

Anemia Ferripriva Resistente à Terapêutica com Ferro Oral na Encruzilhada de dois Diagnósticos Ocultos – Caso Clínico

ARMANDINA SILVA, ALZIRA SARMENTO, ELÍSIO COSTA, ROSA B. FERREIRA, JOSÉ BARBOT

Serviço de Hematologia Pediátrica do Hospital de Crianças Maria Pia

Resumo

A resistência à terapêutica com ferro oral de uma anemia ferripriva obriga à consideração de um âmbito relativamente alargado de factores etiológicos.

Alguns desses factores podem ter um carácter silencioso, traduzindo-se na ausência de manifestações ou na presença de sinais e/ou sintomas inespecíficos, frequentemente não valorizados. A intoxicação pelo chumbo e a doença celíaca são duas dessas situações, cuja ponderação é também importante.

É conhecida a associação perigosa entre anemia ferripriva e intoxicação pelo chumbo, sendo que ambas, para além de se potenciarem mutuamente têm maior incidência em crianças pertencentes a grupos de risco idênticos.

A doença celíaca, também ela, pode ter um curso silencioso em que o défice de ferro pode ser a única manifestação durante um período longo de tempo.

Apresenta-se o caso de uma criança de 5 anos de idade, portadora de uma anemia ferripriva resistente à terapêutica com ferro oral, em que estas duas entidades interferiam de forma oculta, condicionando o risco efectivo da perpetuação de uma situação de morbidade importante a longo prazo.

Palavras-Chave: anemia ferripriva resistente ao ferro oral; intoxicação pelo chumbo; doença celíaca

Summary

Iron Deficiency Anaemia Resistant to Oral Supplementation – at the Cross-Road of two Occult Diagnosis – Case Report

Absence of response to oral iron supplementation in iron deficiency anemia obliges to the consideration of a relatively enlarged extent of etiologic factors.

Some of these factors may have a silent course or appear in the presence of unspecified signs and/or symptoms, frequently not valorised.

Lead poisoning and celiac disease are two of this examples.

It is well known the dangerous association between iron deficiency anemia and lead poisoning, both being mutually inducing and having greater incidence in children of the same risk group.

Celiac disease, may also have a silent course, iron deficiency being the only manifestation during a long period of time.

We present the case report of a five-year-old child, having iron deficiency anemia resistant to oral supplementation, where these two entities interfered in an occult way, conditioning the effective risk of perpetuating this situation with important long term morbidity.

Key-Words: oral iron supplementation resistant iron deficient anemia; lead poisoning; celiac disease

Introdução

A anemia ferripriva na criança é uma entidade clínica em que o diagnóstico etiológico e a resolução terapêutica não apresentam habitualmente complexidade significativa. Existem no entanto situações que, por mais complexas, colocam dificuldades que obrigam a um raciocínio clínico mais abrangente.

Uma destas situações refere-se à resistência à terapêutica com ferro oral, que muitas vezes é motivo de orientação para uma Consulta de Hematologia Pediátrica. Neste contexto torna-se obrigatório não só reequacionar o diagnóstico como também ponderar eventuais etiologias que possam estar na base da referida resistência. Essa ponderação vai-se confrontar com problemas de índole tão diversa como sejam a sensibilidade deficiente dos parâmetros bioquímicos de ferro em situações de défice ligeiro, o cumprimento insuficiente da terapêutica e o âmbito alargado de causas de resistência à terapêutica que abrange mecanismos fisiopatológicos tão díspares como sejam a inflamação crónica, a hemorragia oculta e a má absorção.¹⁻⁴

Correspondência: Armandina Silva
Rua de São Mamede nº 99, Seroa
4595-456 Paços de Ferreira
tel. 934321464
armandinan@hotmail.com

A doença celíaca e a intoxicação pelo chumbo são duas das entidades referidas como causa de resistência à terapêutica com ferro oral que, pelo facto de poderem ter um curso insidioso na ausência de outros indicadores de diagnóstico, podem não ser considerados na abordagem inicial destas situações.

