

# ANEMIA PERNICIOSA

## RESUMO

A anemia perniciosa é uma anemia megaloblástica, que ocorre pela ausência de Fator Intrínseco (FI) secretado pelas células parietais da mucosa gástrica, devido à deficiência nutricional de cobalamina, levando à atrofia da mucosa gástrica. Este distúrbio é determinado geneticamente, mas normalmente não é manifestado precocemente, menos de 10% dos casos ocorrem antes dos 40 anos; com exceção da forma congênita que aparece até os dois primeiros anos de vida da criança. A Anemia Perniciosa é uma doença de pessoas da raça branca, com incidência muito rara em negros, morenos ou orientais. As manifestações clínicas mais frequentes são: anemia, fraqueza, palidez cutânea e icterícia; também pode ocorrer alterações neurológicas. O diagnóstico laboratorial se caracteriza por anemia macrocítica e neutrófilos hipersegmentados. O tratamento consiste na administração intramuscular de injeções de vitamina B12. [1,2]

**Palavras chaves:** Anemia Perniciosa, cobalamina, fator intrínseco.

## INTRODUÇÃO

Anemia perniciosa é uma deficiência nutricional de cobalamina, causada pela incapacidade da mucosa gástrica em secretar o fator intrínseco. Este distúrbio é determinado geneticamente, porém não é manifestado precocemente. Com exceção da forma congênita que aparece até os dois primeiros anos de vida da criança. [2]

A anemia perniciosa é uma anemia megaloblástica, que ocorre pela ausência de Fator Intrínseco (FI) secretado pelas células parietais da mucosa gástrica, que também são responsáveis pela secreção de ácido clorídrico. [1]

Na anemia perniciosa ocorre atrofia das células parietais, devido à presença de auto-anticorpos específicos anticélulas parietais. Os auto-anticorpos bloqueiam as células da mucosa gástrica, impedindo que a ligação entre a cobalamina e o fator intrínseco ocorra. Isto ocasiona atrofia da mucosa, gerando ausência de ácido clorídrico livre no suco gástrico e diminuição da secreção de fator intrínseco. [1]

Como consequência, surge uma gastrite auto-imune com infiltração de células mononucleares, como monócitos e linfócitos T CD4+, na submucosa gástrica. [1]

A cobalamina é encontrada nos alimentos de origem animal, principalmente no leite, carne e ovos. Nos alimentos de origem vegetal, existe em pequena porcentagem.[1]

Ao ser absorvida, a maior parte da vitamina B12 é ligada a uma proteína denominada R-proteína, formando um complexo. A porção menor se liga ao fator intrínseco, que é uma glicoproteína produzida pelas células parietais do estômago. [1]

Esses dois tipos de complexo (vitamina B12/R-proteína e vitamina B12/FI) passam para o duodeno. As proteases pancreáticas digerem as R-proteínas; porém essas enzimas não conseguem digerir o fator intrínseco, formando dessa maneira maior quantidade desse complexo. O complexo é fixado na mucosa do íleo por receptores celulares específicos, o que resulta na absorção da vitamina B12. [1]

A cobalamina liberada do complexo, é fixada por receptores da mucosa ileal e nela penetra por pinocitose unida a uma proteína celular que permite sua interiorização. Dessa maneira, a cobalamina é liberada da proteína celular, vai para o plasma e é transportada pela transcobalamina II, que é uma proteína carregadora fisiológica.[1]

Ela é rapidamente liberada para as células do fígado, para as células hematopóéticas e para as outras células em divisão. [2]

A vitamina B12 interfere intimamente na absorção dos folatos pelas células medulares. Quando há deficiência de metilcobalamina, ocorre defeito na transferência de radicais metila do metiltetraidrofolato para a formação do tetraidrofolato. Essa deficiência de tetraidrofolato causa redução da síntese de DNA, como também de purina e pirimidina. Por isso, quando há deficiência de vitamina B12, ocorre também deficiência na utilização dos folatos para a produção dos eritrócitos pela medula óssea,

resultando em uma maturação anormal dos eritroblastos e também dos demais precursores da medula óssea. Como consequência, a morfologia de todas as células da medula óssea sofre alteração, com gigantismo celular, modificações cromatínicas grosseiras e alterações cromossômicas. Assim é possível explicar a origem dos megaloblastos na Anemia Perniciosa. [1]

Todas as células hematopoéticas vão apresenta defeito de maturação, porem é na série vermelha que essa alteração morfológica está mais evidenciada. [1]

A transcobalamina II é importante pelos efeitos clínicos da deficiência congênita. Sua ausência resulta em anemia megaloblástica grave na infância, mesmo com concentrações séricas de cobalamina normais. [2]

