ANEMIA MACROCÍTICA TIPO "PERNICIOSA" EM CÃO

ESTUDO DE UM CASO

MACROCYTIC ANEMIA [PERNICIOUS TYPE] OBSERVED IN DOG

MAX FERREIRA MIGLIANO

Assistente

4 estampas (7 figuras)

As anemias macrocíticas são caracterizadas pelo aumento do volume médio e do conteúdo de hemoglobina dos eritrócitos (WINTROBE, 1932). Estas anemias aparecem por deficiências da eritropoiese, podendo ser causadas pela carência do fator intrínseco de Castle (anemia perniciosa) ou por carência de outros fatores, pluricarenciais ("Sprue", pelagra, esteatorréia idiopática, gastrectomia, câncer gástrico, lesões ulcerosas crônicas do intestino e cirrose hepática).

A anemia perniciosa é enfermidade de etiologia desconhecida, observada pela primeira vez, no homem, por Addison (1849), em indivíduos que conservavam bom estado de nutrição e tendo evolução fatal (VARELA).

Ocorre no homem em fase avançada da vida adulta e na velhice, estando a média entre os 40 e 60 anos (KRACKE).

O aparecimento da moléstia é insidioso, iniciando-se com certo grau de astenia e anemia moderada. Vertigens, desmaios e cefalalgia acompanham este quadro inicial. Às vezes, há febre, que desaparece pela hepatoterapia. Segue-se período de anemia intensa, mucosas cor amarelo limão, glossite, acloridria gástrica, sintomas nervosos diversos (parestesias, ataxia), transtornos em órgãos dos sentidos (visão, gosto e olfação), sinais cardiovasculares (sopros, hipotensão), dispnéia de esforço, diarreia e vômitos.

Na urina o achado mais frequente é o aumento da urobilina e do urobilinogênio. Às vezes podem ser encontrados albuminúria escassa e alguns cilindros hialinos e granulosos.

O quadro hemático tem como alteração mais característica o predomínio de macrócitos no sangue periférico responsáveis pelo aumento do volume corpuscular médio (V.C.M.); ao lado deles existem inúmeras hemácias pequenas, micrócitos, dando imagem de anisocitose. A forma das hemácias também é variável (pecilocitose), assim como a coloração (policromasia). As variações

da hemoglobina corpuscular média (Hg.C.M.) são semelhantes às descritas para o volume corpuscular médio, porém de menor grau (WINTROBE, 1932). A concentração hemoglobínica corpuscular média (C.Hg.C.M.) é normal ou, nos casos em que houver associação com deficiência de ferro, poderá ser baixa (WINTROBE, 1951). Nos elementos da série vermelha vamos ainda encontrar grandes células hipercrômicas (megalócitos) e alguns megaloblastos (SCHILLING). A existência destes megaloblastos no sangue periférico é típica da anemia perniciosa e não são encontrados nas outras anemias (VARELA).

Na série branca há quase sempre leucopenia com linfocitose relativa e “desvio para a direita”, com neutrófilos multilobulados.

Nos animais não se tem prova de que padeçam de anemia perniciosa, porém, tampouco se deve negar tal possibilidade (HUTYRA, MAREK e MANNINGER).

Experimentalmente tem sido difícil reproduzir nos animais uma alteração semelhante à anemia perniciosa do homem. Excepcionalmente, em casos raros e isolados, tem sido provocada uma anemia macrocítica (WINTROBE, 1951).

Em 1941, CRANDALL, FINNE e SMITH, provocando fístula biliar interna em cães (ligação da vesícula com a pélvis renal), conseguiram desenvolver uma anemia do tipo macrocítico hipercrômico, semelhante à anemia perniciosa ou “Sprue” do homem. Não houve resposta hematopoiética pela administração de ferro, cobre, alfa-tocoferol, tiamina, riboflavina, ácido nicotínico e piridoxina; também não teve ação o fermento de cerveja em doses elevadas; no entanto, a administração de extrato de fígado concentrado fez elevar o número de hemácias e o teor da hemoglobina no sangue e volta ao normal do V.C.M. e da Hg.C.M. Os autores concluíram que a ausência de bile no trato digestivo interfere com a absorção do fator de maturação das hemácias.

