

Relato de Caso

# Pancitopenia como apresentação inicial de anemia perniciosa: relato de caso de uma abordagem minimamente invasiva

Mariana Cristina Gomes Morila <sup>1,\*</sup>, Ricardo Pasquini Neto <sup>1</sup>, Lucas Latchuk Martins <sup>2</sup>, Lucas Wagner Gortz <sup>2</sup>, Guilherme Augusto Nazar <sup>2</sup>, Maurício de Carvalho <sup>1,2</sup>

1 Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

2 Departamento de Clínica Médica, Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

\* Correspondência: marianagomesmorila@gmail.com.

**Resumo:** A pancitopenia frequentemente é associada a neoplasias comprometedoras da medula óssea, falências medulares e infecções. Sua manifestação associada a deficiência de vitamina B12 apesar de rara, também pode ser encontrada. Ao pensar nos diagnósticos diferenciais, a hipovitaminose deve ser considerada para reduzir a exposição do paciente à investigação invasiva e de alto custo. Nesse contexto, o presente relato de caso buscou apresentar uma abordagem minimamente invasiva para o diagnóstico da anemia perniciosa com inicial apresentação de pancitopenia.

**Palavras-Chaves:** Pancitopenia; Anemia perniciosa; Deficiência de vitaminas do complexo B.

**Citação:** Morila MCG, Pasquini-Neto R, Martins LL, Gortz LW, Nazar GA, Carvalho M. Pancitopenia como apresentação inicial de anemia perniciosa: relato de caso de uma abordagem minimamente invasiva. Brazilian Journal of Case Reports. 2023 Oct-Dec;03(4):41-46.

Recebido: 18 Julho 2022

Aceito: 27 Junho 2023

Publicado: 28 Junho 2023



**Copyright:** Este trabalho é licenciado por uma licença Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

## 1. Introdução

Quadros de pancitopenia comumente estão associados a neoplasias com comprometimento de medula óssea, falências medulares e infecções, sendo que a manifestação nos casos de deficiência da B<sub>12</sub> é rara. Nesse sentido, os profissionais da saúde devem estar aptos a identificar corretamente a etiologia do quadro de modo que esta hipovitaminose possa ser considerada como possível diagnóstico diferencial. Isso permite a redução das investigações invasivas e de alto custo, assim como exposições desnecessárias dos pacientes [1-4].

O presente estudo teve como objetivo relatar um caso de anemia perniciosa cuja apresentação da pancitopenia no diagnóstico inicial levantou dúvidas sobre a etiologia do quadro. Com uma abordagem minimamente invasiva, a equipe médica se baseia em exames físicos, laboratoriais, de esfregaço em sangue periférico e de endoscopia digestiva alta para diagnosticar a anemia perniciosa. Este relato enfatiza a importância de uma anamnese e exame físico minuciosos para orientar a investigação diagnóstica e a decisão de condutas, especialmente diante de resultados laboratoriais que sugeriram pancitopenia.

## 2. Relato de Caso

Paciente feminina, 70 anos, procura atendimento médico por queixa de tontura e sinais de fraqueza diárias, perda ponderal significativa, vômitos de repetição e dor epigástrica com dois meses de evolução. Relata que na última semana apresentou um quadro de febre (38°C) sem foco infeccioso localizado. O marido, acompanhante na consulta, referiu tristeza e preocupação da esposa com a filha que reside em outro estado, acarretando considerável redução da ingestão de alimentos nas últimas semanas. A paciente negou ser portadora de comorbidades, utilizar medicamentos de uso contínuo, ser tabagista e

etilista. A história familiar não apresentou informação relevante durante a investigação da anamnese.

