

# ANEMIA MEGALOBLASTICĂ LA COPIL: SERII DE CAZURI DINTR-O SINGURĂ INSTITUȚIE ȘI REVIZUIREA LITERATURII

Dr. Andreea Oltean<sup>1</sup>, Dr. Mihaela Ioana Chinceșan<sup>2</sup>, Dr. Maria Despina Baghiu<sup>1</sup>,  
Dr. Eniko Molnar<sup>3</sup>, Prof. Dr. Cristina Oana Mărginean<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrie I, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Tg. Mureș, România

<sup>2</sup>Clinica Pediatrie I, Universitatea de Medicină și Farmacie, Tg. Mureș, România

<sup>3</sup>Laborator de Analize Medicale, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Tg. Mureș, România

## REZUMAT

Acidul folic și cobalamina sunt vitamine din grupul B, care joacă un rol esențial în numeroase procese celulare. Deficiența uneia sau a ambelor vitamine provoacă anemie megaloblastică, o anemie foarte rară la copii, caracterizată prin prezența megaloblaștilor. Deficiența de vitamina B<sub>12</sub> poate fi determinată de un aport redus, scăderea absorbției sau afectarea utilizării. Prezentăm cinci cazuri de anemie megaloblastică care ilustrează apariția anemiei la vârste diferite și în patologii diferite.

Concluzionăm astfel că anemia megaloblastică este o anemie rar diagnosticată la copii, cu multiple cauze, producându-se în contextul unei diete vegetariene sau asociată unei boli autoimune, dar și prin malnutriția proteic-calorică a mamei în timpul sarcinii și prezența anemiei megaloblastice la mamă, asociată cu lipsa de substituție în timpul sarcinii și în timpul alăptării.

**Cuvinte cheie:** anemie megaloblastică, megaloblaști, vitamina B<sub>12</sub>, acid folic

## Abrevieri

Hgb – Hemoglobină

MCHC – concentrația medie a hemoglobinei (mean corpuscular hemoglobin concentration)

MCV – volum mediu eritrocitar (mean corpuscular volume)

## INTRODUCERE

Anemia megaloblastică este o anemie macrocitară, cauzată de carența de cobalamină, acid folic sau ambele (1). Vârsta medie de apariție este de 60 ani, fiind rară la copii, excepție făcând țările subdezvoltate, unde, din cauza condițiilor socio-economice precare și a lipsei de vitamina B<sub>12</sub> în alimentație, este mai frecventă. De asemenea, este mai frecvent asociată cu bolile autoimune (2).

Vitamina B<sub>12</sub> este o vitamină hidrosolubilă și joacă un rol major în reacțiile metabolice. Oamenii sunt total dependenți de vitamina B<sub>12</sub> din dietă. Sursele alimentare de vitamina B<sub>12</sub> sunt aproape exclusiv de natură animală (3). Deficitul de vitamina B<sub>12</sub> poate să apară la sugarii alăptați de către mame strict vegetariene sau cu anemie megaloblastică; de

asemenea, poate fi cauzat de malabsorbția intestinală din boala Crohn, celiachie, pancreatita cronică, infestații cu *Diphyllobothrium latum* sau după rezecția ileonului terminal (1,4). Malabsorbția vitaminei B<sub>12</sub> cauzată de deficitul de factor intrinsec este foarte rară la copil. Deficitul de acid folic este, de asemenea, determinat de carența nutrițională, malabsorbție sau nevoi crescute.

Anemia megaloblastică este o anemie care se caracterizează prin prezența celulelor precursoră, megaloblaști în măduva osoasă și macrocite în sângele periferic. Megaloblaștii apar din cauza sintezei deficitare de ADN, urmată de eritropoieza ineficientă. Celelalte modificări sunt reprezentate de o valoare scăzută a hemoglobinei și a numărului de eritrocite, un volum mediu eritrocitar crescut (MCV >100 fL), concentrația medie a hemoglobinei

Adresa de corespondență:

Dr. Mihaela Ioana Chinceșan, Clinica Pediatrie I, Universitatea de Medicină și Farmacie Tg. Mureș, Str. Gh. Marinescu 38, 540139, România

E-mail: mchincesan@yahoo.com

(MCHC) crescută, trombocitopenie, număr scăzut de reticulocite. Un nivel seric scăzut de vitamina B<sub>12</sub> (VN=191-663 pg/ml), respectiv de acid folic (VN=4.6-18.7 ng/ml) susține diagnosticul pozitiv (5).

