



## Neurological and hematological complications associated with copper deficiency after bariatric surgery: case report

### *Complicações neurológicas e hematológicas associadas à deficiência de cobre pós cirurgia bariátrica: relato de caso*



Ana Carolina de Quadros<sup>1\*</sup>, Fernanda Bazzanella<sup>1</sup>, Reginaldo Jose Andrade<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz

<sup>2</sup>Médico Hematologista, docente do curso de Medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz

Case report

#### ARTICLE INFO

##### Article history:

Received 8 January 2021  
Revised 7 February 2021  
Accepted 15 February 2021  
Available online 2 March 2021  
Blind reviews

##### Keywords:

Post-Gastrectomy Syndromes  
Paresthesia  
Anemia

#### ABSTRACT

*Obesity is an extremely prevalent disease worldwide. The bariatric surgery, currently considered the most effective treatment for obesity and its associated comorbidities, has shown exponential growth in recent decades. However, with the growth of bariatric surgery, the prevalence of syndromes resulting from nutritional deficiencies from the various disabsorptive mechanisms created by the procedure, which represent the theme of this study, also increases. Copper is a metal that serves as a cofactor for several enzymes that are essential for the structure and function of bone marrow and nervous system, and its deficiency leads to neurological and hematological manifestations often undiagnosed early, due to the relative rarity of the condition, which leads to irreversible deficits sometimes. In this paper, we explain a case of a young patient who underwent bariatric surgery and after that showed anemia refractory to treatment, which evolved with neurological manifestations that remained undiagnosed until they became irreversible. Thus, it is important to consider the serum copper monitoring in patients who underwent bariatric surgery, especially those with neurological and/or hematological manifestations, in order to detect early its deficiency and avoid irreversible complications.*

#### RESUMO

*A obesidade é uma doença extremamente prevalente. A cirurgia bariátrica, considerada atualmente como o tratamento mais eficaz para a obesidade e comorbidades associadas, tem apresentado um crescimento exponencial nas últimas décadas. No entanto, com o advento da cirurgia, cresce também a prevalência de síndromes secundárias às deficiências nutricionais ocasionadas por diversos mecanismos disabsortivos, que representam o tema desse trabalho. O cobre é um metal que serve como cofator de diversas enzimas essenciais para a estruturação e função da medula óssea e do sistema nervoso e sua deficiência provoca manifestações neurológicas e hematológicas muitas vezes não diagnosticadas em tempo hábil, em razão da relativa raridade da condição, que leva à deficiências por vezes irreversíveis. Este trabalho ilustra o caso de um paciente jovem que havia sido submetido a cirurgia bariátrica e que apresentou anemia refratária ao tratamento com ferro e vitamina B12, evoluiu com manifestações neurológicas que permaneceram sem o diagnóstico correto e se tornaram irreversíveis. Assim, torna-se importante considerar a monitorização dos níveis de cobre em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica, principalmente naqueles que apresentarem manifestações neurológicas e/ou hematológicas, a fim de detectar precocemente a deficiência do metal e evitar complicações irreversíveis.*

#### Palavras-chave:

Síndromes Pós-Gastrectomia  
Parestesia  
Anemia

\* Corresponding author at:

[ana\\_c\\_q@hotmail.com](mailto:ana_c_q@hotmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0001-8435-3193>.

## 1. Introdução

A obesidade é uma doença crônica, considerada uma epidemia global. A cirurgia bariátrica, por sua vez, tem ganhado um importante espaço no tratamento da obesidade e comorbidades associadas graças aos seus efeitos radicais e duradouros, em contraste com a eficácia limitada dos tratamentos medicamentosos e comportamentais - como dieta e exercício. O aumento no número de cirurgias bariátricas se associou com maior incidência em deficiências nutricionais advindas das síndromes disabsortivas e o consequente aumento nas complicações neurológicas e hematológicas (MOHOPATRA *et al.*, 2019).