Ao exame físico, a paciente se demonstrou colaborativa, lúcida e orientada em tempo e espaço, com bom estado geral. Entretanto, estava hipocorada +++/IV desidratada +/-IV e icterica em escleras. A pressão arterial aferida foi 114x64 mmHg e a temperatura axilar 36°C. O tempo de enchimento capilar foi de 3 segundos. Os demais sinais vitais estavam estáveis. Quanto à avaliação segmentar, identificou-se sopro sistólico panfocal em precórdio. O abdome estava plano e flácido, com ruídos hidroaéreos positivos, porém doloroso à palpação em Fossa Ilíaca Direita. Não foram encontrados sinais de peritonite, nem massas palpáveis. O fígado foi palpado a 2 cm do rebordo costal direito. O espaço de Traube encontrava-se livre.

Ao exame neurológico, as pupilas estavam isofotorreagentes sem apresentação de déficit motor focal, alteração de sensibilidade proprioceptiva, térmica ou tátil grosseira. Houve perda de sensibilidade vibratória em membros inferiores abaixo dos joelhos. Nos demais segmentos (cabeça/pescoço, campos pleuro-pulmonares e membros) não foram encontradas demais alterações. Os exames laboratoriais evidenciaram pancitopenia (Tabela 1). Tendo em vista o quadro clínico e a anemia macrocítica muito grave, sem reticulocitose, a primeira conduta tomada foi a realização da transfusão inicial com três concentrados de hemácias, e solicitação da dosagem de B<sub>12</sub>.

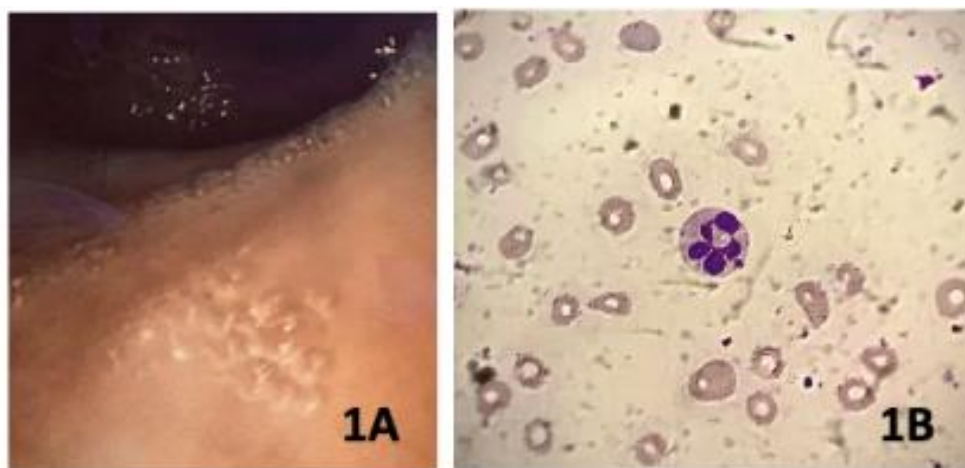
**Tabela 1:** Dados laboratoriais na admissão.

Variável	Resultado	Padrão de Referência
Hemoglobina (g/dl)	3.9	12.5-15.7
Hematócrito (ml/dl)	10.9	36.7-46.3
Volume Corpuscular Médio (fl)	106.9	82.4-96.4
Leucócitos (x10 <sup>3</sup> /ml)	229	4.3-10
Neutrófilos (%)	47	50-60
Plaquetas (/ml)	87.000	140.000-400.000
Creatinina (mg/dL)	0.7	0.6-1.3
Bilirrubina Total (mg/dL)	1.4	0.2-1
Bilirrubina Indireta (mg/dL)	0.9	0.2-0.8
Proteína-C-Reativa (mg/dL)	9.6	< 5
Ferritina (µg/l)	637.7	15-300
Ferro sérico (mcg/dL)	145	50-170
Reticulócitos (%)	< 2	0.5-2
Blastos	Não foi descrita a presença no prontuário	

No dia subsequente, obteve-se o resultado da vitamina B<sub>12</sub>, evidenciando uma hipovitaminose (<148 ng/ml). Administrou-se B<sub>12</sub> 5000 mcg intramuscular, diariamente, por 7 dias. Após este período, a aplicação tornou-se semanal com acompanhamento até a melhora com estabilidade dos níveis séricos. A equipe médica optou por suplementar ácido fólico 5mg via oral.

