

DEPARTAMENTO DE EMBRIOLOGIA E HISTOLOGIA DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (DIRETOR: PROF. CARMO
LORDY) E CADEIRA DE PEDIATRIA DA ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
(DIRETOR: PROF. PEDRO DE ALCANTARA)

ANEMIA POR LEITE DE CABRA

EMILIO MATTAR

Assistente voluntario de Embriologia
e Histologia. Medico interno da 2.^a
Medicina de Homens da Santa Casa.

EWALDO MARIO RUSSO

Assistente voluntario de Pediatria.
Diretor clinico da Creche Santa Luzia.

O conceito da anemia por leite de cabra, em sua patogenia, alterações fundamentais hematopoiéticas e hematológicas, não foi ainda claramente estabelecido. As anemias verificadas por alimentação com leite de cabra são, em geral, mais intensas do que a generalidade das chamadas anemias alimentares infantis. Dois grupos diferem extremamente em sua concepção quanto á natureza íntima dos processos que originam esta hemopatia. A escola austro-alemã com Czerny, Glanzmann, Opitz, Kleinschmidt, interpreta o processo como resultante de tóxicos alimentares existentes no leite de cabra. Estes autores, e suas respectivas escolas, focalizam como centro gerador das anemias alimentares, processos de natureza tóxica. As determinantes causais estariam quer na maior riqueza em gorduras do leite de cabra, quer em ácido graxos inferiores (ácidos caprílicos), que seriam toxi-hemolizantes para o eritrônio e trofo-tóxicos para os parenquimas hematopoiéticos, gerando, em última análise, hemopatias tóxicas e hemolíticas, por excesso ou presença de gorduras inadequadas. No entanto, os fatores tóxicos láteos não foram demonstrados, a hemólise tóxica não ficou provada (Bass e coll.), a ausência de gorduras não é essencial para a remoção da anemia, e o extrato hepático aliado ao ferro parece ser a melhor terapêutica.

Um segundo grupo (György e Rouminger sobretudo) estudando as anemias por leite de cabra, sob o ponto de vista clínico e experimental, interpretam-n'a como de etiologia carencial. Bomskov e Rouminger alimentando ratos exclusivamente com leite de cabra, obtiveram anemia hipercromica resistente ao tratamento ferrico e respondendo bem ao extrato hepático. As observações experimentais receberam confirmação clínica por György e Spöre. György define a anemia por leite de cabra como anemia perniciosiforme por carencia de fator estrínscico de Castle. De fato, o leite de cabra é extremamente pobre em fator exógeno, necessário á formação do princípio anti-pernicioso, além de possuir quota mínima de ferro (Shohl).

As observações experimentais de Rouminger e coll. não foram confirmadas por Beard e Boggess, por Kohler, Elvehjem e Hart, e por outros AA., que não verificaram anemia macrocítica nem valor globular maior do que a unidade e que obtiveram melhoria somente com o ferro, crendo porisso ser a anemia exclusivamente ferripriva sem carater perniciosiforme.

Até agora, entretanto, não existe acordo na literatura quanto á natureza intima do processo: carencia de fatores hematogenicos, ou excesso de fatores hemo-toxicos. Entre a maioria dos AA. modernos que acredita na etiologia carencial, ha os que admitem ser a anemia exclusivamente ferripriva, e os que equiparam-n'a ás anemias macrocíticas, perniciosiformes, portanto hepatoprivas, em sentido lato.

A mesma discordancia existe quanto ao quadro morfologico, anatomo-patologico e hematico, da hemopatia por leite de cabra: as descrições experimentais e clinicas mostram ora uma anemia microcítica hipocromica, ora anemia macrocítica hipercromica megaloblastica ou não, ás vezes, uma anemia de aspeto aplastico, e mesmo uma mielose eritro-leucemoide, forma v. Jaksch-Hayem.