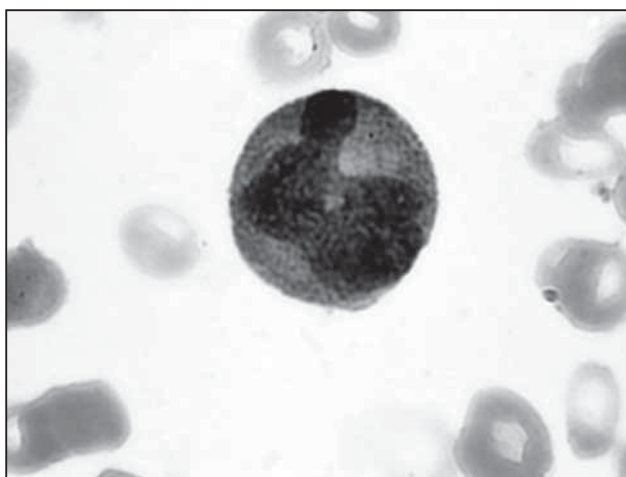
În funcție de tipul de deficit, tratamentul constă în substituția vitaminei B<sub>12</sub>, inițial în doză de atac intramuscular, apoi lunar câte o doză de întreținere sau administrare de acid folic p.o până la corectarea anemiei și a megaloblastozei (6).

Vom prezenta 5 cazuri de anemie megaloblastică, diagnosticate într-un Spital Terțiar de Pediatrie, Spitalul de Urgență Tg. Mureș, în perioada 2015-2018.

## SERIE DE CAZURI

### Cazul 1

Pacientă în vârstă de 15 ani, de sex feminin, cu dietă predominant vegetariană, s-a internat pentru



**FIGURA 1.** Aspirat de măduvă osoasă – se observă hipercelularitate cu metamielocite gigante

fatigabilitate, oboseală la eforturi mici/moderate, paloare, apetit scăzut, suspiciunându-se o hemopa-

**TABELUL 1.** Examenul clinic al cazurilor raportate

	Cazul 1	Cazul 2	Cazul 3	Cazul 4	Cazul 5
Vârsta	15 ani	4 luni	6 luni	11 ani	8 luni
Sex	F	M	F	F	F
Starea generală	fatigabilitate, apetit capricios	Apetit capricios	Apetit capricios, IP < 0,6 (distrofie grad III)	bună	Apetit capricios, IP= 0,76 (distrofie grad II)
Culoarea tegumentelor	Paloare cu tentă teroasă	Paloare, icter moderat	Paloare marcată, edem facial, turgor diminuat	paloare	paloare
Anomalii ale mucoaselor	paloare, limbă roșie, netedă, depapilată, hipertrofie gingivală ușoară	paloare	paloare, edem conjunctival	Candidoză, ragade comisurale	paloare
Tonus muscular	normal	hipotonie	Slăbiciune musculară generalizată	normal	Ușoară hipotonie
Anomalii osteoarticulare	normal	normal	Torace rahitic, FA= 2/1 cm, deprimată	normal	normal
Prezența splenomegaliei	Nu	Da	Nu	Nu	Nu
Aspectul scaunului	normal	normal	Diaree cronică	normal	Scaune cu mucus

IP indice ponderal, FA fontanela anterioară

**TABELUL 2.** Analizele de laborator ale cazurilor raportate

	Cazul 1	Cazul 2	Cazul 3	Cazul 4	Cazul 5
Hgb (g/dl)	5,6	4,9	6,8	11,4	6,9
MCV (fL)	97,7	73,7	97,5	107,0	98,1
MCHC (g/dl)	35,0	37,6	37,2	33,8	31,4
Leucocite (/mm <sup>3</sup> )	4.900	7.000	3.900	6.200	5.260
Trombocite (/mm <sup>3</sup> )	132.000	56.000	88.000	68.000	131.000
Reticulocite (‰)	12	8	6	30	10
Vitamina B12 (pg/ml)	33	<50	-	56	91
Homocisteina (μmol/l)	51,91	-	-	-	-
Acid folic (ng/ml)	-	16,4	-	-	30,02
Sideremia (μmol/l)	19,90	29,69	13,06	19,92	15,85

