

AC&T CIENTÍFICA[®]

ASPÉCTOS ATUAIS SOBRE A ANEMIA PERNICIOSA

DANIELA VANÍCOLA¹

Resumo:

Anemia perniciosa é a causa mais comum de deficiência de cobalamina ou vitamina B₁₂ que ocorre como consequência da deficiência de fator intrínseco (FI). É uma doença autoimune e sua etiopatogenia está relacionada com a gastrite atrófica autoimune (ABG) e/ou um possível envolvimento com a infecção pelo microorganismo *Helicobacter pylori*. Ocorre, principalmente, em indivíduos idosos e suas consequências mais graves são carcinoma gástrico e lesões neurológicas irreversíveis. A determinação de marcadores sorológicos como anticorpos gástricos direcionado contra o FI (IFA) e contra células parietais (GPC) em associação com o teste de *Schilling* tem sido usados como meios diagnósticos para sua identificação. O tratamento é feito com reposição de cobalamina e monitoramento do paciente para evitar consequências graves da doença.

Palavras-chaves: Anemia perniciosa. Fator intrínseco. Gastrite atrófica autoimune. *Helicobacter pylori*. Carcinoma gástrico.

Abstract:

Pernicious anemia is the most common cause of cobalamina or vitamin B₁₂ deficiency that occurs as a result of intrinsic factor deficiency (IF). It is an autoimmune disease and its pathogenesis is related to atrophic body gastritis (ABG) and/or a possible involvement with *Helicobacter pylori* infection. It occurs mainly in elderly and the most severe consequences are gastric carcinoids and irreversible neurological damage. The determination of serological markers such as gastric antibodies directed against IF (IFA) and against parietal cells (GPC) in combination with the Schilling test has been used as diagnostic for PA identifying. The treatment is accomplished with cobalamina replacement and patient monitoring to avoid serious consequences of the disease.

Keywords: Pernicious anemia. Intrinsic factor. Atrophic body gastritis. *Helicobacter pylori*. Gastric carcinoids.

¹ **Endereço para correspondência:** Rua Bonfá Natale, 1860 – Santos Dumont – Cep 15020-130 – S. J. Rio Preto/SP
Email: danivanicola@hotmail.com

1. Introdução

A designação anemia megaloblástica foi primeiramente utilizada por Ehrlich para referir aos precursores eritróides anormais encontrados na medula óssea de pacientes com anemia perniciosa. Megaloblastos são caracterizados pelo aumento de tamanho, por alterações específicas na aparência da cromatina nuclear e pelo retardo na síntese de DNA. Como resultado, os componentes citoplasmáticos, especialmente hemoglobina, são sintetizados em quantidades excessivas durante o atraso entre as divisões celulares. Frequentemente, a anemia megaloblástica ocorre por deficiência de vitamina B₁₂ (cobalamina, VitB₁₂) ou folato, ou ambos. Menos comum, são as anemias megaloblásticas resultantes de desordens da síntese de DNA induzida por drogas ou hereditárias. O ácido fólico e a VitB₁₂ são vitaminas com uma estreita interrelação metabólica com a síntese de nucleotídeos purínicos e pirimídicos e na metilação da homocisteína de onde se obtém metionina.

Anemia perniciosa (AP) é a causa mais comum de deficiência de VitB₁₂ que ocorre como consequência da deficiência de fator intrínseco (FI) produzido por células parietais do estômago. A AP, também conhecida como doença de Biermer ou anemia Addisoniana, é o último estágio da gastrite autoimune e, tipicamente, afeta pessoas com idade superior a 60 anos.

O presente trabalho se propõe a discutir aspectos atuais sobre o metabolismo da cobalamina ou VitB₁₂, etiopatogênia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da Anemia Perniciosa.

