

Anemia care oscilând între Addison și Biermer a rămas pernicioasă până la câinii lui Whipple cărui i-au adus premiul Nobel



Autor:

Dr. Dorina-Monica PÂRVA

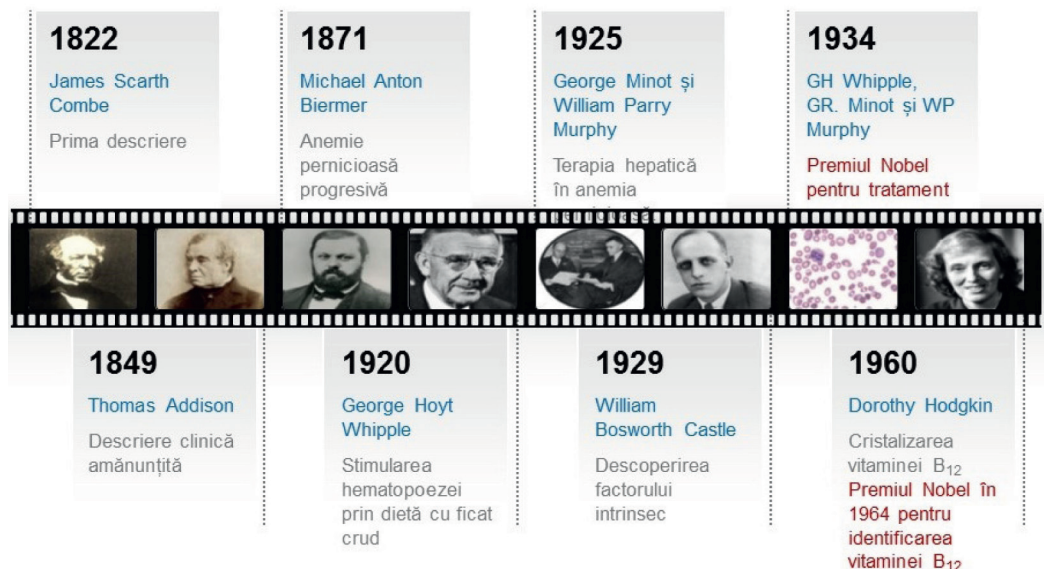
- Medic hematolog
- Centrul Medical Țuculanu Timișoara
Tel.: 0735.16.54.97
www.gastroenterologia.ro

Anemia megaloblastică prin producție inadecvată de factor intrinsec, ca simptome, a fost descrisă pentru prima dată în 1822 de James Scarth Combe (în *Transactions of the Medico-Chirurgical Society of Edinburgh* sub titlul *History of a Case of Anaemia*), însă a fost studiată și investigată de Thomas Addison în 1849 (Londra), iar Michael Anton Biermer a introdus termenul de anemie pernicioasă progresivă în 1872 (Zürich). În 1920, Whipple făcând experiențe pe câini, a

descoperit că ingerarea unei cantități mari de ficat crud corectează anemia, funcționând ca tratament eficient pentru acest tip de afecțiune, astfel încât a fost necesară găsirea altei denumiri în locul termenului de „pernicioasă”.

În 1934, pentru descoperirea remediei bolii, Whipple, Minot și Murphy au primit premiul Nobel în medicină. În prezent această formă de anemie este cunoscută sub denumirea de anemie Biermer fiind codificată ca atare inclusiv în ICD-10. Anemia Biermer este determinată de scăderea secreției de factor intrinsec de către mucoasa gastrică, secundare unei gastrite atrofice sau unei atrofii gastrice.