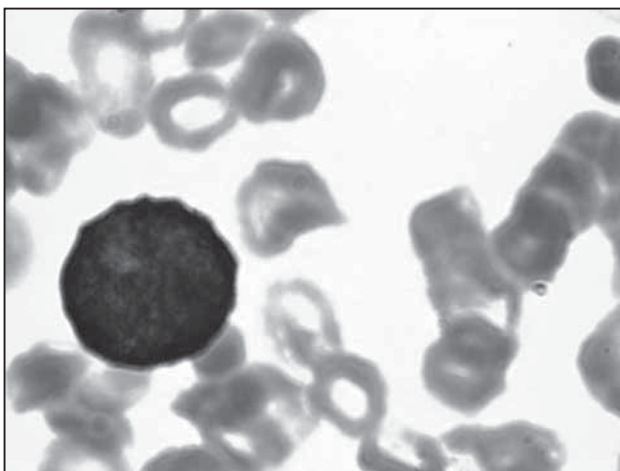
Hgb = Hemoglobina, MCV = volum mediu corpuscular, MCHC = concentrația medie a hemoglobinei corpusculare  
 Vitamina B12 valori normale 191-663 pg/ml, Homocisteina valori normale < 10 μmol/l,  
 Acid folic valori normale 4,6-18,7 ng/ml

tie malignă. Examenul clinic este prezentat în tabelul 1, iar rezultatele analizelor de laborator au confirmat un deficit sever de vitamina B<sub>12</sub>, după cum se observă în tabelul 2. Frotiul periferic și examenul de măduva osoasă sunt descrise în tabelul 3, iar caracteristicile examenului medular sunt prezentate în figura 1. S-a inițiat transfuzie de masă eritrocitară, ulterior tratament substitutiv cu vitamina B<sub>12</sub> intramuscular, evoluția fiind favorabilă. Cazul a fost interpretat ca o anemie megaloblastică prin greșeli de nutriție.

### Cazul 2

Sugar, de sex masculin, în vârstă de 4 luni, s-a internat pentru paloare muco-tegumentară accentuată. Din antecedentele heredocolaterale reținem că mama a fost diagnosticată cu anemie gravidică prin carență mixtă de fier, vitamina B<sub>12</sub> și acid folic, având un regim alimentar strict vegetarian. Antecedentele personale fiziologice evidențiază o naștere la termen, pe cale naturală, greutatea la naștere 3.000 g, Apgar 9/1min, alăptat exclusiv până în prezent, vaccinat, diagnosticat la 4 luni cu sindrom hipoton.

Examenul clinic este descris în tabelul 1, iar analizele de laborator sunt prezentate în Tabelul 2 și Tabelul 3, confirmând anemia severă datorată deficienței vitaminei B12. Aspectul măduvei osoase este prezentat în figura 2. S-a efectuat electroforeza hemoglobinei: Hgb A 89,8% Hgb A2 4,6%, Hgb F 5,6%. S-a inițiat transfuzie cu masă eritrocitară și transfuzie de trombocite, vitamina B<sub>12</sub> intramuscular. Cazul a fost interpretat ca o anemie megaloblastică și betatalasemie minoră.



**FIGURA 2.** Aspirat de măduvă osoasă – seria eritroblastică cu hiperplazie moderată și megaloblaști

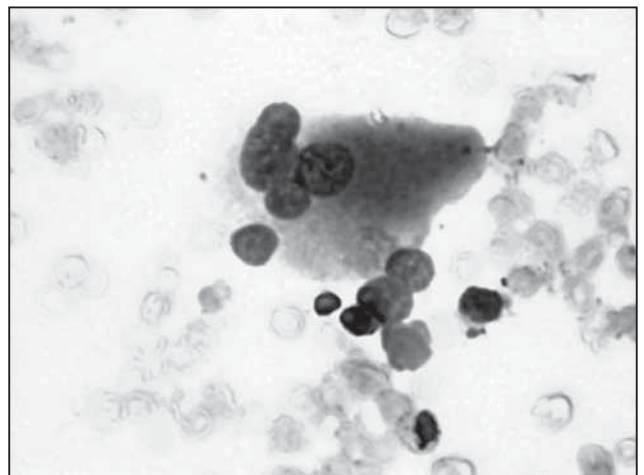
### Cazul 3

Sugar, de sex feminin, în vârstă de 6 luni, s-a internat pentru apetit capricios, curbă ponderală