As necessidade diárias de cobalamina são de 2 a 5  $\mu\text{g}/\text{dia}$ . [2]

As reservas corporais de 2 a 5 mg de cobalamina persistem por vários anos, mesmo se a ingestão for interrompida, como acontece na realização da gastrectomia total. [2]

A Anemia Perniciosa é uma doença de pessoas da raça branca, com incidência muito rara em negros, morenos ou orientais. [1]

Aparece com maior frequência em indivíduos da mesma família, porem a base genética não esta definida. Os indivíduos da mesma família normalmente apresentam uma acloridria e defeitos parciais da absorção da cobalamina, assim como uma incidência maior de anticorpos para as células parietais gástricas e de anticorpos contra a tireóide, do que uma pessoa sem histórico de Anemia Perniciosa. [1]

A gastrite atrófica é encontrada com mais frequência nos casos de Anemia Perniciosa em adultos, e a atrofia gástrica com envolvimento de todos os revestimentos da parede estomacal nos demais pacientes com Anemia Perniciosa. [2]

Como o fator intrínseco e o HCl são secretados pelas células parietais da mucosa gástrica, na Anemia Perniciosa do adulto a secreção de fator intrínseco é ausente e na maioria dos casos, existe uma aquilia e acloridria refratárias à histamina – um volume menor de suco gástrico e ausência de secreção de HCl. [2]

Os auto-anticorpos anticélulas parietais reagem com as células parietais gástricas e são encontrados em mais de 90% dos pacientes com Anemia Perniciosa. Estes anticorpos também estão presentes em pacientes com gastrite crônica, e em alguns pacientes com tireoidite e mixedema. [2]

O principal antígeno para que sejam desenvolvidos os anticorpos, é a enzima produtora de ácido: H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase, que é uma proteína de 92 kDA presente na membrana das células parietais. [2]

Há um outro tipo de auto-anticorpo, que é dirigido ao fator intrínseco. Estes anticorpos estão presentes em aproximadamente 75% dos pacientes com Anemia Perniciosa. Existem dois tipos de anticorpos anti-FI: os anticorpos que bloqueiam a ligação da cobalamina ao Fator Intrínseco, os anticorpos que se ligam ao complexo cobalamina-FI e impedem que o complexo se ligue aos receptores do íleo e sejam absorvidos. [2]

Os anticorpos anti-FI, podem ser encontrados, na ausência de anemia perniciosa, em indivíduos com hipertireoidismo e em pessoas com diabetes insulino-dependente. [2]

Nas crianças, a Anemia Perniciosa pode existir de duas formas. A Anemia Perniciosa Congênita aparece geralmente precocemente no segundo ano de vida, onde há ausência de secreção de fator intrínseco ou o fator intrínseco secretado é funcionalmente deficiente. É uma doença rara, e provavelmente herdada como traço autossômico recessivo e não está associada à atrofia da mucosa gástrica, uma vez que a secreção de ácido clorídrico é normal. Anticorpos para as células parietais e para o Fator Intrínseco também estão ausentes. [2,3]

A Anemia Perniciosa Juvenil tem início na segunda década da vida das crianças e é semelhante à de adultos, ocorrendo: atrofia gástrica, acloridria e com grande frequência anticorpos circulantes anticélulas parietais e numa frequência menor anticorpos anti-fator intrínseco. [2,4]

Na anemia perniciosa das crianças e adolescentes há defeito genético de síntese do Fator Intrínseco. [1]

## QUADRO CLÍNICO

O paciente com Anemia Perniciosa apresenta com mais frequência os seguintes sintomas: anemia, fraqueza, palidez cutânea e icterícia. (2) Embora seja de evolução lenta e provoque palidez muito acentuada, não costuma acontecer emagrecimento acentuado. [2]

Também é comum o aparecimento de alterações neurológicas, destacando a mielopatia degenerativa que se apresenta inicialmente por déficit da sensibilidade proprioceptiva e vibratória manifestando primariamente por desequilíbrio na marcha e ataxia, e posteriormente parestesias e diminuição da força muscular. [6]

## DIAGNÓSTICO

O hemograma apresenta: anemia (quantidade de hemoglobina baixa) macrocitose significativa (VCM aumentado), anisopoiquilocitose e na série branca: o número de leucócitos está diminuído e os neutrófilos hipersegmentados. As plaquetas podem estar em número normal, ou discretamente diminuído. Na medula óssea, e costuma existir alta porcentagem de megaloblastos e de macroeritroblastos. [1]

A biópsia de estômago revela gastrite atrófica e a bilirrubina encontra-se aumentada.[1]