Aprofundando a investigação diagnóstica, em conjunto com o serviço de hematologia, foram solicitadas sorologias que revelaram positividade para anticorpos anti-células parietais, além da Endoscopia Digestiva Alta que por histologia de fragmento de biópsia evidenciou atrofia de corpo gástrico; a análise não identificou infecção por *H. Pylori* (Figura 1A). Outro achado bastante relevante foi a identificação de neutrófilos hipersegmentados em esfregaço de sangue periférico (Figura 1B). Esses fatores foram decisivos para fechar o diagnóstico de anemia perniciosa.

É importante destacar que mesmo em se tratando de um quadro de pancitopenia com possibilidade de diagnóstico diferencial com malignidades, a equipe médica optou por adotar uma abordagem minimamente invasiva, aguardando avaliação da resposta da paciente ao tratamento com reposição de B<sub>12</sub> e ácido fólico antes de realizar exames mais invasivos como biópsia e aspirado de medula óssea. A paciente teve boa evolução nos dias subsequentes ao início da terapia com suplementação de B<sub>12</sub> e Ácido Fólico. Relatou melhora importante do quadro de astenia e náuseas, negando queixas álgicas, diarreia, ou outros sintomas associados.



**Figura 1:** Achados compatíveis com Anemia Perniciosa que contribuíram com a realização do diagnóstico. A. Gastrite atrófica em corpo gástrico. B. Neutrófilo hipersegmentado em esfregaço de sangue periférico.

### 3. Discussão e conclusões

Pancitopenias alertam as equipes médicas pelo fato de poderem estar associadas a malignidades. Dentre seus principais diagnósticos diferenciais, destacam-se neoplasias com comprometimento de medula óssea, falências medulares e infecções [1].

No grupo das neoplasias de medula óssea, as leucemias agudas são as principais representantes relacionadas aos achados descritos neste relato de caso. Elas consistem na proliferação maligna de um precursor hematopoiético que perde sua capacidade de diferenciação, evoluindo com o acúmulo de blastos na medula óssea. Apesar dessa neoplasia se apresentar com sintomas inespecíficos, tal qual o caso relatado, os pontos que rejeitam a hipótese são a ausência de hepatoesplenomegalia e alteração de sensibilidade vibratória em membros inferiores [5].

Dentre as falências medulares como diagnósticos diferenciais de pancitopenia, destacam-se a anemia aplástica, as síndromes mielodisplásicas (SMD) e a hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) [4, 6].

A anemia aplástica consiste na lesão de células tronco hematopoiéticas pluripotentes, uma vez que a clínica esperada está relacionada aos achados exclusivamente correspondentes a pancitopenia. Contudo, esta hipótese pode ser contrariada porque a icterícia em escleras e a alteração de sensibilidade vibratória em membros inferiores não correspondem aos achados esperados da anemia aplástica [7].

As SMD correspondem a um grupo heterogêneo de doenças hematológicas caracterizadas por hematopoiese ineficaz e risco aumentado de evolução para leucemia mieloide aguda. Nessa síndrome, são esperados sintomas de pancitopenia podendo estar associados a manifestações autoimunes (vasculites e artrites) ou quadro clínico compatível com a Síndrome de Sweet, com presença de dermatose neutrofílica aguda e placas eritematosas em região de tronco e faces, febre alta e neutrofilia. A incidência das SMD cresce com a idade, tornando a realização de um mielograma uma estratégia a ser ponderada para descartar possíveis diagnósticos de doenças clonais [6-9].

A HPN, por sua vez, consiste na desordem genética adquirida a qual cursa com hipersensibilidade de hemácias, granulócitos e plaquetas à lise pelo complemento. Na HPN há dano das células hematopoiéticas concomitante à Medula Óssea. A tríade clássica é composta por pancitopenia, hemólise e trombozes abdominais. Entretanto, uma vez que não há essa tríade completa e nem a alteração de sensibilidade vibratória em membros inferiores, esta hipótese pode ser refutada [10].