**TABELUL 3.** Caracteristicile frotiului periferic și ale aspiratului medular

Frotiu periferic	Cazul 1	Cazul 2	Cazul 3	Cazul 4	Cazul 5
Macro-ovalocite	+	+	+	+	+
Anizocitoză	+	+	+	-	+
Poikilocitoză	-	+	+	-	-
Eritrocite cu inele Cabot	+	+	-	-	-
Corpi Howell-Jolly	+	+	-	-	+
Macrotrombocite	+	+	-	+	-
Neutrofile hipersegmentate	+	-	-	+	-
Aspirat medular					
Hiperplazie eritroidă	+	+	-	+	+
Metamielocite gigante	+	+	+	+	+
Megaloblastoză	+	+	+	+	+
Corpi Howell-Jolly	+	+	-	+	+
Neutrofile hipersegmentate	+	-	+	+	-

descendentă, scaune semiconsistente, paloare marcată muco-tegumentară. Din antecedentele personale fiziologice reținem: naștere la termen, pe cale naturală, greutatea la naștere 3.200 g, Apgar 10/1min, alăptat exclusiv aproximativ o lună, ulterior cu lapte de capră, vaccinat, nediversificat, internat în Clinica Pediatrie I la vârsta de 2 luni cu bronșiolită.



**FIGURA 3.** Aspirat de măduvă osoasă – megacariocite cu nucleu în explozie

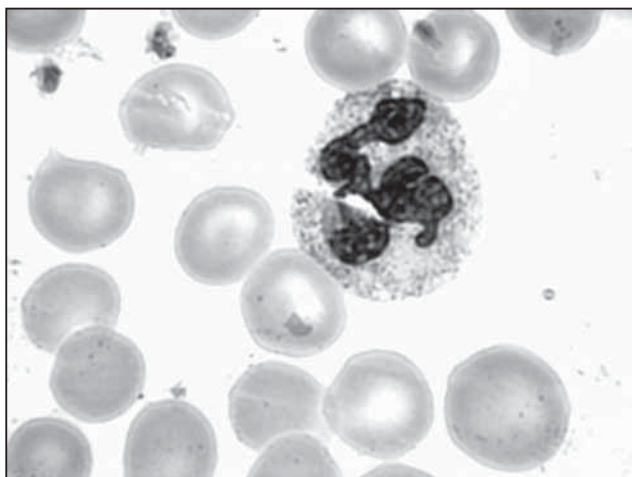
Examenul clinic este descris în tabelul 1, iar modificările de laborator sunt prezentate în tabelul 2. Frotiul periferic și examenul măduvei osoase sunt descrise în tabelul 3, confirmând anemia megaloblastică. Aspectul măduvei osoase este prezentat

în Figura 3. S-a administrat acid folic pe cale orală și vitamina B<sub>12</sub> intramuscular, deși dozarea folatului și a vitaminei B<sub>12</sub> nu a fost efectuată din motive obiective, din cauza complianței scăzute și a faptului că mama s-a externat la cerere. Mama a fost, de asemenea, consiliată cu privire la modificarea dietei. În acest caz, anemia megaloblastică a fost interpretată în contextul malnutriției protein-calorice, a multiplelor greșeli alimentare și a condițiilor socio-economice sărace.

#### Cazul 4

Pacientă în vârstă de 11 ani, diagnosticată de la vârsta de 6 săptămâni cu candidoză muco-cutanată, ulterior la vârsta de 10 ani cu poliendocrinopatie autoimună tip I, fiind dispensarizată endocrinologic, pe parcursul multiplelor evaluări, pacienta prezintă trombocitopenie, motiv pentru care s-a internat pentru evaluare hematologică. Antecedentele personale patologice sunt: candidoză muco-cutanată, hipoparatiroidism, insuficiență corticosuprarenală primară.

Anomaliile examenului clinic sunt prezentate în tabelul 2, iar investigațiile de laborator sunt prezentate în tabelul 2 și tabelul 3, confirmând anemia megaloblastică. Aspectul frotiului periferic este prezentat în Figura 4. Tratamentul de substituție a fost inițiat cu vitamina B<sub>12</sub> intramuscular. În acest caz, anemia megaloblastică a fost interpretată ca parte a poliendocrinopatiei autoimune.

