido e simples. Para a identificação da pancitopenia, deve-se

lançar mão de diversos exames que permitam excluir causas como anemia por deficiência de ferro, hemoglobinopatias, doenças de absorção, infecção por *Helicobacter pylori*, afecções gastrointestinais, infecção viral, leucemia, mielofibrose, mielodisplasias, doenças autoimunes e medicações. Neste relato de caso, não se realizou investigação para presença de doenças de absorção e afecções gastrointestinais, visto que a anamnese, a história social, o quadro clínico e os exames laboratoriais apontaram para deficiência na ingestão. Cabe ressaltar, ainda, que a manifestação atípica da anemia por deficiência de cianocobalamina pode variar de sintomas psiquiátricos e neurológicos até a quadro de pancitopenia com sinais e sintomas pouco específicos.^{8,9}

A gravidade da pancitopenia e a patologia subjacente determinam o manejo e o prognóstico do paciente. Assim como visto neste estudo de caso, os pacientes citopênicos apresentam maior susceptibilidade no desenvolvimento de quadros sépticos, sem qualquer sinal prévio de infecção, podendo, ainda, apresentar apenas mal-estar geral e/ou febre sem sinais localizatórios.⁹

A experiência e o conhecimento técnico dos profissionais podem influenciar significativamente o curso clínico da doença, assim como a disponibilidade de recursos médicos do serviço, como exames laboratoriais e de imagem de grande sensibilidade e especificidade.⁸

Em nosso meio, a baixa condição socioeconômica e o nível de instrução dos pais estão intrinsecamente relacionados ao maior desenvolvimento de doenças carenciais. Esses fatores levam a dietas pobres em vários nutrientes, gerando crescimento e desenvolvimento inadequados e condições preveníveis. Estudos mostram que religião, saneamento básico, condição prévia da saúde e práticas culturais e políticas são fatores que, também, podem influenciar nos níveis séricos de nutrientes/vitaminas de um determinado indivíduo. Assim, explica-se uma condição subclínica prévia, com concentração marginal de cianocobalamina, ser prevalente em populações de regiões carentes.¹⁰

Em nível mundial, estudos comparativos entre países subdesenvolvidos *versus* desenvolvidos mostram drástica diferença nos níveis de vitamina B12, sendo encontrado predomínio de concentrações baixas em grupos da América do Sul, África e Ásia e concentrações marginais ou elevadas em grupos da América do Norte. Observa-se, ainda, que crianças, adolescentes e gestantes tendem a ter maior vulnerabilidade aos baixos níveis séricos de vitamina B12 em países subdesenvolvidos.^{1,3,4,7}

Cabe dizer que os níveis de vitamina B12 e seus biomarcadores sofrem variações durante a vida, sendo que fases de grande demanda e rápido crescimento sofrem alterações significativas.^{1,3,4,5,7}

Realizou-se revisão da literatura em busca de casos clínicos publicados similares ao do presente estudo, por meio de pesquisa online nas seguintes bases de dados e interface de

pesquisa: MEDLINE, SciELO e LILACS utilizando os termos *Medical Subject Headings* (MeSH): “*anemia*”, “*vitamin B 12*”, “*deficiency/cobalamin*”, “*pancytopenia*” e “*child*”. Foram incluídos artigos que relataram casos únicos ou série de casos relacionados à temática aqui apresentada e discutida. Além disso, para inclusão, a busca não se limitou ao período de publicação e ao idioma do artigo. Quanto à exclusão, utilizaram-se os seguintes critérios: artigos em duplicata; texto completo não disponível; e publicações referentes a resumos de eventos científicos. Todos os artigos foram analisados de acordo com os seus títulos e resumos (triagem). Após, os artigos considerados potencialmente relevantes foram obtidos na íntegra, por meio dos periódicos disponíveis nas respectivas bases de dados, lidos e analisados para avaliação de sua inclusão na revisão. Ao final, encontraram-se apenas 11 relatos, conforme apresentado na **Tabela 2**, mas apenas 9 tiveram apresentação clínica semelhante à deste estudo.