A doença celíaca é uma das doenças crónicas mais comuns em idade pediátrica. Estudos de rastreio em populações infantis em diferentes países têm permitido conhecer a sua verdadeira prevalência que se situa entre 1/100-1/300 da população geral. Os dados publicados referem que para cada doente celíaco detectado existem 4-14 doentes não conhecidos.⁵⁻¹⁰ Isto deve-se ao facto da doença poder ser assintomática ou cursar com manifestações clínicas subtis, susceptíveis de não serem valorizadas por um período longo de tempo. A anemia ferripriva pode constituir a manifestação que mais precocemente adquire uma dimensão suficientemente significativa para condicionar uma investigação. O défice de ferro assim como a resistência à terapêutica oral resultam principalmente da sua absorção deficiente a nível da mucosa intestinal. Estudos efectuados em adultos com défice de ferro e/ou folatos demonstraram a presença de doença celíaca silenciosa em 4.7% dos casos.¹¹

A intoxicação pelo chumbo constitui também uma entidade cujas manifestações clínicas, eventualmente graves e irreversíveis, são tardias já perante níveis séricos significativamente elevados deste metal (>20µg/dl), resultado de um processo longo de acumulação. Esta dupla faceta do problema (carácter insidioso de acumulação/gravidade e irreversibilidade das suas manifestações) conduziu em diversos países à inclusão nos cuidados de saúde primários de programas de rastreio através do doseamento do chumbo sérico. Estes programas permitiram a identificação de populações de risco assim como de factores ambientais. A eles se devem intervenções importantes a nível de Saúde Pública como sejam a erradicação de gasolina e de tintas com chumbo.^{2,12} Em Portugal esse rastreio não é efectuado apesar de existirem alguns estudos que chamam a atenção para o problema.¹⁵ Este facto obriga a um alto índice de suspeita diagnóstica que passa, sobretudo, pelo interrogatório e investigação sistemáticas de comportamentos anormais da criança no que respeita à ingestão de substâncias inorgânicas. Outros indicadores que podem conduzir à suspeita de diagnóstico serão a observação de pontuado basófilo num esfregaço de sangue periférico e a resistência à terapêutica com ferro de uma anemia ferripriva.

É de há muito conhecida a associação perigosa entre anemia ferripriva e intoxicação pelo chumbo. Ela resulta fundamentalmente de dois factores: a associação frequente entre défice de ferro e pica e o mecanismo de competição do chumbo relativamente à incorporação do ferro na molécula do heme. O doseamento da protoporfirina erito-

citária livre (PEL) é um teste simples, rápido e económico que indica com sensibilidade a presença de uma eritropoiese deficitária em ferro. Como tal é um teste útil na documentação do carácter ferriprivo de uma anemia. É também um doseamento que se revela elevado face a uma intoxicação pelo chumbo. Infelizmente no que respeita ao chumbo a sensibilidade do teste é muito menor já que esse aumento só se verifica face a intoxicações graves o que lhe retira utilidade em termos de teste de rastreio. De qualquer forma a literatura refere que, no âmbito do conjunto dos indicadores bioquímicos de défice de ferro o doseamento da PEL se encontra desproporcionadamente elevado quando da associação défice de ferro/ intoxicação pelo chumbo.^{2-4,14} Este facto, se devidamente valorizado, pode conduzir à suspeita do segundo diagnóstico. Neste contexto a concomitância de défice de ferro poderá acabar por ser útil no sentido de aumentar a acuidade e a precocidade do diagnóstico de uma situação potencialmente tão grave como é a intoxicação pelo chumbo.

Caso Clínico

Criança de 5 anos, sexo feminino, raça caucasiana, sem antecedentes pessoais ou familiares de relevo, enviada à Consulta de Hematologia Clínica do Hospital por apresentar anemia microcítica hipocrómica resistente à terapêutica com ferro oral.

Em Agosto de 2002 havia sido detectada em análises de rotina uma anemia ligeira a moderada (Hb 9.5g/dl) com microcitose (VCM 63.9fl) e hipocromia (HCM 20.3pg) com ferro sérico ligeiramente baixo (7µmol/L). Foi medicada com ferro oral na dose de 4 mg/Kg/dia. Repetiu estudo analítico no terceiro e quarto mês de tratamento mantendo anemia microcítica e hipocrómica (Hb 9.4 g/dl, VCM 66 fl, HCM 19.7 pg), ferro e ferritina sérica baixos (2.3µmol/L e 2.13ng/ml respectivamente) e ausência de reticulocitose (1.1%). Efectuou exame parasitológico de fezes com pesquisa de giárdia e pesquisa de sangue oculto que foram negativos. Foi-lhe aumentada a dose de ferro para 6 mg/kg/dia e foi orientada para a Consulta de Hematologia Clínica.