Quanto às infecções, os principais agentes relacionados são o SARS-CoV-2 e o Parvovírus B19. Esta hipótese é rejeitada devido a duração do quadro (pois seria esperada uma evolução mais aguda) e a alteração de sensibilidade vibratória em membros inferiores. A alteração sensitiva poderia ocorrer se a paciente tivesse desenvolvido Síndrome de Guillain-Barré de forma consequente ao quadro infeccioso; no entanto, além dessa manifestação, seria esperada uma tetraparesia flácida, simétrica, arreflexa e ascendente. Assim, a hipótese diagnóstica foi descartada [11-13].

Apesar de nenhuma dessas principais hipóteses diagnósticas conseguir justificar adequadamente todos os pontos do quadro clínico relatado, a equipe médica acrescentou a suspeita de hipovitaminose de B<sub>12</sub> como diagnóstico diferencial tendo em vista, principalmente, os achados mais específicos relacionados ao exame físico neurológico e à anemia macrocítica sem reticulocitose evidenciada pelo hemograma. A investigação foi direcionada à dosagem sérica de B<sub>12</sub>.

Após a confirmação do resultado de hipovitaminose no dia seguinte, a equipe médica iniciou a investigação da causa subjacente ao quadro. A anemia perniciosa foi estabelecida como a principal causa da deficiência de vitamina B<sub>12</sub>, levando a uma investigação mais aprofundada que incluiu a realização de uma endoscopia digestiva alta. Essa abordagem menos invasiva do que o tratamento cirúrgico para gastrites atróficas, associadas ao maior risco de adenocarcinoma gástrico, juntamente à não necessidade de realização do mielograma invasivo, resultou no diagnóstico definitivo. [14, 15].

A anemia perniciosa é uma doença autoimune caracterizada pela produção de anticorpos contra as células parietais gástricas. Sua fisiopatologia está relacionada a supressão da secreção ácida favorecendo o desenvolvimento da gastrite atrófica, e a redução da produção de fator intrínseco comprometendo a absorção de vitamina B<sub>12</sub> [2].

Nessa doença, a pancitopenia ocorre em situações de déficits graves de vitamina B<sub>12</sub> que são mantidos por longos períodos. O mecanismo das citopenias consiste na síntese defeituosa de DNA. Embora todas as linhagens de células hematopoiéticas sejam afetadas, o maior impacto é observado sobre os eritrócitos [16,17].

A principal sintomatologia da anemia perniciosa está associada à síndrome anêmica, na qual são compatíveis sintomas de tontura e fraqueza diárias, palidez e desidratação, queixas de fadiga e astenia, perda de peso nos últimos meses, tempo de enchimento capilar aumentado, assim como sopro sistólico panfocal em precórdio identificados ao exame clínico da paciente. Raramente a trombocitopenia e leucopenia cursam com manifestações clínicas nos casos de pancitopenia associada [1,2].

Os sintomas neurológicos encontrados no caso apresentado podem ser justificados pela deficiência de B<sub>12</sub> que diminui a formação de metionina e succinil-CoA. O consequente acúmulo de homocisteína e ácido metilmalônico é responsável por ocasionar uma neuropatia periférica desmielinizante. Os achados esperados estariam relacionados a doenças de neurônio motor inferior com hipo/arreflexia, flacidez/hipotonia, fasciculações e atrofia, bem como alterações de sensibilidade. Quando há deficiência de cobalamina, os pacientes também podem desenvolver comprometimento neurológico grave, incluindo psicose e demais manifestações psiconeurológicas como ansiedade e depressão [18].

A deficiência de cobalamina pode também levar à hemólise intra e extramedular. A hemólise intramedular é mais comum e ocorre devido à destruição de células megaloblásticas no interior da medula óssea pelos macrófagos. A hemólise extramedular, denominada de microangiopatia pseudotrombótica, acontece devido à fragmentação dos eritrócitos nos capilares. A deficiência de cobalamina reduz a deformabilidade da membrana

dos eritrócitos, os quais passam a ser destruídos pelo sistema reticuloendotelial, enquanto à hiper-homocisteinemia promove disfunção do endotélio [2].