Entre nós não se conhece descrição das alterações hematopoieticas determinadas por alimentação exclusiva com leite de cabra. De grande interesse pela sua raridade, pelas acentuadissimas alterações medulares e sanguineas estudadas poucos dias antes do exito letal, pela comprovação de um quadro combinado pernicioso-aplastico, é um caso que tivemos ocasião de observar.

O. F., 12 meses de idade. Sexo feminino.

Nascida de parto normal a termo, até os 6 meses de idade alimentou-se exclusivamente ao seio, sem horario; no segundo semestre de vida a alimentação se restringiu com exclusividade ao leite de cabra, em diluição mais ou menos apreciavel, regimen dietetico que mantem até esta data. Aos 7 ou 8 meses de idade, começou a perder peso, emagrecimento que se acentuou progressivamente até atingir a redução atual de 4.535 grs., gravissima para sua idade. Evacua 6 vezes ao dia, fézes aquosas, esverdeadas, pouco catarrais. Intensa distrofia. Atrofia das papilas linguaes. Ausencia de hepato-esplenomegalia. Leve micro-poliadenia periferica. Mucosas muito descoradas. Estado geral caquético. Foi tratada com transfusões sanguineas e alimentação adequada, tendo falecido de infeção pneumonica intercorrente.

Exame hematologico: Hemacias: 2.360.000 por mmc. Leucocitos: 8.800 por mmc. Hemoglobina 4,06 grs. (28%). Valor globular: 0,58. Diametro medio: 7,50 micra. Plaquetas: 80.000 por mmc.

Metamielocito: 0%; bastonete: 1,50%; segmentado: 61,50%; eosinofilo: 3,50%; linfocito tipico: 29,0%; linfocito leucocitoide: 0,50%; linfocito atipico: 1,0%; linfoblasto: 0%; monocito: 3,0%.

Serie vermelha: Anisocitose e poiquilocitose muito intensas. Foi encontrado grande numero de hemacias de dimensões muito menores do que as normais (microcitos), esféricas e hipercromicas, com carater de esferocitos. Predominam porem as hemacias grandes, muitas nitidamente hipercromicas e outras hipocromicas. Em consideravel proporção dos globulos vermelhos foram vistas formações nitidamente patológicas: granulações azurófilas e aneis de Cabot. Presença de eritroblastos e megaloglastos em numero consideravel. Na serie megaloblastica encontraram-se elementos com nucleo irregular, com estrangulamentos mais ou menos profundos; foram vistas mitoses atipicas (com pequeno numero de cromosomas) e tambem figuras de amitose. Observam-se frequentes

cariorrexix patológicas, com formação de numerosos fragmentos nucleares: outras vezes notam-se fórmias poli ou ortocromaticas com 3 ou 4 massas nucleares arredondadas e picnóticas. Um megaloblasto policromatófilo apresentava um bastonete azurófilo.

Serie branca: Acentuada anisocitose neutrofila, com predominância de fórmias de tamanho maior do que o normal. Nucleos com caracteres degenerativos, citoplasma frequentemente vacuolizado. O numero de plaquetas evidentemente baixo, correspondente à megacariopenia central (ver mielograma). O numero global de leucocitos é baixo para o normal nesta idade (11.675 por mmc. de acordo com a tabela de Mattar e col.) além de que na câmara de contagem são determinados todos os elementos nucleados, de maneira que no numero global de leucocitos estão incluídos os eritroblastos e megaloblastos numerosos que se verificaram no sangue periférico. Há pois nitida leucopenia.

