

Síndrome depressiva como apresentação de uma Anemia Perniciosa

Depression presenting as pernicious anaemia

Nuno Vieira*, Javier Rodríguez-Vera**, Luísa Arez***, Rui Tomé[†]

Resumo

A anemia perniciosa é uma forma rara de anemia por défice de Vitamina B12. Independentemente da etiologia, esta deficiência pode gerar alterações neurológicas, sendo possível a sua apresentação por quadros psiquiátricos.

Descreve-se o caso clínico de uma mulher de 42 anos com uma síndrome depressiva de base que apresentava uma anemia severa e que motivou o seu internamento na nossa unidade. Na sequência da investigação foi-lhe diagnosticada anemia perniciosa, tendo iniciado tratamento com Vitamina B12 IM, verificando-se, para além da remissão da anemia, o desaparecimento do quadro depressivo.

O défice de Vitamina B12 deve ser tido em conta como etiologia possível duma Síndrome depressiva, principalmente quando esta é não reactiva e resistente ao tratamento. A suspeita diagnóstica para esta hipótese permite um diagnóstico precoce da anemia perniciosa e, consequentemente, do défice de Vitamina B12, evitando-se sequelas neurológicas. Sugere-se o doseamento sérico de Vitamina B12 nos casos de sintomatologia depressiva refractária à terapêutica antidepressiva clássica.

Palavras Chave: anemia perniciosa, síndrome depressiva, depressão atípica

Abstract

Pernicious anaemia is an uncommon cause

*Interno do Internato Geral do Serviço de Medicina

**Assistente Hospitalar de Medicina Interna do Serviço de Medicina

***Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna do Serviço de Medicina

[†]Chefe de Serviço de Medicina Interna. Director do Serviço de Medicina

Serviço de Medicina – Sector I, Hospital do Barlavento Algarvio, Portimão

Recebido para publicação a 08/07/03

of anaemia, caused by a deficiency of Vitamin B12. Independent of the aetiology, this deficiency may produce neurological alterations as well as psychiatric presentations.

The case of a 42-year-old woman with a depressive syndrome, admitted to our department for severe anaemia, is presented in this article. Complementary diagnostic tests revealed a pernicious anaemia and treatment with Vitamin B12 was started, which resulted in a progressive improvement of the anaemia and remission of the depressive features.

Vitamin B12 deficiency may be considered as a possible aetiological factor in the development of clinical depression, particularly those cases refractory to medical therapy. Awareness of this possibility allows an early diagnosis of a Cyanocobalamin deficiency in cases of atypical refractory depression, avoiding the neurological sequelae.

Key words: pernicious anaemia, depressive syndrome, atypical depression

Introdução

A anemia megaloblástica é uma forma relativamente rara de anemia, que se caracteriza pelo aparecimento em circulação de células eritróides megaloblásticas (VGM > 110 fl), estando a sua génese geralmente associada a um défice de Vitamina B12 (cobalamina) ou de Ac. Fólico.¹ Uma das suas causas mais frequentes na Europa ocidental é a anemia perniciosa, onde chega a atingir uma incidência de 10-20 casos por 100.000 habitantes em indivíduos de origem norte-europeia entre os 40 e 70 anos de idade.²

Independentemente da sua etiologia, para além da anemia megaloblástica, a deficiência de Vitamina B12 é comum gerar alterações neurológicas, sendo de destacar a mielopatia degenerativa, que vulgarmente se lhe associa e que se apresenta inicialmente por défice da sensibilidade proprioceptiva e vibratória. São também frequentes os casos que se manifestam por quadros psiquiátricos, nomeadamente perturbações demenciais, psicóticas ou alterações do humor.³ Descrevemos o caso clínico de uma doente com anemia perniciosa cuja doença teve a particularidade de se manifestar inicialmente por uma síndrome depressiva.

Caso clínico

Doente do sexo feminino, 48 anos de idade e raça caucasiana. Internada no nosso serviço em Outubro de 2002 por anemia grave. Como antecedentes relevantes referia apenas dispepsia.

Um ano antes do internamento referia um quadro de irritabilidade e humor distímico, sem factores desencadeantes,

Quadro I – Avaliação analítica realizada no momento do internamento.

Eritrócitos	1,25x10 ⁶ /mm ³
Hemoglobina	5,1 g/dl
Hematócrito	14,8%
VGM	118,4 fl
Leucócitos	2.200/mm ³
Plaquetas	58.000/mm ³
Sideremia	194 µg/dl
Ferritina	58,2 ng/ml
Transferrina	1,56 g/L
Reticulócitos	3,36%
Bilirrubina total	1,72 mg/dl
Bilirrubina indirecta	1,45 mg/dl
LDH	5940 U/L
TGO	62 U/L

de início insidioso, com agravamento progressivo associado a cansaço, adinamia e anorexia, que foi diagnosticado como uma síndrome depressiva e medicado com antidepressivos, sem remissão da sintomatologia. Numa avaliação laboratorial de rotina, quatro meses antes, foi-lhe diagnosticada anemia normocítica (Hg 11,4g/dl; VGM 92fl), tendo iniciado terapêutica com Ferro oral. Por agravamento clínico e laboratorial foi referenciada ao nosso Serviço de Urgência, tendo ficado internada.