Os sintomas neurológicos da deficiência adquirida de cobre após o procedimento são frequentemente indistinguíveis daqueles que ocorrem pela deficiência de vitamina B12: isto retarda a investigação e possibilita a progressão das complicações – que por vezes se tornam irreversíveis (DIAS, FREITAS, 2017).

Esse trabalho relata o caso de um paciente que evoluiu com manifestações neurológicas e hematológicas derivadas da deficiência adquirida de cobre após cirurgia bariátrica. Foi realizado através da coleta de dados de prontuário médico na Fundação Hospitalar São Lucas e objetivou frisar a importância do diagnóstico e tratamento precoce da deficiência de cobre adquirida através da cirurgia bariátrica e da diferenciação com outras deficiências vitamínicas e minerais, a fim de evitar complicações graves e irreversíveis.

## 2. Metodologia

Este é um estudo observacional descritivo do tipo relato de um caso, realizado por análise de prontuários médicos e de exames correlacionados, com coleta de dados na Fundação Hospitalar São Lucas. O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro Universitário FAG e aprovado sob o número CAAE: 15518719.6.0000.5219, estando de acordo com as regras da Resolução CNS 466/12.

## 3. Relato do caso

Paciente masculino, 24 anos, deu entrada no serviço de hematologia do Hospital São Lucas em outubro de 2018 com história de anemia ferropriva há 5 anos, após procedimento de cirurgia bariátrica (duodenal switch). Recebeu tratamento com suplementação parenteral de ferro, com normalização de resultados do hemograma.

Informou ter iniciado com parestesia e hipoestesia em pés em 2017 (um ano antes da consulta), seguido de fraqueza em membros inferiores e perda de equilíbrio. Foi avaliado na época por neurologista e hematologista, que diagnosticaram deficiência de vitamina B12 e iniciaram tratamento medicamentoso. Evoluiu com piora sintomática, que o levou ao serviço de Hematologia do Hospital São Lucas.

O paciente trouxe na primeira consulta exames laboratoriais que mostravam uma anemia normocítica (hemoglobina: 6,5g/dl e Volume Corpuscular Médio (VCM) de 85fl), discreta leucopenia (4.300/mm<sup>3</sup>, sem neutropenia) e contagem de plaquetas de 376.000/mm<sup>3</sup>. Trouxe também uma eletroneuromiografia, que identificou polineuropatia axonal motora difusa. Exames foram repetidos e confirmaram a anemia normocítica e hipoproliferativa (reticulócitos corrigidos = 1,3%). A concentração sérica da ferritina e de LDH estavam normais (respectivamente 854ng/ml e 121U/L), As concentrações de ceruloplasmina e cobre séricos estavam reduzidas (8mg/dL e 16µg/dL). A deficiência de cobre foi

confirmada e o paciente iniciou tratamento com reposição do metal, na forma de sulfato.

O paciente foi reavaliado clínica e laboratorialmente 3 meses depois. O quadro neurológico não se modificou e os exames mostraram melhora na hemoglobina (10g/dl), com contagens de leucócitos e plaquetas normais. O índice de saturação da transferrina estava normal (28,8%). O paciente manteve o acompanhamento com o neurologista, que indicou fisioterapia motora. Evoluiu com melhora parcial dos sintomas neurológicos.

## 4. Discussão

Paciente se apresentou com sintomas neurológicos derivados da deficiência de cobre adquirida após a cirurgia bariátrica. As consequências hematológicas da deficiência de cobre são bem conhecidas na literatura, porém frequentemente negligenciadas. A associação da deficiência de cobre com mieloneuropatia foi observada em 2001. Procedimentos como gastrectomia e bypass gástrico são relacionados com a deficiência adquirida de cobre, apesar do nexo causal ainda não ser estabelecido. A deficiência do metal deve ser sempre considerada como uma possível causa de danos neurológicos em pacientes que foram submetidos à cirurgia bariátrica.