Na história havia referência a anorexia, dores abdominais esporádicas e comportamento pica com duração superior a um ano. Não havia referência a hemorragias visíveis. A evolução estatura-ponderal (peso e estatura no P10-25) e o desenvolvimento psicomotor eram normais. O exame objectivo não evidenciava alterações dignas de registo. Colocaram-se algumas hipóteses de diagnóstico: má adesão à terapêutica; presença de hemorragia oculta ou défice de absorção/utilização de ferro.

O estudo analítico efectuado na Consulta de Hematologia demonstrou anemia microcítica hipocrómica (Hb 9.3g/dl, VCM 68fl, HCM 20.8pg), ferro sérico

(4.13 μ mol/L), ferritina (1.6ng/ml) e saturação da transferrina (5%) diminuídos e função hepática e renal normais. O esfregaço de sangue periférico apresentava anisocitose e hipocromia acentuadas, sem outras alterações. O doseamento da protoporfirina eritrocitária livre (PEL) revelou-se extremamente elevado (822 μ mol/mol heme) o que associado à história de pica conduziu à suspeita de intoxicação pelo chumbo, confirmada posteriormente com o doseamento muito elevado deste metal no sangue (30.7 μ g% – classe III em V segundo a classificação do Centers of Disease Control/Agency for Toxic Substances and Disease Registry – USA). Tabela I

Tabela I
Classificação dos CDC / ARSADR*

Classe	μ g/100ml	Interpretação
I	<9	Não há intoxicação
IIA	10-14	Intervenção a nível da comunidade, evitando exposição. Vigilância ocasional da plumbémia.
IIB	15-19	Medidas anteriores + estudo de hábitos alimentares e comportamentais. Vigilância anual da plumbémia
III	20-44	Avaliação ambiental e observação clínica
IV	45-69	Intervenção médica (incluindo terapêutica quelante) e ambiental
V	>70	Emergência médica

*Centers of Disease Control/Agency for Toxic Substances and Disease Registry – USA).

Iniciou terapêutica com ferro endovenoso (dose calculada para normalizar a Hb e repor depósitos). Simultaneamente foi efectuada uma intervenção domiciliária e ambiental com colaboração da autoridade de Saúde Pública local, com identificação e remoção da fonte de exposição ao chumbo (pintura de um portão antigo cuja tinta era ingerida pela criança). Adicionalmente, procurou-se informar os pais e familiares sobre os cuidados alimentares e de higiene insistindo na vigilância do comportamento pica.

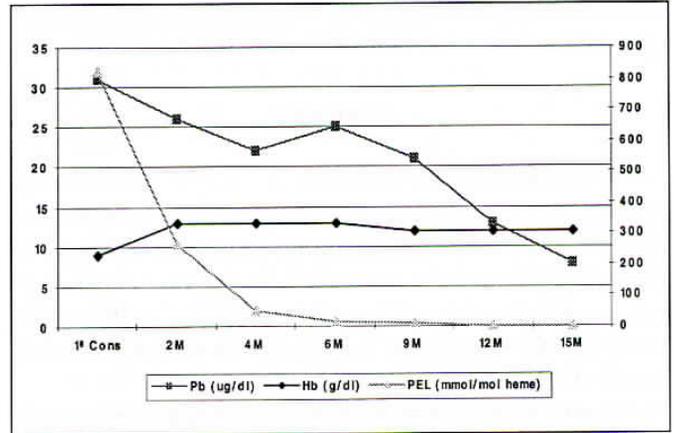
Efectuou-se ainda uma avaliação global do desenvolvimento pela escala de Griffiths obtendo a criança resultados globais dentro da média para o seu grupo etário.

Os controlos analíticos posteriores (Gráfico I) revelaram um decréscimo progressivo dos níveis séricos de chumbo e normalização dos parâmetros hematológicos e da PEL ao fim de dois e três meses respectivamente.

Contudo, estes estudos revelaram também um comportamento inesperado de dois parâmetros analíticos. Relativamente ao doseamento de ferritina, à normalização após terapêutica endovenosa seguiu-se um decréscimo mais rápido do que seria de esperar. Também os dosea-

mentos de transaminases revelavam de forma intermitente valores elevados. Gráfico II