À observação, salientavam-se mucosas muito descoradas. Ao exame neurológico, não se evidenciavam achados patológicos, nomeadamente alterações da sensibilidade tátil, proprioceptiva ou vibratória. Ao exame psiquiátrico, a doente apresentava humor distímico, anergia e anedonia acentuada. Demonstrava, ainda, um retardamento motor e bradipsiquia, sem perda aparente das capacidades cognitivas. Restante observação sem alterações

Na avaliação analítica inicial (*Quadro I*) evidenciou-se uma anemia macrocítica grave que se acompanhava duma leucopenia e de uma trombocitopenia. No estudo bioquímico do soro encontrou-se um aumento da bilirrubina, essencialmente à custa da fracção não conjugada, e subida dos níveis séricos de LDH e TGO. Era de registar, ainda, uma diminuição dos níveis séricos de transferrina com valores de ferro circulante elevados, tendo o quadro sido interpretado como eritropoiese ineficaz.

Para excluir a hipótese dum processo infiltrativo da medula como causa dos achados hematológicos, realizou-se um mielograma (*Fig. 1*) que evidenciou uma medula óssea com normocelularidade e megaloblastose em todas as sé-

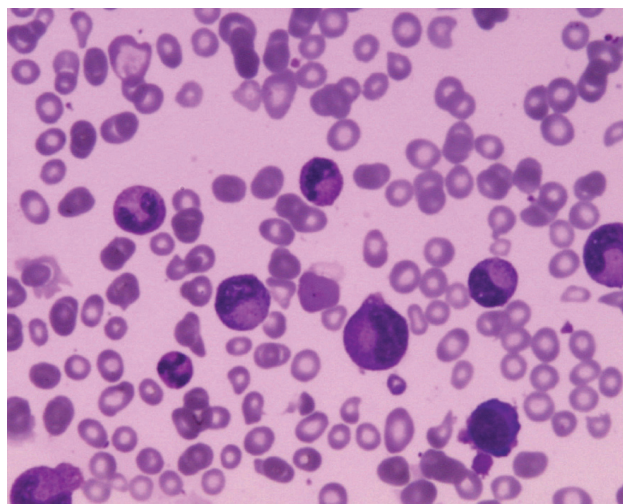


Fig. 1 – Medula óssea com normocelularidade, sem hiatos e com hiperplasia eritróide, com diserythropoiese que é compatível com anemia megaloblástica.

ries. No estudo consequente desta anemia megaloblástica procedeu-se aos doseamentos do Ac. Fólico, que se encontrava dentro da normalidade (12,1ng/ml), e da Vit. B12, que se encontrava claramente diminuída (64 pg/ml).

Pensando numa situação de má absorção como etiologia deste défice vitamínico, a doente foi submetida a uma Endoscopia Digestiva Alta (EDA), onde se observou uma mucosa de aspecto atrófico ao nível do fundo e do corpo gástrico, apresentando o antro motilidade normal e mucosa aparentemente sem alterações. Quanto ao estudo histológico da mucosa do fundo e corpo gástrico biopsados, demonstrou-se a presença duma gastrite crónica com atrofia e metaplasia intestinal completa, não se observando glândulas oxínticas. Para confirmar, então, o diagnóstico de anemia perniciosa procedeu-se ao doseamento do Ac. anti-célula parietal gástrica (Ac.-CPG) e do Ac. anti-Factor Intrínseco (Ac-FI), que foram positivos.

Do ponto de vista terapêutico, houve necessidade de se efectuar transfusão de concentrado eritrocitário, não se observando alterações da sintomatologia depressiva, apesar da reposição do hematócrito. Após se ter chegado à conclusão diagnóstica, iniciou-se terapêutica com Vit. B12 IM, com melhoria progressiva do estado geral e de humor.

Na reavaliação, dois meses depois, encontrava-se com bom estado geral, negando qualquer sintomatologia e evidenciando normalização do estado de humor, sem recurso a qualquer fármaco anti-depressivo. Analiticamente, verificava-se a normalização dos parâmetros hematológicos (*Quadro II*) e bioquímicos. A doente foi então referenciada ao seu médico assistente com indicação para manter indefinidamente o tratamento com Vit. B12.

