

**14 de Agosto de 2008.**

**Professor Thales.**

**Teclado sem acento.**

### **Anemias megaloblasticas**

Sao causadas por falhas na duplicacao do DNA, fazendo a eritropoese reverter a forma existente na fase embrionaria fetal.

Todos os fetos apresentam uma eritropoese megaloblastica. Perto de nascer a eritropoese passa a ser normoblastica. Por falta de vitaminas e outros motivos pode haver a reversao supra-citada.

O processo megaloblastico

Falha na duplicacao do DNA por falta de vitamina B-12 (cobalamina). E um coenzima de enzimas da duplicacao do DNA → a enzima nao funciona → DNA nao se duplica corretamente.

Falha na duplicacao por falta de acido folico.

Falha na duplicacao do DNA por interferencias outras (medicamentos, por exemplo, entre os quais os citostaticos).

Alteracoes em varios tecidos nos quais ocorrem muitas mitoses: medula ossea, epiderme, mucosas digestiva e genital.

Achados na medula ossea

Eritropoese megaloblastica: assincronia nuclear-citoplasmica (o nucleo parece ser jovem e o citoplasma mais velho), grande volume das celulas (as celulas desde pro-eritroblasto ate hemacias sofrem reducao de tamanho → como as celulas estao com menos mitoses e se dividem menos, o produto final e maior), diseritropoese (eritropoese anomala), eritropoese ineficaz (celulas sendo mal formadas sao destruidas na propria medula ossea, ou seja, a producao e insuficiente).

Granulocitopese megaloblastica: celulas gigantes, polilobulacao nuclear nos granulocitos (evidenciavel no sangue; visivel inclusive no sangue).

Trombocitopese (linhagem das plaquetas): megacariocitos megaloblasticos.

### **Imagem**

Medula ossea normal.

Presenca de pro-eritroblastos com 30 micra; eritroblastos ainda nucleados com 8-9 micra; hemacias com 7 micra.

Eritroblasto basofilo → Eritroblastos policromatofilo (nao se divide mais; produz hemoglobina e perde RNA). Reticulocitos: hemacias jovens com pouco RNA dentro que se coram com corante especifico.

### **Imagem**

Eritroblasto grande evidenciando sinais de divisao ineficaz.

Eritroblastos com nucleos segmentados (diseritropese).

### **Achados no sangue periferico**

Anemia macrocitica anisocitica (elevam-se VCM – maior que 120 - e RDW).

Diseritropese: corpos de Hoewl-Jolly (pedacos de cromossomos na celula) e aneis de Cabot (vestigios do fuso mitotico).

Eventuais megaloblastos no sangue periferico (eritroblastos grandes).

Megaloblastos (eritroblastos grandes) e diferente de megalocito (hemacias grandes)

Leucopenia por neutropenia: a falta de mitose tambem afeta neutrofilos. Apesar de em menor quantidade do que hemacias eles sao renovados com maior frequencia e sua producao e maior.

Polilobocitos (macropolicitos): granulocitos afetados. Celulas com nucleos polisegmentados

Trombocitopenia

Hiperbilirrubinemia indireta : hemacias mal-formadas que sao destruidas na propria MO.

Reducao dos niveis sanguineos da vitamina em questao .

### **Imagem**

Esfregaco no aumento pequeno do microscopio mostrando anisocitose.

Presenca de neutrofilo polisegmentados: o normal e de 2-5 lobulos. Nas anemias megaloblasticas o numero e maior. Os neutrofilos tambem estao grandes.

Os linfocitos nao costumam ser tao afetados porque suas mitoses sao escassas.

Os corpos de Howell-Jolly costumam tambem ser encontrados em esplenectomizados.

### **Fisiopatologia**

O estomago produz o fator intrinseco responsavel por pegar o fator extrinseco (cobalamina) e passar para o enterocito no ileo.

O acido cloridrico abaixa o pH e permite a absorcao do ferro no duodeno.

O bolo alimentar ao chegar no jejunio permite absorcao de acido folico.

Leites, queijos sao boas fontes de Vitamina B12.

Citoneurin e Rubranova sao os dois medicamentos utilizados na reposicao.

### **Deficiencia da Vitamina B12**

Vegetarianos estritos: a vitamina B12 e produzida por bacterias e eventualmente alguns fungos, nao por animais. Ela nos chega atraves de animais colonizados por bacterias que produzem vitamina B12. Essa vitamina acaba por alcancar os tecidos do boi e de outros animais.

Falta de ingestao de ovos, leite, carnes.

Perdas por disturbios disabsortivos (diarreias cronicas – espru tropical, doenca celiaca – intolerancia a proteinas vegetais pela producao de anticorpos contra a gliadina -, esteatorreia idiopatica).

Competicao bacteriana (alcas cegas – alca em que o alimento nao passa - e diverticulos intestinais – principalmente ileais): muitas bacterias que em vez de produzirem a vitamina a consomem.

Competicao parasitaria (infestacao por *Diphyllobothrium latum* encontrado no Salmao ou outros peixes que tenham pelo menos um ciclo na agua doce).