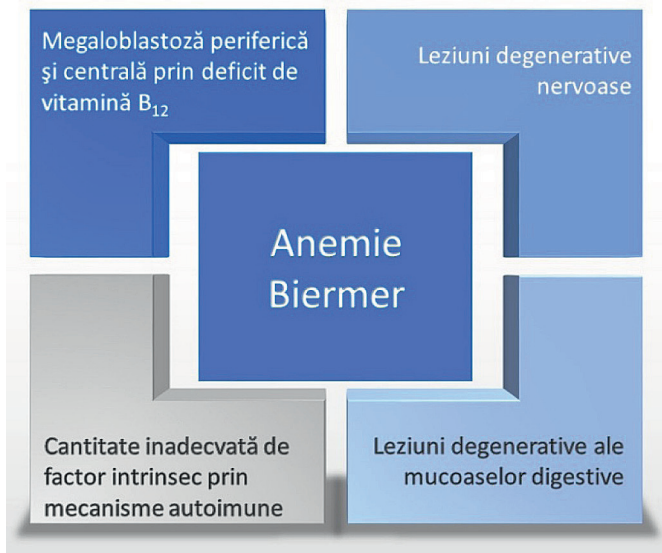
Povestea unei anemii



Definiție

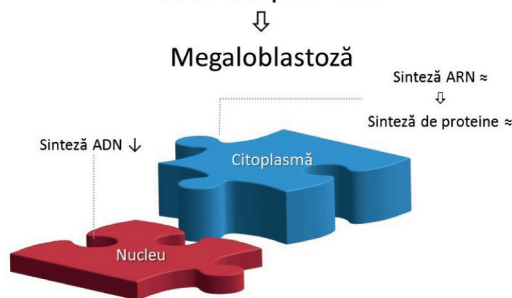
Anemia Addison-Biermer, denumită anterior anemie pernicioasă datorită evoluției ireversibile spre deces în decurs de 1-3 ani, este definită astăzi ca o afecțiune caracterizată prin:

- ☑ modificări de tip megaloblastic ale celulelor din sângele periferic și măduva osoasă;
- ☑ leziuni degenerative la nivelul mucoaselor tractului digestiv și al sistemului nervos;
- ☑ absorbție deficitară a vitaminei B₁₂ pe fondul lipsei factorului intrinsec.



Megaloblastoza este un termen morfologic care descrie hematopoieza anormală caracterizată prin asincronism de maturație nucleo-citoplasmatic, cea mai frecventă cauză fiind deficitul de vitamină B₁₂ (cobalamină) și/sau acid folic.

Hematopoieză anormală prin asincronism de maturație nucleo-citoplasmatic

**Etiologia hipovitaminozei B12**

Principalele cauze ale anemiei megaloblastice prin deficit de vitamină B₁₂ sunt:

- a. Deficit nutrițional de vitamină B₁₂
- b. Malabsorbție:
 - ✓ producție inadecvată de factor intrinsec (anemia Biermer, gastrectomie, defect congenital al factorului intrinsec, distrugere caustică)
 - ✓ patologie a ileonului terminal (sprue tropical, celiakie, boală

Crohn, rezecții intestinale, neoplasme intestinale, malabsorbție selectivă de vitamină B₁₂)

- ✓ consum intestinal de vitamină B₁₂ (botriocefaloză, sindrom de ansă oarbă)
- ✓ medicamente care interferează cu absorbția vitaminei B₁₂ (colchicină, neomicină).

c. Defect de transport și utilizare a vitaminei B₁₂:

- ✓ deficit congenital de transport a cobalaminii II
- ✓ exces de transport a cobalaminii I și III
- ✓ deficit enzimatic în metabolizarea cobalaminelor (metilmaloniluria, homocistinuria)

d. Tulburări dobândite:

- ✓ inhalarea oxidului de nitrat.

Există un conflict imunologic mediat de auto-anticorpi anticelulele parietale și/sau anti-factor intrinsec, rezultând o gastrită atrofică, cu malabsorbție secundară de cobalamină prin lipsa anti-factor intrinsec.

Anemia Biermer se asociază frecvent și cu alte boli, precum: cancerul gastric, boala Basedow, mixedemul, vitiligo.