Discussão

Embora rara, a anemia perniciosa é nos países desenvol-

vidos uma das principais causas de anemia megaloblástica, que afecta principalmente indivíduos de raça caucasiana acima dos 40 anos.² Pensa-se que a sua etiologia seja essencialmente auto-imune; a apoiá-lo estão as evidências de que nestes doentes existe uma maior prevalência de outras doenças auto-imunes como a Diabetes Mellitus tipo 1 e as tiroidites,⁴ e de que no seu soro conseguem-se isolar auto-anticorpos como o Ac. anti-célula parietal gástrica (Ac-CPG), o Ac. anti-Factor Intrínseco (Ac-FI) e o Ac. anti-gastrina.⁵ Deste processo inflamatório resulta uma gastrite crónica atrófica com a destruição das glândulas oxínticas, deixando-se de produzir Factor Intrínseco,⁶ o que provoca um défice de absorção de Vitamina B12 e, conseqüentemente uma diminuição dos seus níveis séricos.

Este défice vitamínico pode adoptar apresentações muito variáveis. Geralmente, o tecido hematopoiético vai ser o principal alvo, desenvolvendo estes doentes uma anemia macrocítica que pode atingir níveis de hemoglobina muito baixos, habitualmente bem tolerados devido à instalação insidiosa da doença,^{1,7} como é o exemplo do caso aqui descrito. Como as outras séries também são afectadas, estes doentes podem também apresentar leucopenia e trombocitopenia,² como se observou na nossa doente.

A deficiência de Vit. B12 também pode apresentar-se por alterações neurológicas, o que é raro acontecer com o défice de Ác. Fólico.¹ Os sintomas iniciais mais frequentes são alterações da sensibilidade vibratória e proprioceptiva que podem manifestar-se por desequilíbrio na marcha e ataxia. Posteriormente, podem surgir parestesias e diminuição da força muscular. Isto é resultado da mielopatia degenerativa conseqüente deste défice vitamínico em que tipicamente os cordões posteriores são os primeiros a ser afectados.^{3,8} Menos frequentemente, esta patologia pode provocar alterações do humor, irritabilidade, demência e até mesmo perturbações psicóticas com alucinações e delírios.⁹ É comum a deficiência de Vitamina B12 manifestar-se inicialmente com sintomas neuropsiquiátricos isolados.^{10,11}

Apesar da sua apresentação atípica, podemos afirmar que estamos perante um caso de anemia perniciosa porque, para além da pancitopenia com um VGM eritrocitário > 110 fl e do mielograma com megaloblastose de todas as séries sem infiltração medular que são típicos das anemias megaloblásticas,^{1,12} esta doente apresentava um défice acentuado dos níveis séricos de Vitamina B12 e uma gastrite crónica atrófica do tipo A, confirmada histologicamente. Apesar de não ter sido possível realizar o teste de Schilling, que é considerado o exame *standard* de diagnóstico desta patologia,¹³ a probabilidade diagnóstica é elevadíssima, dada a presença do Ac.-CPG, que tem uma sensibilidade de 90%, e do Ac.-FI, que é altamente específico.^{1,5} Apesar da relação entre a anemia perniciosa e outras doenças auto-imunes acima descrita, é de referir que a doente não apresentava evidência de diabetes mellitus nem alterações da função tiroideia.

Quadro II – Avaliação analítica realizada dois meses após o internamento

Hemoglobina	13 g/dl
VGM	86,1 fl
Leucócitos	4.100/mm ³
Plaquetas	152.000/mm ³

Estamos na presença dum caso de anemia perniciosa que se apresentou inicialmente por uma Síndrome depressiva. Os dados que nos permitem concluir esta relação são o facto de ele ser não reactivo, resistente ao tratamento antidepressivo clássico e ter remitido completamente após o início da terapêutica de substituição com Vitamina B12, não estando a doente, no momento, a tomar qualquer outro fármaco. Além disso, podemos excluir a hipótese de que os sintomas depressivos seriam secundários à própria anemia e não ao défice vitamínico, porque, após a correcção do hematócrito com a transfusão do concentrado eritrocitário, não se verificou qualquer alteração do estado de humor da nossa doente.