Mielograma:

Células mesenquimais	0,20 %
Hemocitoblastos	0,40 %
Mieloblastos	2,00 %
Neutrófilos	
Prómielocitos	7,00 %
Mielocitos	6,40 %
Metamielocitos	9,00 %
Bastonetes	2,60 %
Segmentados	3,20 %
Eosinófilos	
Prómielocitos	0 %
Mielocitos	1,20 %
Metamielocitos	1,00 %
Bastonetes	0,60 %
Segmentados	0,80 %
Basófilos	
Linfoblastos	1,00 %
Linfocitos	21,80 %
Pró-eritroblastos	5,40 %
Eritroblastos basófilos	8,00 %
" policromaticos	16,60 %
" ortocromaticos	6,60 %
Megaloblastos	24,00 %
Monocitos	2,60 %
Mitoses	1,20 %

Medula fortemente hiperplastica na série vermelha, tanto normo como megaloblastica. Em ambas as linhagens, predomínio nitido de fórmias basófilas e policromaticas, formando ninhos de proliferação, sem amadurecimento para células ortocromaticas. Atípias numerosas de cariorexis, anisocitoses, etc., idénticas às descritas no sangue periférico. Inibição da série mieloblastica, com sinais degenerativos em todas as fórmias evolutivas. Não foi encontrado megacarioblasto algum em todas as laminas examinadas.

São excepcionalmente raras, na hemopatia por leite de cabra, observações sobre alterações medulares estudadas pelo melhor metodo de verificação citologica que é o esfregaço de material retirado por punção esternal. A hemopatia revela, como processo fundamental, comprometimento geral do tecido mieloide e se enquadra entre as mieloses aplásticas globais na concepção de Di Guglielmo. A linhagem granulosa exibe aplasia e anaplasia; aplasia das células progenitoras, que se apresentam em numero diminuído; anaplasia destas

mesmas células que perderam a capacidade de diferenciação citogenética para células mais evolutivas, de tal maneira que o número de granulócitos maduros é muito baixo, mesmo menor que o número de células granuloblasticas. Este achado — “Hemmung der Leucopoese” — verificado pela primeira vez por Letterer, é para este A. o fato mais constante da hemopatia por leite de cabra. A aplasia atinge também a série megacarioblastica, correspondendo á plaquetopenia periférica. A série vermelha além da hiperplasia anaplástica (as células eritró e megaloblasticas constituem 60.6% de todas as células do esfregaço medular) exhibe, como alteração essencial, notável megaloblastose.

Na sistematização de Di Guglielmo, que tem a vantagem de definir a hemopatia pelas alterações do parenquima hematopoiético, este caso se enquadra melhor nas mieloses aplásticas globais, eritró-leucoplaquetopenicas com megaloblastose. Aliás este é o processo essencial na típica anemia pernicioso, tipo Addison-Biermer; esta não pode ser definida pelo quadro clínico, pois a aquilia, a atrofia da mucosa lingual, as alterações de mielose funicular, etc. podem ser determinadas pelos tipos mais diversos de anemias primarias ou secundarias. O quadro periférico de anemia macrocítica não é exclusivo da anemia pernicioso, que aliás pode se apresentar como anemia macro e microcítica, hiper e hipocromica. As alterações medulares é que são específicas da anemia pernicioso, e deve-se notar que não só a megaloblastose define esta afecção, mas também uma tendência aplástica de todas as células pertencentes á série mieloide. A anemia pernicioso é, na verdade, uma mielose aplástica global, predominantemente eritroblastica, e com proliferação megaloblastica.

Uma megaloblastose central e periférica tão notável como a exibida pelo caso referido só pode ser condicionada por falta de formação, absorção ou aproveitamento de principio antipernicioso. A anemia causada por alimentação exclusiva com leite de cabra não só é perniciosiforme, como diz György, mas pode ser classificada como anemia pernicioso, tipo Addison-Biermer, idêntica á observada no adulto. Por motivos íntimos ignorados, a inibição da secreção do fator intrínscico de Castle, mecanismo mais comum na anemia pernicioso do adulto, é muito rara na criança. A carencia de fator extrínscico, no entanto, leva ás mesmas alterações hematopoiéticas, desde que não se forma — assim como na insuficiente secreção de fator intrínscico — o principio antipernicioso necessário á normal maturação dos eritroblastos.