2. Metabolismo da cobalamina

O metabolismo da cobalamina é complexo e requer muitos processos, sendo que se algum não estiver presente pode conduzir a deficiência de cobalamina. A via metabólica se inicia quando a cobalamina é obtida através da ingestão da carne na dieta, entra no estômago e

se liga à proteínas animais. Pepsina e ácido hidrolórico do estômago liberam a cobalamina livre que se liga à proteína-R (proteína liberada das células parietais e salivares). No duodeno, forma-se o complexo cobalamina - proteína-R. As enzimas pancreáticas liberam a cobalamina do complexo que se liga, então, ao FI que é secretado no estômago, mas se liga fracamente à ela no pH estomacal. O complexo cobalamina-FI permanece inalterado até atingir a extremidade distal do íleo onde é unida à receptores de células mucosas (cubilina) e é ligada à proteínas transportadoras designadas transcobalamina I, II e III. A transcobalamina II, embora represente uma pequena fração das transcobalaminas (cerca de 10%) é a mais importante por ser capaz de liberar cobalamina a todas as células do corpo. Em sequência, a cobalamina é transportada sistemicamente via sistema porta. Dentro de cada célula o complexo entra por endocitose, a cobalamina é liberada e é convertida enzimaticamente em duas coenzimas, metilcobalamina e adenosilcobalamina. Outro processo alternativo de absorção de cobalamina também pode ocorrer independente de FI por simples difusão.

Uma vez metabolizada, a cobalamina é um cofator e coenzima em muitas reações bioquímicas, incluindo síntese de DNA, síntese de metionina a partir da homocisteína e conversão do propionil em succinil coenzima A a partir de metil malonato. A cobalamina se liga a um radical metila e se transforma em metilcobalamina. Nessa reação ocorre a conversão do metiltetraidrofolato em tetraidrofolato, importante para síntese de timidina, purina e pirimidina. Na deficiência de metilcobalamina a síntese de DNA fica alterada. Isso acarreta alteração da morfologia de todas as células medulares, com gigantismo celular e anomalia da estrutura dos núcleos. Existe deficiência de maturação de todas as células hematopoéticas, evidenciadas mais especificamente na série vermelha. Aparecem os megaloblastos, macroeritroblastos, os megalócitos e as células denominadas de Tempka-Braun. Estas últimas são granulócitos grandes que contém núcleos volumosos, com cromatina muito delicada.

As principais causas da deficiência de cobalamina são mal-absorção alimentar da cobalamina (esteatorréia, doença de Crohn, ressecção do íleo, Síndrome de Immerslund), anemia perniciosa, gastrectomia, nutrição insuficiente de VitB₁₂ (dieta vegetariana estrita), gravidez, infestação por *Diphilobotrium latum*, medicamentosa e deficiência de transcobalamina II.

3. Etiopatogenia da anemia perniciosa - gastrite atrófica autoimune

Na AP, a deficiência do FI é consequência da presença de gastrite crônica atrófica autoimune (ABG – *atrophic body gastritis*), com destruição da mucosa oxíntica e então, a perda de células parietais as quais produzem ácido clorídrico e FI. É considerada uma doença autoimune devido a presença frequente de anticorpos gástricos direcionado contra o FI (IFA) e as células parietais (GPC).

O IFA é um isotipo IgA secretado por células linfóides locais dentro do lúmen gástrico que complexa com FI evitando a absorção do complexo vitamina B₁₂-FI por receptores cubulínicos. Dessa forma, PA é frequentemente considerada como sinônimo de gastrite autoimune, porque acredita-se que ela seja o último estágio do processo autoimune que resulta em dano grave da mucosa oxíntica gástrica.

Os GPC são direcionados contra a bomba de prótons ou H/K ATPase (subunidades α e β) responsável pela secreção gástrica do estômago e são mediadas por células pró-inflamatórias TH1 CD4 T.

Recentes estudos sugerem o envolvimento da infecção por *Helicobacter pylori* na patogênese da ABG e da AP, mas ainda discute-se se a AP possa estar incluída como consequência de infecção crônica por *H. pylori*. Contudo, a prevalência de infecção por *H. pylori* em pacientes com ABG grave é PA é baixa. Alguns autores propuseram que a AP e a

ABG sejam doenças induzidas por patógenos, com autoimunidade órgão-específica, na qual a suscetibilidade genética exerce um importante papel na perda da imunidade.

A progressão da gastrite autoimune da AP pode ocorrer em 20 – 30 anos, ou até mais. O diagnóstico preciso da anemia é importante devido à condição de morbidade da doença, danos neurológicos irreversíveis por ela causado e também pela pré-disposição ao carcinoma gástrico e adenocarcinoma. Sabe-se que a metaplasia intestinal típica das lesões avançadas é precursor do adenocarcinoma. Estudos também sugerem que a gastrite atrófica autoimune pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de pólipos gástricos.