Simptomatologie

- ☑ Manifestări hematologice: astenie, adinamie, vertij, paloare tegumentară, subicter, splenomegalie ușoară sau moderată;
- ☑ Manifestări gastrointestinale: greață, vomă, diaree, glosită atrofică (Hunter);
- ☑ Manifestări neuropsihice: demielinizare neuniformă cu anomalii cerebrale, parestezii cu pierderea funcției senzitive, diminuarea sensibilității vibratorii, incontinență urinară și/sau intestinală, pareza nervilor cranieni, demență/psihoză/tulburări de dispoziție;
- ☑ Alte modificări: scădere ponderală, hiperpigmentare dermatologică a pielii, încărunchire prematură, infertilitate, sterilitate, epitelii cervical megaloblastic imitând displazia de col uterin.

Investigații clinice și paraclinice

a. Hemoleucogramă:

- ✓ Pancitopenie de grade diferite:
 - anemie macrocitară, cu creșterea constantă a VEM-ului
 - reticulocitopenie
 - neutropenie și trombocitopenie
 - hemoliză intramedulară (haptoglobină scăzută, LDH și bilirubină crescute).

b. Frotiu periferic:

- ✓ Neutrofile polimorfonucleare hipersegmentate
- ✓ Megalotrombocite
- ✓ Eritroblaști nucleați (rar)

c. Nivelul vitaminei B₁₂:

- ✓ Vitamină B₁₂ serică scăzută (<100 pg/ml)

d. Nivelul metaboliților:

- ✓ Acid metilmalonic seric este crescut în >95%, cu confirmarea clinică a deficitului de vitamină B₁₂.

e. Puncție osteo-medulară:

- ✓ Hiperplazie trilineară cu hematopoieză megaloblastică:
 - megaloblastoză cu megaloblaști ortocromatici
 - promielociți și metamielociți giganti

f. Biopsie gastrică:

- ✓ Atofie gastrică, reducerea numărului de celule parietale.

g. Alte teste:

- ✓ Fierul seric crescut sau normal (scăzut doar atunci când se asociază boli caracterizate prin pierderi de sânge),
- ✓ Anticorpii anti-factor intrinsec
- ✓ Anticorpi anti-celule parietale
- ✓ Anticorpi anti-transglutaminază tisulară de tip IgA
- ✓ Testul Schilling pozitiv
- ✓ Gastrină
- ✓ Examen coproparazitar
- ✓ Numai la pacienții tineri (factor intrinsec gastric/aclorhidrie).

Teste de laborator în diferite tipuri de anemii

Test de laborator	A. feriprivă	A. sideroblastică	A. prin deficit de vit. B ₁₂	A. prin deficit de ac. folic	A. aplastică	A. post-hemoregică	A. hemolitică	A. din infecții cronice
Hb	↓	↓	↓	↓	↓/N	N/↓	↓	↓
Ht	↓	↓	↓	↓	↓/N	N/↓	↓	↓
Reticulocite	N, Ușor↑/↓	N, Ușor↑	↓	↓	↓	↑	↑	N
VEM	↓	↓	↑	↑	N, Ușor↑	Ușor↓	N/↑	N/↓
Sideremie	↓	↑	↑	↑	↑	N	N/↑	↓
CTLF	↑	N	N	N	N	N	N	↓
Feritină serică	↓	↑	↑	↑	N	N	N	N
Transferină	↓	↑	Ușor↑	Ușor↑	N	N	N	Ușor↓
Protofiorină eritrocitară liberă	↑	↑/N	N	N	↑	N	N	N, Ușor↑
Vit. B ₁₂ serică	N	N	↓	N	N	N	N	N
Acid folic	N	N	N	↓	N	N	N	N
Billirubină	N	↑	Ușor↑	Ușor↑	N	N	Ușor↑	N