Patogenicamente, pois, a anemia por leite de cabra deve ser interpretada como de natureza carencial, sendo a carencia tanto de principios nutritivos necessários á inibição de megalogenese, como de fatores nutritivos necessários á normal evolução do eritroblasto e á formação normal de hemoglobina (ferro sobretudo). Esta carencia mixta leva, em qualquer idade, á alterações hemáticas proprias das anemias perniciosas hepatoprivas e das anemias hipocromicas fer-

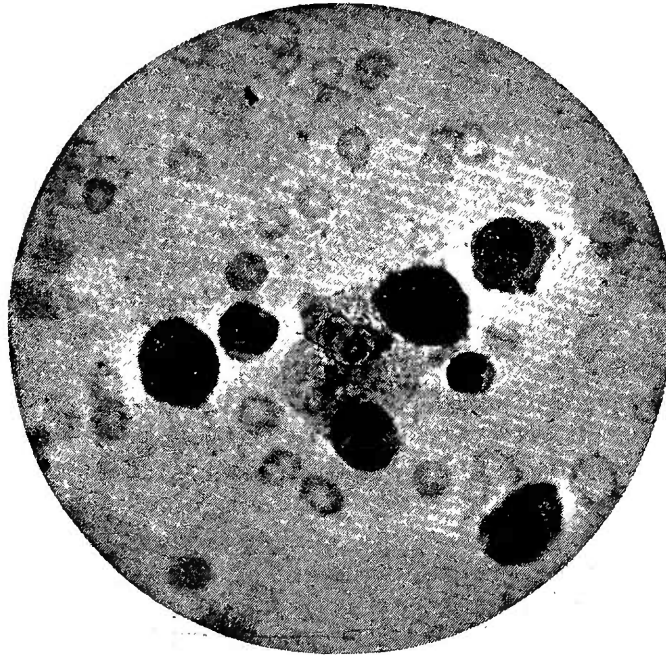


FIG. 1

Miograma. Anemia por leite de cabra. Proliferação megaloblástica.

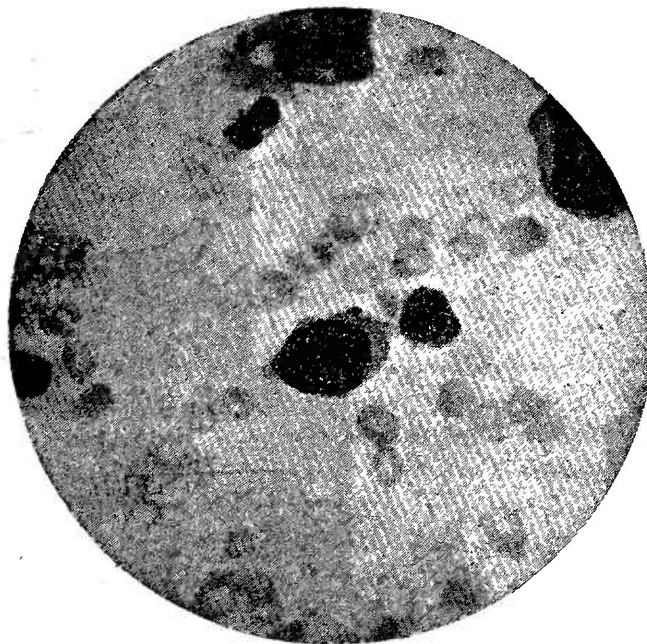


FIG. 2

Miograma. Anemia por leite de cabra. Promegaloblasto.