4. Quadro clínico e manifestações neurológicas da anemia perniciosa

As queixas habituais do paciente com AP são fraqueza, fadiga secundárias e anemia acentuada. Sintomas gastrintestinais como língua lisa, diarreia, ardor lingual, perturbações esfinterianas por exemplo, podem ser proeminentes. Adormecimento e formigamento das mãos e dos pés (sensações parestésicas dos membros superiores e inferiores) são queixas comuns. Raramente o paciente procura assistência médica devido a dificuldade de andar, devido à perda de equilíbrio ou espasticidade de membros inferiores. O paciente, frequentemente, apresenta-se bem nutrido e embora a doença seja de evolução lenta e apresente palidez, icterícia, hepato e esplenomegalia acentuadas, não costuma acontecer emagrecimento acentuado. Os pacientes, geralmente, estão afebris (embora a febre possa se desenvolver após tratamento em associação com uma reticulocitose acentuada ou eritropoese efetiva). Algumas vezes se apalpa o baço. O nível sérico de potássio pode cair depois do início da terapêutica com VitB₁₂ por causa de uma necessidade aumentada de potássio intracelular, a fim de manter a nova produção de eritrócitos. Em pessoas com idade superior a 50 anos, suspeita-se sempre de uma doença maligna toda vez que um quadro de fraqueza e palidez estiver presente.

Deficiência de cobalamina ocorre frequentemente em indivíduos idosos por mal-absorção de cobalamina ou anemia perniciosa, mas pode não ser reconhecida ou não ser investigada por suas manifestações serem sutis. Podem ser encontrados transtornos dos nervos periféricos, da medula espinhal e demência na deficiência de cobalamina. Entretanto, o potencial da gravidade das complicações, principalmente neuropsiquiátricas e hematológicas, requer investigações de todos os pacientes que apresentam deficiências de vitaminas ou nutricional. Isso mostra que a manifestação clínica da doença é polimórfica e de gravidade variável podendo ser brandas como uma simples fadiga, macrocitose isolada ou hipersegmentação neutrofílica, e também se manifestar em fenômenos como neuropatia sensorial, glossite atrófica ou glossite de Hunter, esclerose combinada do cordão espinhal, anemia hemolítica e até pancitopenia. Frequentemente, sinais e sintomas neurológicos precedem as anormalidades hematológicas ou continuam isoladas. A deficiência de cobalamina parece ser mais comum entre pacientes que exibem condições neurológicas crônicas variáveis como demência, doença de Alzheimer, doença de Parkinson ou depressão, embora não seja claro se existe relação de causalidade.

O tratamento errôneo de pacientes com ácido fólico pode não somente mascarar a anemia causada por Vit B₁₂, mas também permitir o desenvolvimento de danos neurológicos irreversíveis.

5. Diagnóstico e tratamento da anemia perniciosa

A anemia se apresenta como uma anemia macrocítica, com morfologia dos eritrócitos já descrita. Também ocorre presença de oligocitemia, baixa de hemoglobina e aumento do volume corpuscular dos eritrócitos. Na série branca observa-se a presença de leucopenia com neutrófilos hipersegmentados e trombocitemia leve a moderada. A contagem de reticulócitos não está elevada antes do tratamento e a medula óssea é megaloblástica.

Um nível sérico elevado de ferro, um nível acentuadamente elevado de desidrogenases láctica ácida e uma bilirrubina indireta ligeiramente elevada são, geralmente, encontrados na AP como manifestações de eritropoiese inefetiva com hemólise dos eritrócitos defeituosos na medula. Um baixo volume de suco gástrico e ausência de ácido livre após estimulação também são encontrados na AP e isto foi inicialmente utilizado como a principal evidência presuntiva da falta de secreção de FI.

A deficiência de cobalamina pode ser definida pelos valores séricos de cobalamina (<150 pmol/l ou <200 pg/ml), homocisteína (>13 mmol/l) e ácido metilmalônico (>0,4 mmol/l). É importante notar que somente o ácido metilmalônico é específico para deficiência de cobalamina. O nível sérico de folato é normal ou elevado, a menos que a dieta recente do paciente tenha sido deficiente em folato.