A obesidade é uma doença crônica com grande prevalência em todo o mundo: é considerada uma epidemia que pode levar a diversas complicações como hipertensão, artralhas, hipertensão intracraniana idiopática, apneia do sono e diabetes mellitus tipo 2 (DIAS, FREITAS, 2017; KOFFMAN *et al.*, 2006). O aumento da incidência e o efeito limitado dos tratamentos medicamentosos e comportamentais para a perda de peso contribuem com o aumento na indicação de cirurgias bariátricas (DIAS, FREITAS, 2017).

A cirurgia bariátrica é um dos tratamentos mais eficazes contra a obesidade e comorbidades associadas, com efeitos radicais e duradouros (BECKER, BALCER, GALETTA, 2012). Diversos estudos mostram melhorias significativas nas comorbidades de pacientes submetidos à cirurgia, incluindo redução ou cessação do uso de insulina e de medicamentos anti-hipertensivos (KOFFMAN *et al.*, 2006). Além disso, a expectativa de vida de pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica é maior do que a de pacientes que receberam apenas tratamento medicamentoso (PONTIROLI *et al.*, 2018).

A cirurgia é indicada para pacientes com IMC (Índice de Massa Corporal) > 40 kg/m<sup>2</sup> nos quais o tratamento clínico não foi eficaz e para pacientes com IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> com comorbidades associadas (DIAS, FREITAS, 2017).

Entretanto, o aumento na prevalência da obesidade e de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica aumentou também a incidência de complicações relacionadas (BECKER, BALCER, GALETTA, 2012). Uma das técnicas amplamente utilizadas é a derivação biliopancreática com gastrectomia longitudinal e preservação pilórica (duodenal switch). Nesse procedimento o duodeno proximal é seccionado 2 centímetros distalmente ao piloro e é feita uma gastrectomia parcial (sleeve). O íleo distal é então seccionado, sua extremidade distal é conectada ao estômago e a proximal ao íleo terminal, aproximadamente 50-100 centímetros da válvula íleocecal. Essa técnica é a mais efetiva para a redução de peso, mas a exclusão de uma porção significativa do intestino delgado resulta em maior morbidade associada a distúrbios de absorção (MOHOPATRA *et al.*, 2019).

A técnica mais utilizada atualmente é o bypass gástrico em Y de Roux, que produz um mecanismo disabsortivo e m

restritivo (CHEN *et al*, 2013). Neste procedimento o estômago distal, duodeno e porção proximal do jejuno são desviados, restando apenas uma pequena bolsa gástrica, com cerca de 30-60ml que é anastomosada à porção média do jejuno e propicia saciedade com menor ingesta. Nesta técnica, entretanto, a prevalência da deficiência de vitaminas e minerais - incluindo o cobre - é maior, já que o local principal de absorção deste mineral é desviado (DIAS, FREITAS, 2017). Isso pode resultar em complicações neurológicas e hematológicas a longo prazo (GRIFFITH *et al*, 2009).

O cobre é cofator de diversas enzimas fundamentais para o metabolismo celular (MADSEN, GITLIN, 2007; KUMAR, 2014). Muitas destas enzimas são essenciais para a estruturação e função da medula óssea e do sistema nervoso: citocromo c oxidase, cobre/zinco superóxido dismutase, tirosinase, dopamina β-hidroxilase, monoamina oxidase e ceruloplasmina (KUMAR, 2014; JAISER, WINSTON, 2010). A deficiência do mineral resulta em anormalidades metabólicas ocasionadas pela perda de função dessas enzimas (MADSEN, GITLIN, 2007).

O cobre está presente em um grande número de alimentos e sua absorção ocorre no principalmente no duodeno e em menor quantidade no estômago e íleo. O ácido gástrico promove a dissociação do cobre de macromoléculas provenientes da dieta (DIAS, FREITAS, 2017; CHEN *et al*, 2013; KUMAR, 2014).