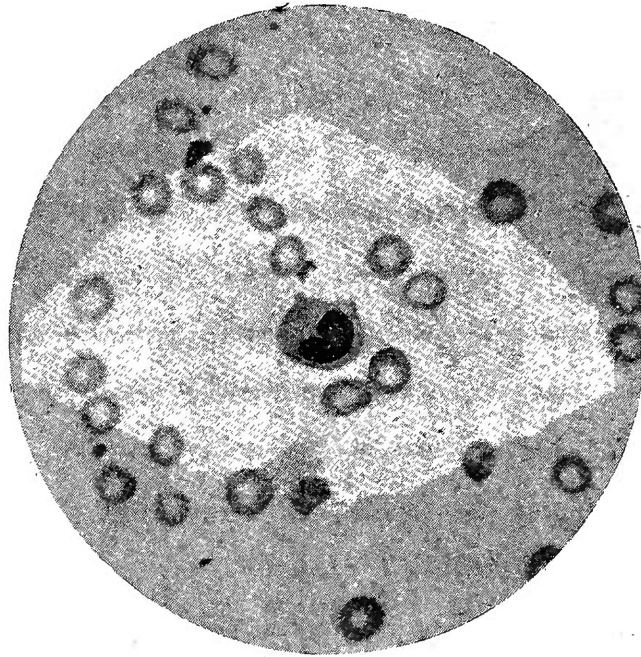


FIG. 3

Sangue periférico. Anemia por leite de cabra. Megaloblasto policromatófilo com bastonete azurófilo e núcleo lobado.

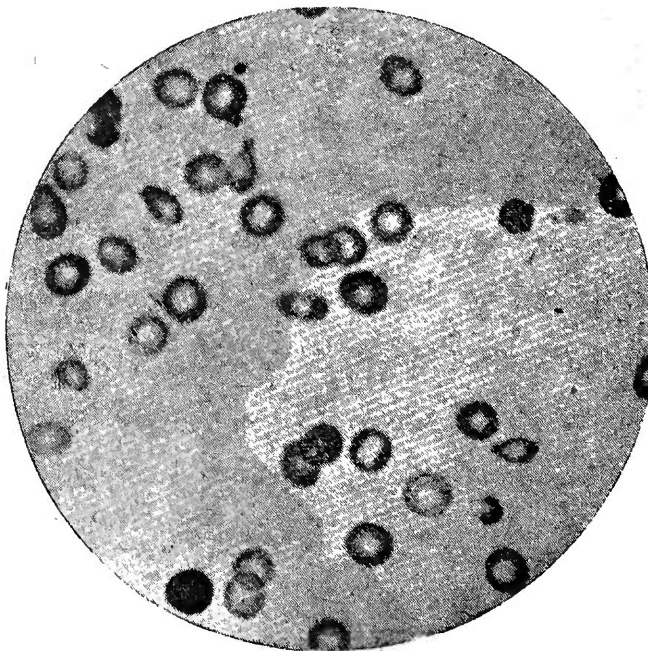


FIG. 4

Sangue periférico. Anemia por leite de cabra. Microcítia, esferocítia, policromasia, hipo e hipercromia.

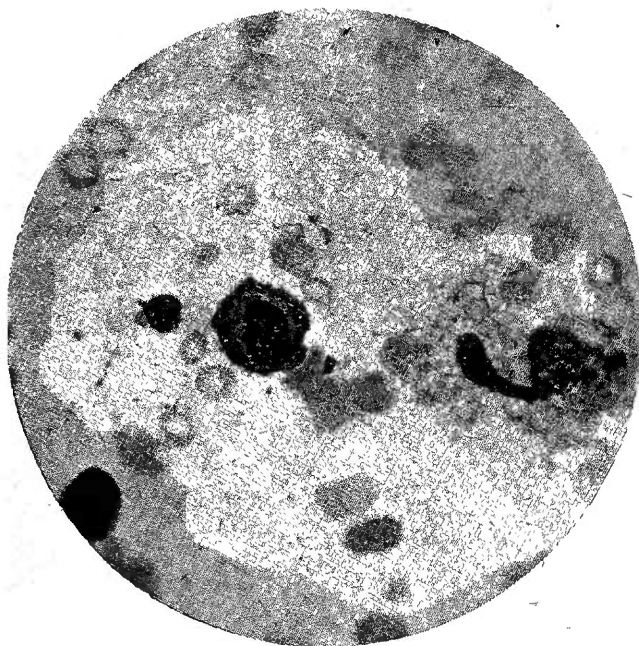


FIG. 5

Sangue periférico. Anemia por leite de cabra. Megaloblasto policromático.