Em 1948, BUZENAC descreve, em cães, uma anemia infecciosa que classificou como perniciosa; os 8 casos descritos de anemia foram observados em animais que haviam sofrido de processo parasitário (piroplasmose) ou tinham sinais de infecção. Os achados hematológicos foram anisocitose, picilcitose, hemácias basófilas e nucleadas. Não há referência aos índices de volume e cor característicos da anemia perniciosa. Na série branca encontrou grande número de polinucleares neutrófilos. A hepatoterapia não deu resultado. O emprêgo de anti-infecciosos também resultou ineficaz. Pelo que se pode deduzir da leitura desse trabalho, a anemia descrita é resultante de um processo infeccioso e não se refere à anemia macrocítica, perniciosa.

DETWEILER, WILLIS e BOYER, 1952, descrevem um caso de anemia macrocítica ocorrendo em um cão “Miniature pinscher” de 14 meses de idade. Esta foi a única citação que encontramos de anemia macrocítica ocorrendo de forma

espontânea em cães; entretanto, não apresenta características de anemia perniciosa, pois não houve resposta hematopoiética à administração de extrato de fígado e vitamina B12. Pelo emprêgo de riboflavina, ácido nicotínico, sulfato ferroso, ácido fólico, extrato de fígado e vitamina B12 após 2 meses de tratamento encontraram valores muito baixos, menores ainda que os da observação inicial, tanto para hemoglobina como para as hemácias. Aplicando o extrato anterior da hipófise, apareceram normoblastos no sangue periférico, após um mês de tratamento. O aumento do número de hemácias só foi observado a partir do segundo mês e no quinto mês de tratamento foi encontrada a normalidade dos valores hematológicos. Concluem os autores não haver evidência de que a hormoterapia tenha sido responsável pela resposta hematopoiética, sendo possível ter havido apenas coincidência e a cura ter sido espontânea.

No dia 19/5/52 recebemos para exame clínico, no ambulatório de nossa clínica particular, um animal da espécie canina, com sangue de lulu, fêmea, tendo 5 anos de idade.

A anamnese informa que, o início da doença foi observado há 10 dias, com diminuição da vivacidade e apetite caprichoso. Há 5 dias, os proprietários se ausentaram por motivo de viagem e, ao regressarem, durante as manifestações de alegria o cão teve perda do equilíbrio, caindo ao solo desfalecido; nos dias subsequentes êsses desmaios tornaram-se cada vez mais frequentes, 4 a 5 por dia, acompanhando-se a sintomatologia de anorexia, perda da vivacidade e ataxia ligeira.

Ao exame verifica-se que o animal, abatido, apresenta constituição forte, estado de nutrição bom. Em marcha há perda do equilíbrio.

Mucosas aparentes de côr amarelo-palha. Temperatura retal 39°C.

Ao exame do aparelho respiratório observamos dispnéia, que se acentua por qualquer esforço do animal.

No exame do aparelho circulatório, pela auscultação, ritmo cardíaco monofônico intermitente com períodos de aparecimento da 2ª bulha enfraquecida. Pulso fraco, na frequência de 160 por minuto.

Exame de fezes negativo para ovos de helmintos e para protozoários em método direto ou em enriquecimento.

Os dados mais interessantes são fornecidos pelo exame do sangue, como podemos verificar pelos quadros II e III.

Pelo quadro II notamos que a macrocitose é intensa, tanto no período inicial como no de recidiva, pelo aumento do V.C.M.; há também aumento da Hg.C.M.