Quanto aos achados em esfregaço periférico, a deficiência de vitamina B<sub>12</sub> provoca dissociação entre a maturação do citoplasma e dos núcleos celulares. A presença de macrocitose, núcleos imaturos e hipersegmentação de neutrófilos são os principais achados encontrados [19].

Na literatura também foram encontrados outros casos de pancitopenia como apresentação inicial de anemia perniciosa. Nesses relatos, no entanto, houve intensa investigação para afastar malignidades antes de firmar qualquer diagnóstico e considerar diferentes hipóteses. Exames de alto custo e invasivos como biópsias e aspirados de medula óssea, bem como tomografia com emissão de pósitrons, foram realizados inicialmente e somente após a obtenção de resultados negativos que passaram a ser investigadas demais hipóteses, com solicitação de dosagem de vitamina B<sub>12</sub>. Essa conduta acabou por atrasar a realização do diagnóstico de hipovitaminose de B<sub>12</sub>, causando complicações neurológicas associadas. Além disso, os pacientes foram submetidos a estresse e preocupações adicionais pela investigação de malignidades, sem a efetiva necessidade ao momento inicial [2, 3, 20].

Essa realidade também se repetiu no contexto da pediatria. Apesar da leucemia linfoblástica aguda ser a principal etiologia de pancitopenia nesse grupo, a anemia perniciosa também deve ser considerada como diagnóstico diferencial sobretudo nas crianças e adolescentes com deficiência de B<sub>12</sub>. Belen et al. (2014) descreve duas crianças refugiadas menores de 1 ano que apresentavam palidez de mucosas e conjuntiva, irritabilidade, petéquias em extremidades e tronco e, ao exame neurológico, hiporeflexia e hipotonia. O exame laboratorial demonstrou pancitopenia. A primeira conduta foi a solicitação de biópsia de medula óssea. Somente após descartar malignidade foi realizada dosagem de B<sub>12</sub>, com posterior confirmação diagnóstica da anemia perniciosa [21].

Diante do exposto, reiteramos a importância da realização de anamnese e exame físico detalhados, associados à investigação laboratorial inicial com hemograma completo e dosagem sérica de B<sub>12</sub> dos quadros de pancitopenia. Essa abordagem pode ser suficiente para identificar, de forma precoce, quadros de hipovitaminose, evitando a realização de condutas e procedimentos de alto custo e invasivos que causem preocupações adicionais aos pacientes e familiares.

**Financiamento:** Nenhum.

**Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa:** Declaramos que o paciente aprovou o estudo assinando um termo de consentimento informado e o estudo seguiu as diretrizes éticas estabelecidas pela Declaração de Helsinki.

**Agradecimentos:** Nenhum.

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

**Materiais suplementares:** Nenhum.

## Referências

1. Gnanaraj J, Parnes A, Francis CW, Go RS, Takemoto CM, Hashmi SK. Approach to pancytopenia: Diagnostic algorithm for clinical hematologists. *Blood Rev.* 2018 Sep;32(5):361-7. doi: 10.1016/j.blre.2018.03.001.
2. Kollipara VK, Brine PL, Gemmel D, Ingnam S. A case of asymptomatic pancytopenia with clinical features of hemolysis as a presentation of pernicious anemia. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2016 Sep;6(4):32493. doi: 10.3402/jchimp.v6.32493.
3. Gladstone E. Pernicious Anemia Presenting with Pancytopenia and Hemolysis: A Case Report. *J Med Cases.* 2019 Mar;10(3):81-3. doi: 10.14740/jmc3269.
4. Gökok N, Stalder G, Alberio L, Lamy O, Schwotzer N. Pancytopenie avec anémie hémolytique et schizocytes: une approche pragmatique [Pancytopenia, Hemolytic Anemia and Schizocytes: a Pragmatic Approach]. *Praxis.* 2015 Jul;104(14):751-4. French. doi: 10.1024/1661-8157/a002059.
5. Blackburn LM, Bender S, Brown S. Acute Leukemia: Diagnosis and Treatment. *Semin Oncol Nurs.* 2019 Dec;35(6):150950. doi: 10.1016/j.soncn.2019.150950.