Em pediatria, o aparecimento e a severidade dos sintomas variam conforme a faixa etária, e realizar um diagnóstico correto de maneira precoce em conjunto com uma terapia suplementar são indicadores cruciais na prevenção de sequelas neurológicas irreversíveis.

CONCLUSÃO

Conclui-se que, ao defrontarmos com casos de pancitopenia, principalmente em áreas mais susceptíveis à alimentação inadequada, é aconselhável considerar a possibilidade de deficiência de cianocobalamina, condição esta que pode estar associada a quadros graves, como infecções que ameaçam a vida.

Tabela 2. Resultados da busca avançada da literatura, realizada em 2 de março de 2019, em duas bases de dados médicas e em uma biblioteca eletrônica referencial sobre casos de pancitopenia associada à deficiência de vitamina B 12/cobalamina

Base de dados/ Interface de pesquisas	Estratégia de busca	Artigos encontrados	Relatos de casos sobre pancitopenia associada a deficiência de vitamina B12/cobalamina
MEDLINE (via PubMed)	((Anemia) AND (Vitamin B 12 deficiency) OR (Cobalamin) AND (Pancytopenia) AND (Child)) [MeSH] Filtro: “case reports”	11	6 relatos de caso 3 series de casos
SciELO (Scientific Electronic Library Oline)	((Anemia) AND (Vitamin B 12 deficiency) OR (Cobalamin) AND (Pancytopenia) AND (Child)) [MeSH] Filtro: “case reports”	0	0
LILACS (via Bireme)	((Anemia) AND (Vitamin B 12 deficiency) OR (Cobalamin) AND (Pancytopenia) AND (Child)) [MeSH]	0	0

REFERÊNCIAS

- Çoban S, Keskin EY, Igde M. Association between maternal and infantile markers of cobalamin status during the first month post-delivery. *Indian J Pediatr.* 2018;85(7):517-22. doi: 10.1007/s12098-017-2598-4.
- Bellows AL, Smith ER, Muhihi A, et al. Micronutrient deficiencies among breastfeeding infants in Tanzania. *Nutrients.* 2017;9(11). pii: E1258. PMID: 29149073; doi: 10.3390/nu9111258.
- Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, et al. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17054. PMID: 28660890; doi: 10.1038/nrdp.2017.40.
- Reinson K, Kunnapas K, Kriisa A, et al. High incidence of low vitamin B12 levels in Estonian newborns. *Mol Genet Metab Rep.* 2018;15:1-5. PMID: 29387561; doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.11.002.
- Meena MK, Sharma S, Bhasin H, et al. Vitamin B 12 Deficiency in Children With Infantile Spasms: A Case-Control Study. *J Child Neurol.* 2018;33(12):767-71. PMID: 30032694; doi: 10.1177/0883073818787062.
- Green R, Datta Mitra A. Megaloblastic anemias: nutritional and other causes. *Med Clin N Am.* 2017;101(2):297-317. PMID: 28189172; doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.013.
- Calik M, Aktas MS, Cecen E, et al. The association between serum vitamin B12 deficiency and tension-type headache in Turkish children. *Neurol Sci.* 2018;39(6):1009-14. PMID: 29520674; doi: 10.1007/s10072-018-3286-5.
- Yokus O, Gedik H. Etiological causes of pancytopenia: A report of 137 cases. *Avicenna J Med.* 2016; 6(4):109-12. PMID: 27843799; doi: 10.4103/2231-0770.191447.
- Gayathri BN, Rao KS. Pancytopenia: a clinico hematological study. *J Lab Physicians.* 2011;3(1):15-20. PMID: 21701657; doi: 10.4103/0974-2727.78555.
- McLean E, Cogswell H, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anemia, WHO vitamin and mineral nutrition information system, 1993-2005. *Public Health Nutr.* 2009;12(4):444-54. PMID: 18498676; doi: 10.1017/s1368980008002401.