QUADRO I — DADOS HEMATOLÓGICOS DO CÃO ADULTO NORMAL.
(SÉRIE VERMELHA)

	G.V. em milhões	Hg. g por 100cm ³	Hemat. cm ³ por 100 cm ³	V.C.M. μ^3	Hg.C.M. γγ	C.Hb.C.M. %
MAYERSON — 1930	6,16	13,01	38,60	59,30	20,00	34,30
WINTROBE — SHUMACKER — SCHMIDT — 1936 ...	7,02	14,60	47,30	67,60	21,20	31,40
BRUNER — WAKERLIN — 1937	6,45	13,56	44,28	68,90	21,10	30,70
LANDSBERG — 1942	6,27	13,90	44,20	70,50	21,80	32,30
LOON — CLARK — 1943 .	6,20	14,60	45,60	73,40	23,70	32,30
SMITH — 1944	7,59	18,80	54,10	71,10	24,70	34,70
CRUZ — SILVA — MELLO — 1945	5,70	12,60	42,00	74,00	22,00	30,00
CERRUTI — 1950	6,45	12,44	47,33	73,08	19,20	26,40

G.V. = Eritrócitos; Hg. = Hemoglobina; Hemat. = Hematócrito; V.C.M. = Volume corpuscular médio; Hg.C.M. = Hemoglobina corpuscular média; C.Hb.C.M. = Concentração hemoglobinica corpuscular média.

QUADRO II — DADOS HEMATOLÓGICOS (SÉRIE VERMELHA) ACHADOS
NAS TRÊS FASES DO PROCESSO

	Eritróc. (**)	Hemog. (***)	Hemat. (****)	V.C.M.	Hg.C.M.	C.Hg.C.M.
Início (*)	2,56	7,82	42	164	30,5	18,61
Após tratamento (26º dia)	9,50	16,00	58	61	18,9	27,60
Recidiva (67º dia)	2,60	8,00	36	138	30,0	26,00

(*) Exame hematológico feito no 3º dia de tratamento.

(**) Contagem feita na câmara de Neubauer-Spencer.

(***) Dosagem feita pelo hemoglobímetro de Sahli-Adams.

(****) Verificação feita pelo hematócrito de Wintrobe.

Observamos o aumento dos valores do V.C.M. e da Hg.C.M. que constituem uma das características da anemia perniciosa.

Aplicando-se os índices de cõr, de volume e de saturação preconizados por OSGOOD, HASKINS e TROTMAN, também estaríamos em nosso caso com o quadro

de anemia perniciosa. Esses autores encontraram em 37 casos de anemia perniciosa no homem, índices de côr e de volume acima de 1 (1,48 e 1,47 respectivamente) e o de saturação ligeiramente abaixo da unidade (0,99). Em suas conclusões dizem: o encontro de índice de côr ou de volume acima de 1,25 é prova da existência de anemia perniciosa, salvo raras exceções. Em nosso caso temos:

$$\text{Índice de côr} = \frac{\text{Hemoglobina \%}}{\text{Hemácias \%}} = \frac{55\%}{39\%} = 1,4$$

HINDAWY (1948) achou índice de côr 0,52 para cadelas adultas normais do do Egito.

$$\text{Índice de volume} = \frac{\text{Volume celular \%}}{\text{Hemácias \%}} = 2,3$$

Os valores considerados normais foram os resultantes da média dos valores citados no quadro I, ou seja: Hemoglobina: 14,18 g = 100%; Hemácias: 6.480.000 por mm³ = 100%; Volume celular (hematócrito): 45,46 = 100%.

Assim, em nossa verificação inicial aqueles índices estão acima de 1,25, como ocorre na anemia perniciosa.

Usando o antigo "Valor globular", adotado por SCHILLING, teríamos, de acôrdo com os valores considerados normais, o seguinte cálculo:

$$\text{V.C.} = \frac{\text{Hg. \%}}{2 \times \text{eritrócitos}} = \frac{100\%}{2 \times 64.8} = 0,82.$$

0,82 representa, em nosso cálculo, o valor globular em cão normal.