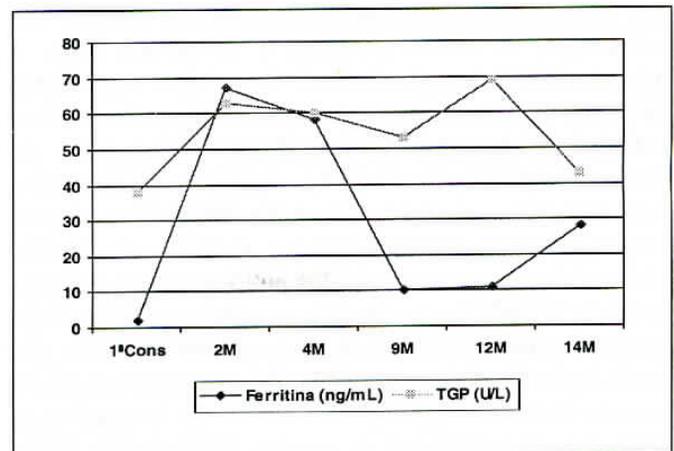
Gráfico I
Evolução Pb, Hb e PEL



Este facto conduziu a uma reavaliação da situação, com a reconsideração de hipóteses diagnósticas colocadas inicialmente.

Efectuou-se um estudo analítico alargado que incluiu o doseamento de albumina, proteínas totais, eletroforese das proteínas, colesterol total e triglicéridos, IgA, IgG, IgM, IgE, C3e C4 e que foi normal. Os marcadores de hepatite A, B e C, as serologias para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e vírus de Epstein Barr revelaram-se negativas. A pesquisa de anticorpos antigliadina e antitransglutaminase tecidual revelou-se fortemente positiva [IgA 8.66 (<3.0mg/L); IgG 100 (<18mg/L) e 9900U (>30U) respectivamente].

Gráfico II
Evolução ferritina e TGP



Face ao diagnóstico provável de doença celíaca efectuou-se endoscopia digestiva alta com biópsia duodenal que revelou mucosa entérica com perda quase total do desenho vilositário e moderada infiltração celular infla-

matéria predominantemente linfoplasmocitária com raros eosinófilos confirmando-se o diagnóstico de doença celíaca oculta.

Iniciou-se dieta isenta de glúten com melhoria dos parâmetros hematológicos, normalização das transaminases e diminuição do título de Ac anti gliadina e antitransglutaminase tecidual. Gráfico I e II.

Discussão

A forma como foi abordada a situação desta criança merece alguns comentários. Os indicadores bioquímicos de ferro indicavam claramente no sentido de deficiência. Por outro lado existiu um índice de suspeita efectivo no que respeita ao diagnóstico de intoxicação pelo chumbo traduzido na valorização da história de pica e do doseamento da PEL.

Pensou-se estar na posse da explicação global da situação. Efectivamente a maioria dos livros de texto inclui a intoxicação pelo chumbo nas causas de resistência à terapêutica com ferro oral de uma anemia ferripriva.^{1-2,11-12} Trata-se de duas situações susceptíveis de se potenciar mutuamente com o conseqüente risco de instalação de um ciclo vicioso que, a não ser interrompido, pode condicionar morbidade importante para a criança. O défice de ferro pode originar pica que por sua vez pode conduzir à ingestão de chumbo, que ainda por sua vez pode competir com o ferro na formação do heme. Além disso, a deficiência de ferro condiciona um aumento da absorção de chumbo a nível intestinal, o que vai agravar ainda mais este ciclo.^{2,16}

Foi assim que, uma vez retirada a fonte de exposição, se pensou ser a terapêutica com ferro endovenoso a melhor forma de interromper, de forma radical e definitiva, o referido ciclo vicioso.

O ferro endovenoso constitui uma alternativa terapêutica particularmente apelativa sobretudo em situações de indefinição, de défice arrastado e de dúvida sobre o cumprimento da terapêutica oral. Ao resolver o problema de forma agressiva está-se a retirar a criança dos efeitos nefastos de períodos de seguimento prolongados, de provas terapêuticas e controlos analíticos de repetição. Está-se também a retirá-la dos efeitos deletérios e irreversíveis que se vêm provando sobre o rendimento intelectual de crianças expostas a estados prolongados de carência de ferro.¹⁷⁻¹⁹ Esta opção adquiriu recentemente maior legitimidade dada a quase ausência de efeitos colaterais das novas apresentações disponíveis. Continua, no entanto, a encerrar dois riscos principais: a sobrecarga iatrogénica de ferro (em circunstâncias de erro de diagnóstico ou de dosagem assim como em situações de anomalia de metabolismo) e o eventual não diagnóstico de patologias oculatas que interfiram na sua absorção.²

Foi esta última situação que ocorreu na doente apre-

sentada. Efectivamente o seu seguimento analítico posterior, que tinha como objectivo principal a documentação do decréscimo dos níveis séricos de chumbo, revelou um decréscimo progressivo do doseamento de ferritina enquanto o doseamento de transaminases revelava flutuações difíceis de explicar no contexto diagnóstico estabelecido.