## **Principais fontes**

Ovos, carnes, leites, moluscos, mariscos, cerveja.

O intestino grosso humano produz Vitamina B12, mas sua absorcao e no ileo, ou seja, nao e absorvida.

## **Deficiencia da vitamina B-12**

Auto-imunidade contra a mucosa gastrica (anemia perniciosa): e a mais famosa; a producao de anticorpos anti-celulas parietais e conseqentemente nao ha fator intrinseco e a vitamina B12 nao e absorvida. Alem da anemia leva a um processo neurologico porque a vitamina e necessaria para mielinizacao.

Gastrite atrofica (condicao pre-neoplasica), neoplasia gastrica (pela deficiente de suco gastrico).

Ressecao intestinal (Gastrica – falta fator intrinseco, ileal – falta sitio de absorcao).

Enterite: comprometendo a absorcao ileal.

Ma-absorcao seletiva da vitamina B12: falta na membrana intestinal um receptor para o fator intrinseco. Sindrom de Imerslund-Njamna-Grasbeck.

## **Deficiencia do acido folico**

Dieta insuficiente: encontrado nos vegetais folhosos, ou seja, acomete mais crianas.

Ressecao jejunal.

Aumento fisiologico das necessidades (gravidez – o feto consome, crescimento).

Aumento patologico das necessidades (hiperplasia eritropoetica – anemia falciforme leva a celulas que sao destruidas com frequencia; isso gera a hiperplasia da MO; hiperplasia medula na calota craniana com cranio em escova, neoplasias – tantas mitoses ocorrendo que o acido folico acaba).

Diarreias disabsortivas: como na deficiente por vitamina B12 – doenca celiaca, etc.

Anti-folicos (metotrexato, trimetoprim, pirimetamina, e outros).

Alcoolismo: além de se alimentar mal, há bloqueio de certas enzimas no ciclo do ácido fólico.

### **Fontes de ácido fólico**

Folhas verdes escuras: agrião, couve (utilizado em sucos para crianças), mexericas e espinafre.

O ácido fólico é termolábil e no cozimento boa parte se perde, mas sobra alguma coisa.

O anti-fólico são utilizados na remissão da leucemia aguda a partir de uma experiência que usava o ácido fólico para tratar as leucemias mas que foi mal sucedida porque acelerava a morte destes pacientes.

### **Bula do Bactrim (sulfa + trimetoprim)**

Nos pacientes idosos ou em pacientes com história de deficiência de ácido fólico ou IR podem ocorrer alterações hematológicas indicativas de deficiência de ácido fólico. Estas alterações são reversíveis administrando-se ácido fólico.

Sintomas adversos: alterações no exame de sangue também podem seguir de forma leve e sem sintomas.

Causas não carencias de deficiência de ácido fólico

Drogas citostáticas: mercaptopurina, mostarda nitrogenada.

Medicamentos anti-virais: AZT porque bloqueia replicação viral e células normais também.

Displasias/neoplasias da MO (inclusive a eritro-leucemia).

### **Quadro clínico da deficiência**

História clínica: cirurgia, medicamentos, dieta.

Sinais e sintomas de anemia: palidez, astenia, adinamia.

Sinais de trombocitopenia: petequias e outras manifestações hemorrágicas.

Sinais e sintomas de má epitelização: aftas, dermatite, diarreia, gastrite.

Sinais e sintomas de má mielinização: demência, neuropatia clinicamente associada ao corno posterior da medula espinhal (alterações de sensibilidade, dor, reflexo). Problemas neurológicos não são vistos na deficiência de ácido fólico, só na de vitamina B12.

A língua é importante no diagnóstico de anemia megaloblástica: a língua fica lisa, inflamada (glossite).

### **Medicamentos específicos**

Alimentação apropriada.

Vitamina B-12 da CEME (ampolas com 100 mcg, a menor apresentação existente). A necessidade diária é de 1-2 mcg por dia, ou seja, uma ampola de B12 é suficiente para 2-3 meses de necessidade.

Citoneurin (existia de 1000, 5000, 10000, 15000 mcg - a capacidade da transcobalamina de transportar cobalamina é de apenas 100 mcg, ou seja, se o paciente tomar 5000 mcg 4900 serão eliminados pela urina. Assim, o remédio do SUS é suficiente), Rubranova (injetáveis).

Citoneurin oral (altas doses).

Ácido fólico (comprimidos, 5 mg, 10 mg).

Ácido folínico (injetável ou oral): mesmo para quem usa metotrexato esse medicamento é eficaz porque trata-se de uma forma avançada de ácido fólico.

Complexo B: tanto vitamina B12 quanto ácido fólico são vitaminas do complexo B. Mas no dicionário de medicamentos há complexo B com mais ou menos determinadas vitaminas. O complexo B da Roche não tem ácido fólico.

A reserva hepática de B12 é suficiente para uns 10-15 anos. Mas a de ácido fólico é de apenas alguns 3-4 meses.

Teste terapêutico começa pela B12 para evitar que a administração do ácido fólico melhore a eritropoese → consuma o resto de vitamina B12 e aumente a neuropatia.