Diagnostic diferențial

- ✓ Aclorhidrie, sprue celiac, gastrită cronică, boală de reflux gastro-esofagian, dispepsie funcțională non-ulceroasă, malabsorbție, hepatită alcoolică, ciroză, cancer gastric, botriocelofază
- ✓ Alte tipuri de anemie megaloblastică, anemie feriprivă, anemie aplastică, anemie hemolitică, deficit de acid folic, boli hematologice mieloproliferative, limfoame, leucemii
- ✓ Probleme mai speciale sunt în cazurile în care deficitul de vitamina B₁₂ este asociat cu carența de fier, în acest caz anemia poate fi hipocromă, microcitară, iar megaloblastoza medulară parțial mascată; determinarea cobalaminei și testul Schilling poate elucidă diagnosticul, însă unele boli digestive (boală Crohn, cancer gastric) pot fi caracterizate prin pierderi de sânge și malabsorbție de B₁₂.
- ✓ Hiper/hipotiroidie, schizofrenie, sindrom Zollinger-Ellison

Tratament

Mijloacele terapeutice sunt:

- ✓ Igienice:
 - Evitarea eforturilor fizice mari, repaus relativ, spitalizare (în funcție de valorile biologice)

✓ Dietetice:

- Alimentație bazată pe carne, lapte, brânză, ouă, cereale

✓ Medicamentoase:

- Transfuzii de masă eritocitară se indică numai la început la pacienții vârstnici, în special cu patologie cardio-vasculară asociată.
- Tratament cu vitamina B₁₂ injectabil intramuscular, sub formă de hidroxicobalamină sau ciancobalamină, potrivit schemei:

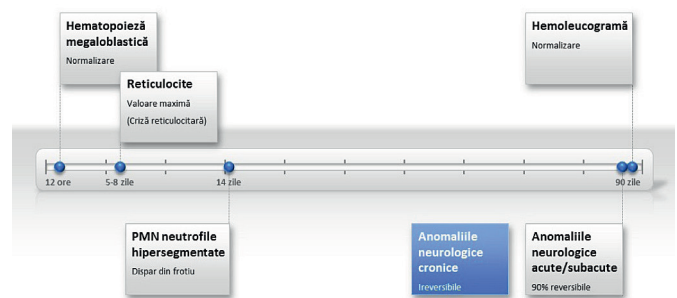
Tratamentul anemiei Biermer				
1 săptămână	2 săptămâni	3 săptămâni	4 săptămâni	Toată viața
100 μg/zi	100 μg/2 zile	100 μg/3 zile	100 μg/7 zile	100 μg/30 zile

- ✓ Dacă tratamentul este eficace, la 5-7 zile apare criza reticulocitară, urmată de scăderea treptată a reticulocitelor concomitent cu normalizarea hemoglobinei și hematocritului.
- ✓ Asocierea tratamentului cu fier nu este indicată decât dacă există dovada unei carențe de fier asociate.
- ✓ Tulburările neurologice se corectează la majoritatea pacienților după câteva luni de tratament cu vitamina B₁₂; totuși există cazuri în care deficitul motor este ireversibil.
- ✓ Vitamina B₁₂ per os, în doze zilnice de 50-1000 μg/ zi, este indicată numai la pacienți cu hipersensibilitate sau din cauza prezenței unui sindrom hemoragic sever.

Evoluție, complicații și prognostic

Anemia Biermer poate duce la decesul pacientului în 1-3 ani, în cazul în care este netratată. Dacă este corect tratată, supraviețuirea este similară cu cea a persoanelor de aceeași vârstă. Anemia megaloblastică este frecvent asociată cu cancerul gastric.

Răspunsul la administrarea de vitamină B₁₂



Eficiența tratamentului cu vitamina B₁₂ determină hematopoieza megaloblastică să revină la normal în 12 ore. Neutrofilele polimorfonucleare hipersegmentate rămân pe frotiul de sângele periferic 14 zile. Reticulocitele ating un vârf în 5-8 zile. Hemoleucograma își normalizează valorile în 3 luni. În cazul în care anemia este tardiv tratată, manifestările neurologice sunt ireversibile.