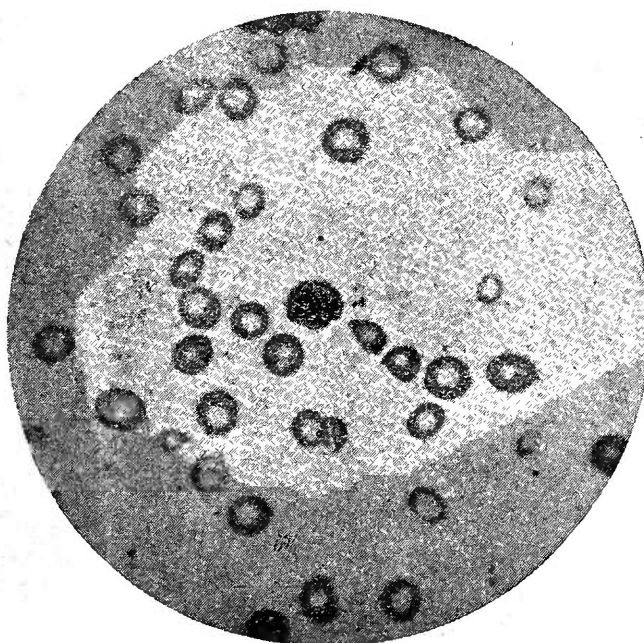


FIG. 6

Sangue periférico. Anemia por leite de cabra. Megaloblasto em cariorrexis patológica. Micro e macrocitos.

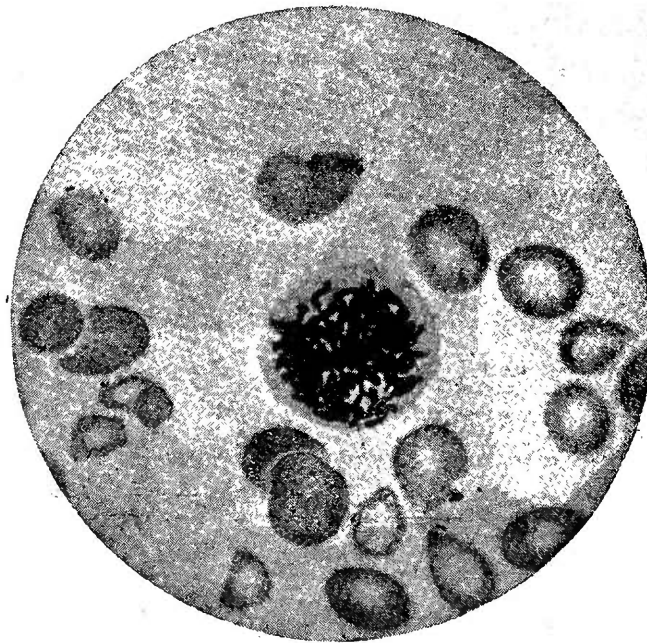


FIG. 7

Sangue periférico. Anemia por leite de cabra. Mitose atípica num grande megaloblasto ortocromático.