Foi assim que surgiu a necessidade de excluir outros diagnósticos diferenciais, nomeadamente a doença celíaca, situação em si também susceptível de evoluir de forma insidiosa e silenciosa, sendo que o défice de ferro pode ser, de forma isolada, a sua manifestação inicial. A confirmação deste diagnóstico, a nível serológico e anatomopatológico, veio permitir agora sim de forma global, resolver o problema desta criança.

Na apresentação deste trabalho pretende-se pôr em evidência a necessidade de uma abordagem diagnóstica abrangente face a uma situação de défice de ferro refractária à terapêutica oral, sobretudo quando se decide pelo recurso à terapêutica endovenosa.

Bibliografia

1. Lanzkowsky P. Iron-deficiency anemia. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Academic Press – California. Copyright, 2000.
2. Andrews NC. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia In: Nathan D.G., Orkin S.H., Ginsburg D., Look A. T., eds. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Vol. 1 (ed 6). Philadelphia: W.B. Saunders and Co.; 2003; 456-97.
3. Chen Wu A, Lesperance L, Bernstein H. Screening Iron Deficiency. *Pediatrics in Review* 2002 23: 171-8.
4. Olivares M. Anémies nutricionelles. Nutrition du jeune enfant. Nestec SA. Raven Press – New York, 1995
5. Pascual MLC, Riechmann ER, Jiménez JJ, Martín MJR, Torres JB, Pascual AC, Moreno OC, Rincón AF. Enfermedad celíaca silente: explorando el iceberg en población escolar. *An Esp Pediatr* 2002; 57(4): 321-6
6. Tommasini A, Not T, Kiren V, Baldas V, Santon D, Ventura A e col. Mass screening for celiac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. *Arch Dis Child* 2004; 89: 512-5.
7. Korponay-Szabó IR, Kovács JB, Goraez G, Vámos A, Szabó T. High prevalence of silent celiac disease in pre-school children screened with IgA/IgG antiendomysium antibodies. *J Ped Gastroenterol* 1999; 28:26-39
8. Csizmadia C, Mearin ML, Von Blomberg B, Brand R, Verloove-Vanhorick PS. An iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands. *Lancet* 1999; 353:813-4
9. Carlsson AK, Axelsson IE, Borulf SK, Bredberg AC, Ivarsson SA. Serological screening for celiac disease in healthy 2.5-year-old children in Sweden. *Pediatrics* 2001; 107:42-5
10. Bingley PJ, Williams AJK, Norcross AJ, Unsworth DJ, Lock RJ, Ness AR, Jones RW. Undiagnosed coeliac disease at age seven: population based prospective birth cohort study. *BMJ* 2004; 322-3
11. Howard MR, Turnbull AJ, Morley P, Hollier P, Webb R, Clarke A. A prospective study of the prevalence of undiagnosed coeliac disease in laboratory defined iron and folate deficiency. *J Clin Pathol* 2002; 55:754-7
12. Mody RJ, Brown PI, Wechsler DS. Refractory iron deficiency anemia as the primary clinical manifestation of celiac disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003 Feb; 25(2): 169-72.

13. Garrido C, Gaya J, Liompart A, Vaquer P, Sanso A, Riera J, Ginard D, Bonet L, Obrador A. Prevalence of monosymptomatic celiac disease in patients with iron deficiency anemia. *Gastroenterol Hepatol*. 1997 Apr; 20(4): 172-4.
14. Markowitz M. Lead poisoning. *Pediatrics in Review* 2000; 21(10): 327-35
15. Marques L, Bastos AC, Alves D, Mayan O, Calheiros J. Toxicidade do chumbo nas crianças. *Rev Port Pediatr* 1995; 26: 33-8
16. Piomelli S, Seaman C, Kapoor S. Lead-induced abnormalities of porphyrin metabolism. The relationship with iron deficiency. *Ann NY Acad Sci* 1987; 514: 278
17. Williams J, Wolff A, Daly A, MacDonald A, Auket A, Booth IW. Iron supplemented formula milk related to reduction in psychomotor decline in infants from inner city areas: randomised study. *BMJ* 1999; 318: 693-8
18. Booth W, Aukett MA. Iron deficiency anaemia in infant and early childhood. *Arch Dis Child* 1997; 76: 549-54
19. Harris RJ. Nutrição no século XXI: o que está mal. *Actual em Pediatr* 2004; 12: 75-81