Dado este achado, procedemos então a uma revisão da literatura publicada até à altura sobre este tema, através de pesquisa na Pubmed utilizando os termos MESH: “*Vitamin B12 deficiency*” and “*mood disorders*”. Deste estudo obtivemos 29 artigos, dos quais seleccionámos 10 utilizando como limites da busca a data de publicação nos últimos dez anos e a existência do resumo *on line*. Após a leitura do respectivo resumo escolhemos finalmente 5 artigos que apresentavam de facto interesse para a investigação em questão.¹⁴⁻¹⁸ Encontrámos vários estudos onde se concluiu que a deficiência de Vit. B12 pode associar-se a perturbações do humor, principalmente do tipo depressivo.¹⁴⁻¹⁶ É de destacar um estudo, denominado *Women’s health and aging study*, em que uma das conclusões a que se chega é a de que em mulheres idosas da comunidade, a deficiência metabólica significativa de Vit. B12 está associada a um risco duas vezes maior de desenvolver uma depressão severa.¹⁷

É portanto de valorizar o défice de Vitamina B12 como etiologia possível da Síndrome depressiva, principalmente quando esta é atípica e resistente ao tratamento antidepressivo habitual,¹⁸ como no caso que aqui descrevemos, podendo ou não estar associado a uma anemia macrocítica, que pode ainda estar oculta, ou a alterações neurológicas focais. Esta suspeita diagnóstica pode então, em alguns casos, contribuir para o diagnóstico precoce da deficiência de Vitamina B12 e, conseqüentemente, da anemia perniciosa. Pretende-se assim evitar o atraso diagnóstico, como foi o caso da nossa doente, no qual este só foi realizado cerca de um ano após o início da sintomatologia, evitando-se assim a morbilidade do doente e possíveis sequelas neurológicas

que daqui podem advir quando este já apresenta mielopatia degenerativa. Sugerimos o doseamento sérico da Vitamina B12 em todos os casos de sintomatologia depressiva refractária à terapêutica antidepressiva clássica.

Bibliografia

1. Babior BM, Bunn HF. Megaloblastic Anemias, in Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed, Fauci et al (eds), McGraw-Hill 1998;653-659.
2. Marcel Conrad, MD. Pernicious anemia; Emedicine (www.emedicine.com); 2002.
3. Dharmarajan TS, Adiga GU, Norkus EP. Vitamin B12 deficiency, recognizing subtle symptoms in older adults; Geriatrics 2003; 58 (3): 30-34, 37-38.
4. Perros P, Singh RK, Ludlam CA et al. Prevalence of pernicious anemia in patients with Type 1 diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease; Diabet Med 2000; 17 (10): 749-751.
5. Ardill JE, Larkin CJ, Fillmore D et al. Autoantibodies to gastrin in patients with pernicious anemia – a novel antibody; QJM 1998; 91 (11): 739-742.
6. Alderuccio F, SENTRY JW, Marshall AC. Animal models of human disease: experimental autoimmune gastritis – a model for autoimmune gastritis and pernicious anemia; Clin Immunol 2002; 102 (1): 48-58.
7. Asimacopoulos PJ, Groves MD, Fischer DK et al. Pernicious anemia manifesting as angina pectoris; South Med J 1994; 87 (6): 671-672;
8. Shorvon SD, Carney MW, Chanari I et al. The neuropsychiatry of megaloblastic anemia; Br Med J 1980; 281 (6247): 1036-1038.
9. Saracaceanu E, Trameni AV, Henry JM. An association between subcortical dementia and pernicious anemia – a psychiatric mask; Compr Psychiatry 1997; 38 (6): 349-351.
10. Dickinson CJ. Does folic acid harm people with vitamin B12 deficiency?; QJM 1995; 88 (5) 357-364.
11. Weir DG, Scott JM. Brain function in the elderly: role of vitamin B12 and folate; Br Med Bull 1999; 55 (3): 669-682.
12. Oosterhuis WP, Niessen RW, Bossuyt PM et al. Diagnostic value of the mean corpuscular volume in the detection of vitamin B12 deficiency; Scand J Clin Lab Invest 2000; 60 (1): 9-18.
13. Ward PC. Modern approaches to the investigation of vitamin B12 deficiency; Clin Lab Med 2002 ; 22 (2): 435-445.
14. Tiemeier H, Van Tuijil HR, Hofman A et al. Vitamine B12, folate and homocysteine in depression: the Rotterdam study; Am J Psychiatry 2002; 159 (12): 2099-2101.
15. Fafouti M, Paparrigopoulos T et al. Mood disorders with mixed features due to vitamin B12 and folate deficiency; Gen Hosp Psychiatry 2002; 24 (2): 106-109.
16. Bottiglieri T. Folate, vitamin B12 and neuropsychiatric disorders; Nutr Rev 1996; 54 (12): 382-390.
17. Penninx BW, Guralnik JM, Ferruci L et al. Vitamin B12 and depression in physically disabled older women: epidemiologic evidence from the Women's Health and Aging Study; Am J Psychiatry 2002; 157 (5): 715-721.
18. Mischoulon D, Burger JK, Spillmann MK et al. Anemia and macrocytosis in the prediction of serum folate and vitamin B12 status, and treatment outcome in major depression, J Psychosom Res 2000; 49 (3): 183-187.