riprivas. São de nossa observação — como também de outros AA — típicas anemias perniciosas, tipo Addison-Biermer em que o valor globular está abaixo da unidade e o diametro medio é inferior ao normal devido á preponderante hipocromia e microcítia da adicional carencia ferrica. Porisso não falam contra a hipotese de anemia perniciosa o achado experimental ou clinico de hemaceas microcíticas hipocromicas. Ao lado destas, expressão de carencia ferrica, encontram-se hemacias macrocíticas hipercromicas, e, sobretudo a megaloblastose, alterações proprias da ausencia de principio anti pernicioso. A antiga teoria toxica de Naegeli para explicar as anemias perniciosas e perniciosiformes não encontra mais apoio nos fatos conhecidos atualmente, apesar da relutancia dos AA europeus em aceitar e adotar as novas concepções geradas das investigações da moderna escola americana de Whipple, Minot, Murphy, Castle. (Meulengracht). O mesmo pode-se afirmar em relação às anemias alimentares infantis, inclusive a anemia por alimentação exclusiva com leite de cabra. Porisso, deve-se afastar a hipotese toxica defendida por Opitz, Glanzmann, Czerny, etc.. Das alterações do metabolismo das gorduras — essencia patogenica da afecção para Glanzmann — afigura-se-nos de importancia a diarreia gordurosa, que vai fazer aliar á insuficiente ingestão, uma deficiente absorção dos fatores nutritivos necessarios à hematopoiese.

Anatomicamente, o achado de proliferação megaloblastica ativissima, com todas as formas evolutivas do pro-megaloblasto ao megalocito, a hiperplasia sem amadurecimento das formas megaloblasticas e normoblasticas basofilas e policromaticas (anaplasia), a inibição granulopoiética e megacarioblastica, a leucopenia e a plaquetopenia periferica, a presença de sinais degenerativos na linhagem neutrofila, a macrocítose, a hipercromia, a aniso e a poiquilocitose, são comuns à hemopatia da alimentação por leite de cabra e à hemopatia perniciosa, tipo Addison-Biermer. A eritroblastose medular, a anaplasia eritroblastica, a hipocromia e a microcítia, exprimem a acentuada carencia ferrica concumitante desde que o leite de cabra tem quantidade de ferro 3 a 4 vezes menor que o leite humano (Shohl) já por si pobre em ferro. As alterações citologicas de esfregaços medulares demonstram que nestes casos, em que ha maxima carencia exogena, no sentido hematogenico, a mielose é acentuadamente aplastica.

Isto vem confirmar, em parte, as observações anatomo-patologicas de Letterer, em varios casos de anemia por leite de cabra, estudados sob o ponto de vista de sua morfologia patologica. A acentuada aplasia mieloide sugere que nestas anemias nutritivas falte um fator dietetico, não conhecido ainda, necessario à leuco e megacariogenese; tal fator tem sido pesquisado e experimentado na terapeutica das mieloses aplasticas, tendo-se sugerido sua presença; por Marburg, na medula gordurosa dos ossos. O quadro morfologico nem sempre corresponde ao da mielose perniciosa aplastica global; esta representa o gráo maximo de carencia, como no caso descrito,

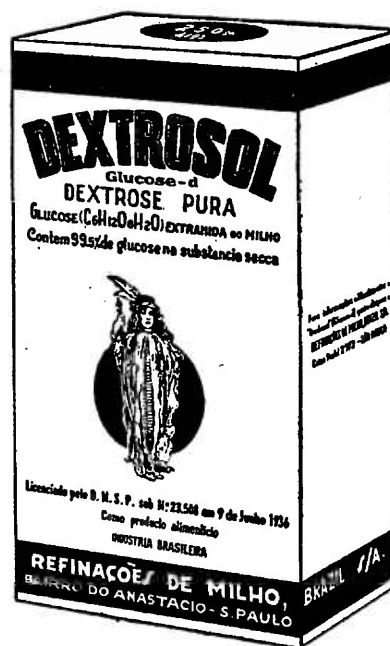
em que as alterações hematopoiéticas foram estudadas 3 dias antes do exito letal. Si a alimentação exclusiva por leite de cabra é mantida por certo tempo, desenvolve-se inicialmente uma mielose eritropênica ferripriva, portanto hipocromica e microcítica. Temos observado mais de um caso neste estadio em que a terapeutica ferrica, por si só, faz regredir a anemia. Em geral, as alterações são verificáveis quando, ao lado da microcítia hipocromica, já existem macrocitos hiper Cromáticos. Neste periodo começa a se notar anaplasia na serie granulosa e megacarioblastica. Nos estadios mais avançados de carencia, a megaloblastose e a aplasia global predominam no processo. Morfologicamente, a intensificação progressiva da carencia nutritiva corresponde à passagem, tambem progressiva, da mielose parcial eritropênica para global leuco-megacario e eritropênica, predominantemente eritropênica. Não é, pois, de extranhar que, na literatura, tanto experimental como clinicamente, o quadro morfologico varie desde anemias simples, macro ou microcíticas, até mieloses globais aplásticas, megaloblasticas ou não. Esta aplasia global é a base anatomica do quadro clinico com purpuras cutâneas, hemorragias e ulcerações gengivais, atrofia da mucosa lingual, menor resistencia às infecções, quadro proprio de mielose aplastica.