Para se achar o Valor globular relacionado à unidade basta que se divida o Valor globular achado pelo Valor globular normal:

$$\frac{\text{Valor globular achado}}{0,82} = \text{Valor globular em relação à unidade.}$$

Em nossa observação inicial teríamos:

$$\text{V.G.} = \frac{55\%}{2 \times 25.6} = 1,07 \quad \frac{1,07}{0,82} = 1,3$$

e assim, de acôrdo com SCHILLING, valor globular acima da unidade é considerado como sinal de anemia perniciosa.

Pelo quadro III observa-se a existência de leucopenia, tanto no início do processo como na recidiva, normalizando-se o número dos leucócitos após a he-

patoterapia e o uso da vitamina B12. A contagem diferencial que, no início, apresentava como alteração mais característica neutropenia de caráter absoluto e linfocitose relativa com monocitose, após 22 dias de tratamento, apresentou-se dentro dos limites da normalidade. No período de recidiva encontramos novamente a leucopenia característica da anemia perniciosa, com neutrofilia relativa e “desvio para a esquerda”.

Ao exame do esfregaço de sangue, as alterações mais características no início do processo, foram: aparecimento de megaloblastos (típicos da anemia perniciosa), numerosos eritroblastos e normoblastos, megalócitos policromatófilos, anisocitose, pecilocitose e policromatofilia intensas. Essas alterações podem ser vistas nas microfotografias apresentadas.

O tratamento instituído constou de aplicações diárias de 1 cm³ de extrato de fígado concentrado cru (Lilly) durante 12 dias, cada 3 dias administração de 1 ampola de vitamina B12. Seguiu-se tratamento de manutenção com aplicações semanais de extrato de fígado e vitamina B12. Após 26 dias, o tratamento foi abandonado, julgando o proprietário do animal não serem precisos mais cuidados médicos.

Os resultados da terapêutica instituída logo se fizeram notar, pois, no terceiro dia cessaram os desmaios e, nos dias subsequentes, a ataxia; o apetite e a vivacidade do animal tornaram ao que eram antes do aparecimento da moléstia. Ao desaparecimento daqueles sintomas os dados hematológicos passaram a ser normais.

Pelo exame feito no dia 17/6/52, conforme quadros II e III (após tratamento), verificamos: volume corpuscular médio e hemoglobina corpuscular média dentro dos valores normais, hemácias e hemoglobina em níveis elevados e o número dos leucócitos nos limites da normalidade. As alterações de tamanho, forma e cor das hemácias, assim como as formas imaturas, desapareceram completamente, como podemos observar pela microfotografia da fig. 6.

Após 41 dias de abandono do tratamento, a mesma sintomatologia e novamente as mesmas alterações hematológicas foram registradas: desfalecimentos, dispnéia, anorexia e abatimento, ao mesmo tempo que no sangue registrávamos macrocitose, aumento da hemoglobina corpuscular, anisocitose, pecilocitose, policromasia e reaparecimento de normoblastos e megaloblastos no sangue periférico. Essas alterações podem ser observadas nos quadros II e III e na microfotografia da fig. 7.

Assim surgiram mais dois fatores a favor da anemia perniciosa: a resposta ao tratamento e, a recidiva, pelo abandono prolongado da medicação instituída.

Quanto à resposta ao tratamento, diz WINTROBE (1951): “quando a administração de extrato de fígado de potência conhecida não é seguida, em 10 a

14 dias, por sinais definidos de resposta, o diagnóstico de anemia perniciosa pode ser seriamente duvidado". Em nosso caso o fator de carência estava comprovado, e segundo STURGIS, é um fator de diagnóstico frequente em 100% dos casos.

O animal sobreviveu poucas horas após ser levado ao exame na fase de recidiva, após um desmaio. Por motivos alheios à nossa vontade não nos foi possível fazer a necrópsia.