6. Vassallo J, Magalhães SMM. Myelodysplastic syndromes and diseases with myelodysplastic and myeloproliferative features. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2009 Aug;31(4):267-72. doi: 10.1590/S1516-84842009005000062.
7. Young NS. Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2018 Oct;379(17):1643-1656. doi: 10.1056/NEJMra1413485.
8. Villarreal-Villarreal CD, Ocampo-Candiani J, Villarreal-Martínez A. Sweet Syndrome: A Review and Update. *Actas Dermosifiliogr*. 2016 Jun;107(5):369-78. doi: 10.1016/j.ad.2015.12.001.
9. Magalhães SMM, Lorand-Metze I. Síndromes mielodisplásicas: protocolo de exclusão. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2004;26(4):301-306.
10. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014 Oct;124(18):2804-11. doi: 10.1182/blood-2014-02-522128.
11. Filho RHTM, Fagundes RBC, Castro MR, Constantino LG, Leão MD. Pancytopenia secundária à infecção por SARS-CoV-2: Relato de caso [Pancytopenia secondary to SARS-CoV-2 infection: A case report]. *Hematol, Transfus Cell Ther*. 2020;42(S2):S546. Portuguese. doi: 10.1016/j.htct.2020.10.922.
12. Rajput R, Sehgal A, Jain D, Sen R, Gupta A. Acute Parvovirus B19 Infection Leading to Severe Aplastic Anemia in a Previously Healthy Adult Female. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2012 Jun;28(2):123-6. doi: 10.1007/s12288-011-0112-0.
13. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, Franciotta D, Baldanti F, Daturi R, Postorino P, Cavallini A, Micieli G. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Jun;382(26):2574-6. doi: 10.1056/NEJMc2009191.
14. Bizzaro N, Antico A. Diagnosis and classification of pernicious anemia. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr-May;13(4-5):565-8. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.042.
15. Quadros, I. G. De. Tratamento do reganho de peso após bypass gástrico: estudo randomizado entre aplicação endoscópica de plasma de argônio na anastomose gastrojejunal e condução clínica multidisciplinar. Repositório Digital da UFPE. 2019 Ago. Disponível em: <<https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/34474>>.
16. Wadood Khan ZA, Vidyasagar S, Bekur S, Belurkars S, Shailaja S. Subhyaloid haemorrhage in a patient with vitamin B12 deficiency: a unique presentation. *J Clin Sci Res*. 2013 Jul;2(3):161-4. doi: 10.15380/2277-5706.JCSR.13.017.
17. Bunn HF. Vitamin B12 and Pernicious Anemia — The Dawn of Molecular Medicine. *N Engl J Med*. 2014 Feb;370(8):773-6. doi: 10.1056/NEJMcibr1315544.
18. Thomes RM, Rosenstein LJ. Pernicious anemia. *Blood*. 2020 May 7;135(19):1719. doi: 10.1182/blood.2020005344.
19. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013 May;368(21):2041-2. doi: 10.1056/NEJMc1304350.
20. Garla VV, Salim SA, Yanes-Cardozo LL. Pancytopenia: a rare complication of Graves' disease. *BMJ Case Rep*. 2018 Mar;2018:bcr2017223887. doi: 10.1136/bcr-2017-223887.
21. Belen B, Hismi BO, Kocak U. Severe vitamin B12 deficiency with pancytopenia, hepatosplenomegaly and leukoerythroblastosis in two Syrian refugee infants: a challenge to differentiate from acute leukaemia. *BMJ Case Rep*. 2014 Mar 5;2014:bcr2014203742. doi: 10.1136/bcr-2014-203742.