A técnica de bypass gástrico desvia o intestino proximal, que reduz o tempo de contato dos alimentos com a mucosa e limita a exposição ao ácido gástrico, que resulta na deficiência de cobre (KUMAR, 2014). A deficiência adquirida de cobre é uma causa conhecida de anemia e, menos comumente, de outras citopenias. A associação da deficiência do metal com mielopatia foi identificada apenas em 2001 (JAISEN, WINSTON, 2010).

A causa mais comum de deficiência adquirida do cobre é a cirurgia gástrica (seja por úlcera péptica ou cirurgia bariátrica). O tempo para o desenvolvimento dos sintomas varia de menos de um ano até mais de duas décadas (KUMAR, 2014).

A incidência anual de distúrbios neurológicos derivados de cirurgia bariátrica é estimada em 16% e geralmente estes são associados com carências vitamínicas. As deficiências nutricionais mais comuns descritas incluem a tiamina (B1), folato, cobalamina (B12), vitamina E, vitamina D e cobre (BECKER, BALCER, GALETTA, 2012). Anormalidades neurológicas também podem ser consequentes da perda de peso e mononeuropatia compressiva. A observação do aumento na concentração intratecal de IgG em alguns pacientes sugere que reações imunomediadas possam ser outro mecanismo das complicações (THAISETTHAWATKUL *et al*, 2004).

O quadro clínico neurológico e radiológico da deficiência adquirida de cobre é melhor caracterizado como uma mielopatia ou mieloneuropatia que se assemelha à degeneração combinada subaguda causada pela deficiência de vitamina B12 (cobalamina), que muitas vezes são indistinguíveis (GRIFFITH *et al*, 2009; KUMAR, 2014; JAISEN, WINSTON, 2010). Os pacientes tipicamente apresentam dificuldades de marcha, que é consequente da ataxia sensorial desenvolvida pela disfunção da coluna dorsal da medula e, em menor grau, da espasticidade. A parestesia em membros superiores e inferiores, abatiestesia e apalestias são comuns e sintomas urinários ocorrem numa minoria dos pacientes (JAISEN, WINSTON, 2010).

A paraparesia ou tetraparesia espástica, secundária ao acometimento do trato corticoespinhal, geralmente é o achado identificado no exame neurológico. A neuropatia motora/sensitiva- manifestada por diminuição dos reflexos distais e déficit sensorial em bota e luva é comum, e alguns pacientes desenvolvem neuropatia óptica (KUMAR, 2014; JAISEN, WINSTON, 2010).

O cobre é essencial à hematopoesse normal e a deficiência do metal é uma causa conhecida, porém subestimada, de anemia e neutropenia (HALFNARDSON *et al*, 2008). O mecanismo causal exato da anemia e de outras citopenias é incerto (JARBOUR *et al*, 2004).

O cobre é essencial para o funcionamento de enzimas do metabolismo do ferro - como a ceruloplasmina, hefaestina e a citocromo c oxidase (GRIFFITH *et al*, 2009). As duas primeiras agem como ferroxidases e são necessárias para a liberação do ferro de macrófagos, no caso da ceruloplasmina, e de células epiteliais intestinais (hefaestina): sua deficiência leva ao acúmulo do ferro em macrófagos e anemia (HALFNARDSON *et al*, 2008). A citocromo c oxidase é uma enzima dependente de cobre que transfere o ferro do citosol para sua incorporação no grupo heme: a deficiência de cobre prejudica a síntese do grupamento heme, que leva ao desenvolvimento de anemia sideroblástica (GRIFFITH *et al*, 2009).

Os achados hematológicos da deficiência de cobre podem ser semelhantes aos das mielodisplasias, dificultando o diagnóstico diferencial entre ambas condições (HALFNARDSON *et al*, 2008). A celularidade da medula óssea é variável, com vacuolização dos precursores granulocíticos e eritróides e aumento no número de sideroblastos em anel. A megacariopoesse é preservada (CHEN *et al*, 2013; HALFNARDSON *et al*, 2008).