QUADRO III

Normal conforme autores citados		Início da doença	Após terap.	Recidiva
Leucócitos	11.165 — 13.520 por mm ³	2.827/mm ³	13.850/mm ³	4.750/mm ³
Mielócitos	0%	0,50%	0	0,00%
Jovens	0,2 - 0,3 %	6,25%	2,5 %	0,50%
Bastonetes	2,27 - 5,5 %	13,00%	6,75%	14,00%
Segmentados	58,35 - 61,30%	27,25%	53,50%	70,00%
Neutrófilos	60,95 - 74,0 %	47,00%	62,75%	84,50%
Eosinófilos	2,00 - 15,20%	7,00%	8,75%	1,50%
Linfócitos	14,93 - 20,10%	30,00%	25,50%	7,00%
Monócitos	3,7 - 10,1 %	16,00%	3,00%	6,50%
Plasmócitos	0 - 0,69%	0	0	0,50%
Elementos da Série Verm. jovens	—	88.733/mm ³	0	1.580/mm ³
Normoblastos	—	76%	0	86%
Eritroblastos	—	12%	0	10%
Megaloblastos	—	12%	0	4%

CONCLUSÕES

Julgamos que o caso descrito no presente trabalho seja de anemia macrocítica perniciosa pelos seguintes motivos:

1º) Grau de anemia contrastando com o tipo da alimentação e com o estado de nutrição do animal;

- 2º) Sintomatologia característica, inclusive a nervosa;
- 3º) Aumento do volume corpuscular médio e da hemoglobina corpuscular média;
- 4º) Valor globular acima de 1;
- 5º) Índice de côr e índice de volume acima de 1,25;
- 6º) Leucopenia;
- 7º) Aparecimento de megaloblastos no sangue periférico;
- 8º) Resposta à terapêutica instituída, exclusivamente pela administração parenteral de vitamina B12 e extrato de fígado;
- 9º) Recidiva do processo pelo abandono do tratamento.

R E S U M O

É descrito em cão um caso, que o A. supõe de anemia macrocítica perniciosa, caracterizado por sintomatologia nervosa e cardiovascular, leucopenia, aumento do volume corpuscular médio e da hemoglobina corpuscular média, índice de côr e de volume acima de 1,25, valor globular acima de 1 e aparecimento de megaloblastos no sangue circulante.

Foi observada resposta à terapêutica instituída, composta exclusivamente de extrato de fígado de potência reconhecida e vitamina B12, tendo o animal apresentado recidiva após interrupção prolongada do tratamento.

A descrição deste caso se justifica por não termos encontrado descrição de caso de anemia semelhante, incidindo de forma espontânea, no cão.

S U M M A R Y

A case of spontaneous macrocytic anemia suggesting the pernicious type has been related in dog. The blood examination has shown the following values: erythrocytes — 2,560,000 per mm^3 , hemoglobin — 7.82 g per cm^3 , volume packed red corpuscles 42 cm^3 per 100 cm^3 , mean corpuscular volume — 164 μ^3 , mean corpuscular hemoglobin — 30.5 $\gamma\gamma$, color index — 1.4, volume index — 2.3, globular value — 1.3, leukopenia (2,827 per mm^3) and megaloblasts has been found in blood smears.

Nervous and cardiovascular symptoms have been observed. Contrasting the anemic state the animal was apparently in good nutritional condition.

The dog improved by the administration of liver extract and B12 vitamin. However, forty-one days after this treatment was discontinued a return toward the original illness state occurred.

In view of these results and in view of what we could find in the literature, we have realized that this was the first case of expontaneous macrocytic anemia (pernicious type) observed in dog.