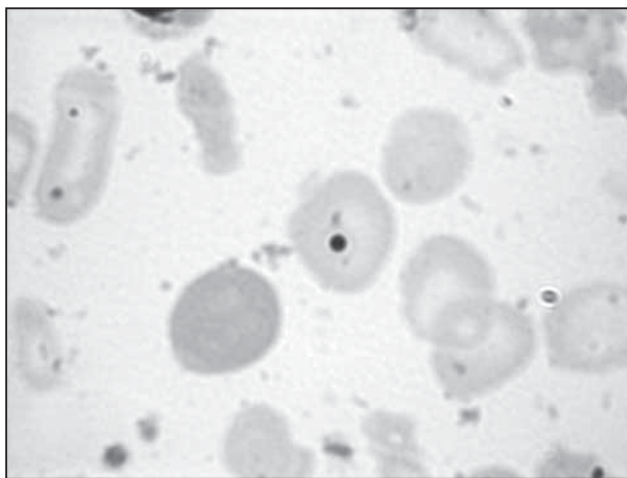


**FIGURA 4.** Frotiu sanguin periferic – se observă macrocitoză și neutrofile hipersegmentate

#### Cazul 5

Sugar în vârstă de 8 luni, de sex feminin, provenit din mamă cunoscută cu anemie megaloblastică, s-a internat pentru apetit capricios și curbă ponderală lent ascendentă, fiind aparent fără antecedente personale patologice. Anomaliile examenului cli-

nic sunt prezentate în tabelul 1, iar investigațiile de laborator sunt prezentate în tabelul 2 și tabelul 3, confirmând anemia megaloblastică. Aspectul frotiului periferic este prezentat în Figura 5. S-a inițiat tratament de substituție cu masă eritocitară, ulterior vitamina B<sub>12</sub> intramuscular. Acest caz a fost interpretat ca anemie megaloblastică la un sugar a cărui mamă a fost diagnosticată cu anemie megaloblastică ce a răspuns prompt la substituția cu vitamina B<sub>12</sub>.



**FIGURA 5.** Frotiu sanguin periferic – se observă eritrocite cu corpi Howell-Jolly

## DISCUȚII

Frecvența anemiei megaloblastice variază în funcție de regiunile geografice, fiind mult mai mare în Olanda, țările scandinave, SUA, Canada versus sudul și estul Europei, însă nu se exclude faptul că această anemie este răspândită în comparație cu datele înregistrate și că probabil nu este diagnosticată în toate cazurile (6). Anemia megaloblastică prin deficit de folați este frecvent atestată în țările slab dezvoltate economic, cu un nivel scăzut de trai și cu o alimentație insuficientă (7).

Sugarii cu anemie megaloblastică pot avea paloare, icter moderat, pot fi mai iritabili, cu apetit capricios, în timp ce copiii mai mari pot avea senzație de amorțeală și slăbiciune; aceste simptome au fost descrise în cele cinci cazuri prezentate, fiind similare cu multe studii raportate (8-10).

Anemia megaloblastică este o cauză importantă de citopenie. Inițial, se efectuează o hemoleucogramă și un frotiu periferic (11), observându-se: o valoare scăzută a hemoglobinei și a eritrocitelor, MCV crescut (> 100 fL), concentrația medie a hemoglobinei corpusculare (MCHC) în limite normale, trombocitopenie, scăderea numărului de reticulocite, frotiul periferic cu ovalocite, anizocitoză,

poikilocitoză, hematii cu inele Cabot, corpi Howell-Jolly, trombocite mari, neutrofile hipersegmentate (1,2,4). Uneori, sunt detectate semne de hemoliză cu valori crescute ale dehidrogenazei acidului lactic și ale bilirubinei indirecte, care pot fi atribuite distrugerii intramedulare a eritrocitelor (12). Examenul măduvei osoase evidențiază hiperplazie eritroidă, metamielocite gigante, megaloblastoză, corpi Howell-Jolly, neutrofile hipersegmentate (6). Nivelurile serice scăzute ale vitaminei B12 și ale acidului folic susțin diagnosticul.

Cele cinci cazuri prezentate ilustrează debutul bolii la vârste diferite și în patologii diferite. Astfel, primii doi pacienți prezintă debutul bolii la 14 ani și, respectiv, 4 luni, cu paloare tegumentară și fatigabilitate. Analizele de laborator relevă în ambele cazuri anemie severă și trombocitopenie, frotiul cu macrocitoză, aspiratul medular pledând pentru o anemie megaloblastică, confirmată prin dozarea vitaminei B12.