A deficiência de cobre deve ser considerada em pacientes submetidos à cirurgia gástrica que desenvolvem neuropatia e/ou anemia com ou sem leucopenia (JARBOUR *et al*, 2004).

## 5. Considerações finais

Diante do exposto, e com o aumento exponencial de cirurgias bariátricas, é necessário o alerta à comunidade médica - em especial hematologistas, neurologistas e cirurgiões do aparelho digestivo especialistas na área de cirurgia bariátrica - sobre a importância da detecção e tratamento precoce e adequado das deficiências de nutrientes, consequentes do mecanismo disabsortivo criado nas técnicas de cirurgia bariátrica, para evitar o desenvolvimento de complicações neurológicas e hematológicas graves e, muitas vezes, irreversíveis.

## 6. Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

## 7. Referências

- BECKER, D. A.; BALCER, L. J.; GALETTA, S. L. The Neurological Complications of Nutritional Deficiency following Bariatric Surgery. *Journal Of Obesity*, [s.l.], v. 2012, p.1-8, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/608534>.
- CHEN, M. *et al*. Hematological Disorders following Gastric Bypass Surgery: Emerging Concepts of the Interplay between Nutritional Deficiency and Inflammation. *Biomed Research International*, [s.l.], v. 2013, p.1-8, 2013. <http://doi.org/10.1155/2013/205467>.
- DIAS, J. C.; FREITAS, M. R. G. Complicações Neurológicas pós Cirurgia Bariátrica: Uma Revisão de Literatura. *Revista Brasileira de Neurologia*, [s.l.], v. 53, n. 3, p. 5-13, 2017.

- GRIFFITH, D. P. *et al.* Acquired Copper Deficiency: A Potentially Serious and Preventable Complication Following Gastric Bypass Surgery. *Obesity*, [s.l.], v. 17, n. 4, p.827-831, abr. 2009. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.614>.
- HALFDANARSON, T. R. *et al.* Hematological manifestations of copper deficiency: a retrospective review. *European Journal Of Haematology*, [s.l.], v. 80, n. 6, p.523-531, 13 fev. 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2008.01050.x>.
- JABBOUR, N. *et al.* Copper Deficiency as a Cause of Reversible Anemia and Neutropenia. *Connecticut Medicine*, [s.l.], v. 74 n. 5 p. 261-263, may. 2004.
- JAISER, S. R.; WINSTON, Gavin P. Copper deficiency myelopathy. *Journal Of Neurology*, [s.l.], v. 257, n. 6, p.869-881, 16 mar. 2010. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5511-x>.
- KOFFMAN, B.M. *et al.* Neurologic complications after surgery for obesity. *Muscle & Nerve*, [s.l.], v. 33, n. 2, p.166-176, fev. 2006. <https://doi.org/10.1002/mus.20394>.
- KUMAR, N. Neurologic Complications of Bariatric Surgery. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, [s.l.], v. 20, p.580-597, jun. 2014. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000450967.76452.f2>.
- MADSEN, E.; GITLIN, J. D. Copper and Iron Disorders of the Brain. *Annual Review Of Neuroscience*, [s.l.], v. 30, n. 1, p.317-337, jul. 2007. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094232>.
- MOHAPATRA, S.; GANGADHARAN, K.; PITCHUMONI, C. S. Malnutrition in obesity before and after bariatric surgery. *Disease-a-month*, [s.l.], p.303-334, jul. 2019. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2019.06.008>.
- PONTIROLI, A. E. *et al.* A 23-year study of mortality and development of co-morbidities in patients with obesity undergoing bariatric surgery (laparoscopic gastric banding) in comparison with medical treatment of obesity. *Cardiovascular Diabetology*, [s.l.], v. 17, n. 1, p.1-12, dez. 2018. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0801-1>.
- THAISETTHAWATKUL, P. *et al.* A controlled study of peripheral neuropathy after bariatric surgery. *Neurology*, [s.l.], v. 63, n. 8, p.1462-1470, 25 out. 2004. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000142038.43946.06>