BIBLIOGRAFIA

- BRUNER, H. D. — WAKERLIN, G. E. — 1937 — The blood picture of normal dog. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **36**(5):667-70
- BUZENAC, J. — 1946 — Une anémie infectieuse du chien: L'anémie pernicieuse. *Rec. Méd. Vét. D'Alfort*, **124**(3):110-23
- CERRUTI, H. — 1950 — Contribuição para o estudo do mielograma do cão. Tese. São Paulo
- CRANDALL, L. A. — FINNE JR., C. O. — SMITH, P. W. — 1941 — Experimental macrocytic hyperchromic anemia. *Sci.*, **93**(2423):549-50
- CRUZ, W. O. — SILVA, E. M. — MELLO, R. P. — 1945 — Dados hematológicos do cão adulto normal. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, R. Janeiro, **42**(3):609-28
- DETWEILER, D. K. — WILLIS, T. E. — BOYER JR., C. I. — 1952 — A case of macrocytic anemia in a dog. *Cornell Vet.*, **42**(1):85-91
- HINDAWY, M. R. EL — 1948 — Studies on the blood of dogs. I — The blood picture in normal dogs. *Vet. Jour.*, **104**(2):49-63
- HUTYRA, F. V. — MAREK, J. — MANNINGER, R. — 1947 — Patología y terapéutica especiales de los animales domésticos. II. Enfermedades de los órganos: 615. Trad. 8ª ed. al. Barcelona, Labor S. A.
- KRACKE, R. — 1943 — Doenças do sangue e atlas de hematologia: 276-97. Trad. 2ª ed. americana. Rio de Janeiro, Editora Guanabara
- LANDSBERG, J. W. — 1942 — The blood picture of mature normal dogs. *Anat. Rec.*, **84**(4):415-21
- LOON, F. J. V. — CLARK, B. B. — 1943 — Hematology of the peripheral blood and bone marrow of the dog. *J. Lab. & Clin. Med.*, **28**(13):1575-9
- MAYERSON, H. S. — 1930 — The blood cytology of dogs. *Anat. Rec.*, **47**:239-50
- OSGOOD, E. E. — HASKINS, H. D. — TROTMAN, F. E. — 1932 — The value of accurately determined color, volume and saturation indexes in anemias. *J. Lab. & Clin. Med.*, **17**(9):857-86
- SCHILLING, V. — 1936 — El cuadro hemático y su valor en la clínica: 59-139. Trad. 10ª ed. al. Barcelona, Labor S. A.
- SMITH, S. G. — 1944 — Evidence that physiologic normal hemoglobin value for adult dog is 18 grams per 100 cc. *Am. J. Phys.*, **142**(3):476-82

- STURGIS, C. C. — 1948 — Hematology: 159-277. Springfield, Charles C. Thomas
- VARELA, M. E. — 1951 — Hematología clínica: 119-274. 3ª ed. Buenos Aires, El Ateneo
- WINTROBE, M. M. — 1932 — The size and hemoglobin content of the erythrocyte. Methods of determination and clinical application. *J. Lab. & Clin. Med.*, **17**(9): 899-912
- WINTROBE, M. M. — 1951 — Clinical hematology: 432-60. 3rd. ed. Philadelphia, Lea & Febiger
- WINTROBE, M. M. — SHUMACKER JR., H. B. — SCHMIDT, J. — 1936 — Values for number, size and hemoglobin content of erythrocytes in normal dogs, rabbits and rats. *Am. J. Phys.*, **114**(2):502-7

Fig. 1 (Início do processo) — Observa-se a presença de três formas jovens da série vermelha: megaloblasto (centro), eritroblasto (acima) e normoblasto (em baixo e à direita).

Fig. 2 (Início do processo) — Nota-se a presença de dois megaloblastos, um eritroblasto e um normoblasto.

Fig. 3 (Início do processo) — Além dos elementos constantes das figuras anteriores, vemos um eritroblasto com dois núcleos.

Fig. 4 (Início do processo) — Nesta figura podemos observar a intensidade da anisocitose, poecilocitose e policromasia.

Fig. 5 (Início do processo) — Observa-se, ao lado das formas nucleadas da série eritrocitária, a existência de glóbulos policrocíticos

Fig. 6 (Após tratamento) — Nesta figura observa-se, como resultado da terapêutica instituída, normalidade dos eritrócitos (hemoglobina uniformemente distribuída em hemácias que apresentam praticamente a mesma forma e o mesmo volume). No centro do campo um polimorfonuclear neutrófilo.

Fig. 7 (Recidiva) — Nota-se novamente anisocitose, policromasia e, no centro do campo, um normoblasto. Em alguns eritrócitos observa-se a existência de anéis de Cabot.