Ravikumar et al. au raportat că, într-un grup de 40 de adolescenți cu anemie megaloblastică, 82,5% au avut un regim vegetarian sau predominant vegetarian (9). Suarez T et al. au raportat deficiențe de fier, acid folic și vitamina B12 la 34,6%, respectiv 90,9% și, respectiv, 18,1% la adolescenții anemici în vârstă de 12-19 ani (13). Suplimentarea alimentelor cu acid folic, vitamina B12 și alți micronutrienți este o măsură cu un cost redus și ar putea fi eficientă pentru controlul anemiei la populațiile cu risc crescut. Sugarul în vârstă de 4 luni a fost hrănit doar în mod natural, cauza deficitului de vitamina B12 fiind dieta strict vegetariană a mamei în timpul sarcinii și mai târziu, însoțită de lipsa suplimentării vitaminice. Anemia megaloblastică datorată deficienței vitaminei B12 la sugarii exclusiv alăptați, născuți de mamele vegetariene, a fost raportată de alți autori și este o cauză importantă a retardului neuromotor (14-18).

Sugarul de 4 luni a fost alimentat exclusiv natural, cauza deficitului de vitamina B12 fiind dieta strict vegetariană a mamei pe parcursul sarcinii și ulterior însoțită de lipsa suplimentării vitaminice. Deficiența de vitamina B12 apare frecvent la sugarii născuți din mame vegetariene și este o cauză importantă de anemie și retard neuromotor. Pe baza electroforezei hemoglobinei, la acest pacient s-a evidențiat și o betatalasemie minoră asociată, care a mascat macrocitoza și a explicat astfel valoarea mai mică a MCV-ului (73,7fL). Al cincilea pacient se încadrează, de asemenea, în categoria anemiei megaloblastice produse de carența suplimentării vitaminice, însă în contextul unei anemii megaloblastice materne.

Următorii doi pacienți au fost diagnosticați în mod întâmplător cu anemie megaloblastică, în contextul patologiei asociate. Astfel, al treilea pacient este diagnosticat cu sindrom de malabsorbție, distrofie gr. III, greșeli alimentare, context în care aspectul frotiului periferic ridică suspiciunea de anemie megaloblastică, confirmată prin aspirat medular. Într-un studiu din India, efectuat pe un lot de 29 sugari cu anemie megaloblastică, malnutriția protein-calorică a fost documentată în 14 cazuri, toți pacienții au avut valoarea Hgb sub 10 g/dl, dintre care mai mult de jumătate au avut anemie severă. Dozarea vitaminei B12 și a acidului folic s-a făcut în doar 10 cazuri, evidențiind fie un deficit combinat de vitamina B12 și folați, fie o carență izolată de vitamina B12 sau acid folic. La restul pacienților, diagnosticul de anemie megaloblastică s-a precizat pe baza aspectului frotiului periferic și medular (19).

Cazul 4 reprezintă o pacientă în vârstă de 11 ani diagnosticată cu poliendocrinopatie autoimună tip I, context în care apare trombocitopenia neexplicată, ce ne conduce spre efectuarea investigațiilor hematologice, respectiv a examenului medular și, în cele din urmă, dozarea vitaminei B12, care confirmă diagnosticul. Literatura de specialitate amintește de bolile autoimune ca fiind un factor declanșator al anemiei megaloblastice. Astfel, au fost raportate cazuri asociate de anemie megaloblastică cu anemie hemolitică autoimună, cu artrită reumatoidă sau cu tiroidită autoimună, sindrom Sjögren și lupus eritematos (20-22).

Anemia megaloblastică este, în general, suspectată la copiii cu anemie cu MCV crescut și ar trebui să fie suspectată la toți copiii care au bicitopenie sau pancitopenie (23). Această serie de cazuri a descris variatele prezentări ale anemiei megaloblastice la copii și în patologii diferite.

## CONCLUZII

Anemia megaloblastică este o anemie rar diagnosticată la copil, probabil subdiagnosticată, având cauze multiple, apărând în contextul unui deficit congenital de vitamina B<sub>12</sub>, asociat unei boli autoimune, dar și în condițiile socio-economice precare, în caz de malnutriție protein-calorică, alimentație strict vegetariană a mamei în timpul sarcinii (asociată cu lipsa substituției în timpul sarcinii și pe parcursul alăptării) și, nu în ultimul rând, asociat cu anemia megaloblastică maternă. Suplimentarea cu vitamina B<sub>12</sub> ar trebui oferită tuturor mamei pe perioada sarcinii și postnatal pe perioada alăptării, alături de fier și acid folic, în special în cazul celor vegetariene și a celor care provin din mediu socio-economic precar.