Teste de *Schilling* positivo com a adição do teste para determinação do anticorpo IFA confirma o diagnóstico com especificidade maior de 99%. Enquanto GPC são marcadores para gastrite autoimune, IFA são marcadores para AP. Discute-se a necessidade de se determinar ambos os anticorpos IFA (imunofluorescência) e GPC (ELISA), visto que a encontrar IFA sozinho é raro, o que o torna mais específico, porém, menos sensível.

O teste de *Schilling* fornece evidência indireta para causa de uma anemia megaloblástica, testando a capacidade de um paciente absorver cobalamina administrada por via oral, primeiramente sem e depois junto a uma fonte exógena de FI. Em pacientes com anemia perniciosa menos de 3% de uma dose oral de VitB₁₂ radioativa é recuperada em uma amostra de urina de 24 horas. Quando o paciente é tratado durante 2 meses com VitB₁₂ e o teste é então repetido repetido com a adição de FI, pelo menos 7% da dose administrada de radioatividade é recuperada em amostra de 24 horas.

O tratamento dos pacientes com AP consiste de dois aspectos diferentes: (1) o tratamento com reposição de cobalamina e (2) o monitoramento de pacientes para se detectar

precocemente as consequências da AP, como o câncer gástrico. O tratamento com reposição de cobalamina corrige a anemia, enquanto que nas complicações neurológicas o tratamento corrige somente se for feito o início da doença. As recomendações terapêuticas quanto à dosagem e administração da VitB₁₂ são divergentes. Os pacientes devem ser monitorados um ano após o hemograma e os níveis de cobalamina terem normalizados, a fim de verificar o início de novos sintomas de AP como disfagia, dor epigástrica, sintomas dispépticos e perda de peso.

6. Conclusão

Como foi visto, a AP é uma doença autoimune, nem sempre corretamente diagnosticada, de progressão lenta e silenciosa que pode ter consequências graves se não houver um diagnóstico precoce juntamente a um correto tratamento. Um correto diagnóstico deve ser estabelecido tanto para *screening* dos casos suspeitos quanto para testes confirmatórios. É uma doença que não pode ser negligenciada pelos profissionais da saúde já que suas consequências incluem neoplasias gástricas e lesões neurológicas irreversíveis.

7. Referências bibliográficas:

CARMEL, R. Current concepts in cobalamin deficiency. **Annu. Rev. Med.**, v.51, p.357–375, 2000.

CARMEL, R. Megaloblastic anemias: disorders of impaired dna synthesis. In: GREER, J.P.; FOERSTER, J.; RODGERS, J.N.L.G.M.; PARASKEVAS, F.; GLADER, B. **Wintrobe's Clinical Hematology**, 11^a ed. Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2003, p. 1118-1141.

DALI-YOUCHEF, N.; ANDRE`S, E. An update on cobalamin deficiency in adults. **Q J Med.**, v.102, p.17–28, November/ 2009.

FERNÁNDEZ-BAÑARES, F.; MONZÓN, H.; FORNÉ, M. A short review of malabsorption and anemia. **World J Gastroenterol**; v.15, n.37, p.4644-4652, October/ 2009.

LAHNER, E.; ANNIBALE, B. Pernicious anemia: New insights from a gastroenterological point of view. **World J Gastroenterol.**, v.15, n. 41, p. 5121-5128, November/ 2009.

LORENZI, T.F. Anemias. In: LORENZI, T.F. **Manual de hematologia: propedêutica e clínica.** 2ª ed. São Paulo: Medsi, 1999, p. 217-326.

RAPPAPORT, S.I. Anemias megaloblásticas. In: RAPPAPORT, S.I. **Introdução à Hematologia.** 2ª ed. São Paulo: Roca, 2000, p.42-60.

RODRÍGUEZ, G.P. Ácido fólico y vitamina B12 en la nutrición humana. **Revista Cubana Aliment Nutr.**, v.12, n.2, p. 107-119, 1998.

TOH, B.H.; ALDERUCCIO, F. Pernicious Anaemia. **Autoimmunity**, v. 37, n. 4, p. 357–361, June/2004.