LITERATURA

- 1 — BEARD H. H. e BOGGESS T. S. — A comparison of the anemia produced by feeding young rats upon human, cow and goat milk. *Am. Jour. Physiol.* 113, 642, 1935.
- 2 — BASS M. H., DENZER B. S. e HERMAN H. — Urobilin excretion in the anemias of infants and children. *Am. Journ. Dis. Child.* 27, 433, 1924.
- 3 — CZERNY G. e KELLER — “Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie” — Leipzig e Wien, 1928.
- 4 — GLANZMANN E. — Ernährung und Blutbildung. *Schweiz. Med. Woch.* 59, 39, 1929.
- 5 — GYÖRGY P. — Beitrag zur Pathogenese der Ziegenmilchanämie. *Ztschr. f. Kinderh.* 56, 1, 1934.
- 6 — KOHLER G. O., ELVEHJEM C. A. e HART E. B. — Goat's milk anemia. *Am. Journ. Physiol.* 113, 279, 1935.
- 7 — LETTERER E. — Das pathologisch-anatomische Bild des Ziegenmilch-anämie. *Jahr. f. Kinderh.* 130, 1, 1930.
- 8 — MARBURG C. M. e WILES H. O. — Granulocitopoietic fraction of yellow bone marrow. *Arch. Int. Med.* 61, 408, 1938.
- 9 — OPITZ H. — “Doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos” in Pfaundler e Schlossmann “Tratado de Pediatria” 2.º v. Trad. Bras. por Borges L. V., Edit. Guanabara, 1939.
- 10 — MATTAR E., SOARES DE ALMEIDA S., MARIO RUSSO E., JANNINI P., CHAPCHAP A. — Estudos de hematologia infantil (premio Alvarenga 1941) — trabalho inédito.
- 11 — ROUMINGER E., MAYER H. e BOMSKOV C. — Anämie Studien am Wachsenden Organismus; über die Pathogenese der Ziegenmilchanämie. *Ztschr. f. d. Ges. Exp. Med.* 33, 786, 1933.
- 12 — SHOHL A. T. — in “Textbook of Biochemistry” de Harrow e Sherwin Saunders, Filadelfia, 1935.
- 13 — SPÖRE H. V. — Berwertungen über Mangelanämien im Kindesalter mit besonderer Berücksichtigung der achylischen Chloroanämie. *Arch. f. Kinderh.* 111, 43, 1937.

DEXTROSOL

(GLUCOSE—d)



"DRENA AGUA DOS TECIDOS PARA A CIRCULAÇÃO,
ELIMINANDO EDEMAS, AUMENTANDO O VOLUME
SANGUINEO E PROMOVENDO A DIURESE"

E. MEYER — Usos Terapeuticos das Injeções Endovenosas
de Soluções de Glucose) Zentralb. f. klin., Med. —
102.343, 1925. Abst. J. A. M. A. 86.521, 1926.