Quando há possibilidade de dosar a vitamina B12 no sangue, encontram-se valores baixos: entre 100-200 ng/L; visto que os valores normais de vitamina B12 no sangue esta entre 200-900 ng/L. [1]

O teste de Schilling também pode ser usado. Ele indica se há transtornos na absorção da vitamina B12 e se esses transtornos dependem ou não do fator intrínseco.[1]

O teste de Schiling consiste na administração de uma injeção intramuscular de 1000µg de B12 para formar depósito, e depois uma quantidade conhecida de vitamina

B12 radioativa por via oral; normalmente se administra um comprimido de 1mg de vitamina B12. Após 24 horas se realiza um teste de urina. [1]

Em indivíduos normais, a vitamina radioativa é completamente absorvida, devido à fixação dos sítios de receptores da vitamina B12. Se os depósitos estiverem saturados, essa vitamina B12 oral será eliminada no prazo de 24 horas pela urina, onde é dosada. Em indivíduos normais, essa eliminação será de 5-30%. [1]

Quando não ocorre à absorção da vitamina B12 VO, por falta do FI, a eliminação urinária será ausente ou mínima. [1]

Quando o FI se junta à vitamina B12 oral, a eliminação urinária aumenta, tornando-se praticamente normal. O teste prova que havia falta de FI para a absorção.[1]

Os auto-anticorpos anti-células parietais do estomago são detectados por MIFI em blocos teciduais de estomago/rim de camundongo. [2]

Os auto-anticorpos anti-FI são mais comumente detectados por RIE; entretanto, a identificação de auto-anticorpos anti-células parietais não é exigência para o diagnóstico de Anemia Perniciosa. [2]

A imunidade celular também pode ser afetada, havendo uma mudança na migração dos leucócitos e na transformação linfocitária. [4]

A Anemia Perniciosa pode ocorrer em associação com candidíase crônica, tireoidite e diabetes; mais raramente esta associada à doença de Addison e hipoparatiroidismo idiopático. [2,4]

Deve ser feito também um diagnóstico diferencial entre a anemia perniciosa e as outras anemias megaloblásticas que decorrem de outras patologias. [1]

## TRATAMENTO

A Anemia Perniciosa é tratada por via parenteral com a administração de injeções intramusculares de vitamina B12 na forma de cianocobalamina ou hidroxicobalamina.[1]

O tratamento começa com uma dose diária de 1000µg de cobalamina na primeira semana; 1000µg duas vezes por semana na segunda semana; 1000µg por semana durante quatro semanas; e depois semanalmente pelo resto da vida do paciente. [2]

A terapia com cobalamina oral só pode ser usada em pacientes com má absorção ou deficiência nutricional, onde são administradas doses entre 125-500 µg/dia de cobalamina. [2,5]

É importante acompanhar o sangue periférico, através de hemogramas, porque após 3-5 dias ocorre um aumento de reticulócitos circulantes, chamada crise reticulocitária. [1]

As manifestações neurológicas melhoram ou até mesmo regredem. A punção de medula óssea mostra sinais de normalização rápida e as células megaloblásticas desaparecem. [1]

Dentro de quatro a seis horas da terapia inicial, a medula mostra megaloblastos prematuros reduzidos e o aparecimento de pronormoblastos. Dentro de dois a quatro dias, a medula é predominantemente normoblástica. [2]

As normalidades granulocíticas voltam ao normal mais lentamente, e os neutrófilos hipersegmentados desaparecem do sangue apenas depois de 12 a 14 dias. [2]

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - LORENZI, Therezinha F. Manual de Hematologia: Propedêutica e Clínica. 2ª ed. Nome da cidade: Medsi, ano. 641 p.
- 2 – HENRY, John Bernard. Diagnósticos Clínicos e Tratamentos por Métodos Laboratoriais. 20ª ed. Barueri: Manole, 2008. 1734p.
- 3 – NETO, João Gaspar C. Meyer; PENNA, Guilherme; Pulcheri, Wolmar. Manifestações neurológicas da anemia perniciosa. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, São José do Rio Preto, v.30, n.2, mar/apr. 2008.
- 4 – INSTITUTO NACIONAL DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL. Endocrinopatias e doenças auto-imunes. São Paulo, 1980. v.2.
- 5 – FUTTERLEIB, Alexandre; CHERUBINI, Karen. Importância da vitamina B12 na avaliação clínica do paciente idoso. Scientia Medica, Porto Alegre:PUCRS, v.15, n.1, jan/mar. 2005
- 6 – VIEIRA, Nuno, et al. Síndrome depressiva como apresentação de uma anemia perniciosa. Medicina Interna, v.11, n.1, 2004