



DEFICIÊNCIA DE COBALAMINA POR GASTRITE ATRÓFICA AUTO-IMUNE E O DESENVOLVIMENTO DA ANEMIA PERNICIOSA

GABRIEL LÚCIO GUIMARÃES DOS SANTOS; KARINA MAYUMI TANI BEZERRA DE MELO; PEDRO HENRIQUE BEZERRA FONTES; LETÍCIA SANTOS VASCONCELOS; EDNAYRAN DA SILVA GALDINO

RESUMO

Introdução: A gastrite atrófica auto-imune é uma doença que apresenta anticorpos contra as células da própria mucosa, deixando a mucosa gástrica atrófica e comprometendo sua função. Consequentemente, a absorção de nutrientes e vitaminas necessárias para o metabolismo é perturbada, levando a um comprometimento no funcionamento do organismo. Uma das deficiências geradas é a de cobalamina (vitamina B12), que é causada pela ação de auto anticorpos contra o fator intrínseco que se torna essencial para a absorção dessa vitamina. Por conseguinte, pode ocorrer o desenvolvimento da anemia perniciosa. **Objetivo:** Objetivou-se fazer uma revisão bibliográfica acerca da correlação entre a deficiência de cobalamina na gastrite atrófica auto-imune e como ela leva à anemia perniciosa. **Metodologia:** Para isso, foi feita uma revisão bibliográfica nos bancos de dados PubMed e Google Acadêmico, buscando artigos que abordam sobre a relação da anemia perniciosa com a gastrite atrófica auto-imune. **Resultados:** Foi observado que a destruição das células gástricas é causada por uma resposta contra a bomba gástrica (bomba de prótons), levando a produção de anticorpos anti-células parietais. Além disso, outros estudos abordam a existência de anticorpos anti-fator intrínseco, que podem interferir tanto na ligação da vitamina B12 no fator intrínseco quanto na ligação desse fator com o epitélio do íleo, onde ocorre a sua absorção. **Conclusão:** Desse modo, foi constatado que a anemia perniciosa causada pela gastrite atrófica auto-imune é decorrente da produção de anticorpos contra as células da mucosa e seus componentes. Consequentemente, levando a um defeito na ação/produção do fator intrínseco, que afeta a absorção da vitamina B12.

Palavras-chave: Anticorpos; Vitamina B12; Fator intrínseco; Células parietais; Mucosa gástrica.

1 INTRODUÇÃO

A gastrite atrófica autoimune (GAA) é uma doença inflamatória crônica, órgão-específica, da mucosa gástrica, que pode progredir para seu estágio final e grave - anemia perniciosa (AP) (Rusak *et al.*, 2016). É uma condição imunomediada que envolve a destruição da mucosa oxíntica gástrica por meio da perda autoimune de células parietais, com substituição por tecido atrófico e metaplásico (Judd *et al.*, 1999).

A anemia perniciosa, também conhecida como anemia de Biermer ou doença de Addison-Biermer, foi descrita pela primeira vez em 1822 em Edimburgo (Benchimol, J. L.; Sá,

M. R., 2004) e é a causa mais comum de deficiência de vitamina B12 nas populações ocidentais, afetando cerca de 2% dos indivíduos com mais de 60 anos (Machado *et al.*, 2019). A anemia megaloblástica, característica desta doença, é resultado direto da deficiência de vitamina B12, por sua vez, a deficiência de vitamina B12 é consequência da deficiência de fator intrínseco que se segue à perda de células parietais gástricas produtoras de fator intrínseco no corpo do estômago afetado pela gastrite autoimune. O anticorpo do fator intrínseco do isotipo IgA secretado pelas células linfóides locais no lúmen gástrico provavelmente contribui para a deficiência do fator intrínseco ao complexar-se com o fator intrínseco e impedir a absorção do complexo fator intrínseco-vitamina B12 pelos receptores de cubilina localizados no íleo terminal (Toh *et al.*, 1997). A infiltração inflamatória persistente da mucosa gástrica na GAA/AP resulta de uma interação complexa entre células T sensibilizadas e anticorpos anti-células parietais (Rusak *et al.*, 2016).

O objetivo deste resumo é realizar um estudo sobre o desenvolvimento da anemia perniciosa como consequência da deficiência de cobalamina decorrente dos danos causados à mucosa gástrica na gastrite atrófica auto-imune.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi feita uma pesquisa bibliográfica e transversal por meio de publicações de artigos científicos de acesso aberto nas bases de dados: PubMed, e Google Acadêmico. As palavras-chaves utilizadas na busca foram: “Anemia perniciosa”, “Gastrite atrófica auto-imune”, “deficiência de cobalamina”, “anticorpos anti-células parietais” e “anti-fator intrínseco”. Foram selecionados cerca de 20 artigos de acordo com o diagrama de fluxo de itens de Relatório Preferido para Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA).

Foram excluídos artigos duplicados, artigos de acesso restrito e, por fim artigos que não abordam a relação da anemia perniciosa com a gastrite atrófica auto-imune. Após a leitura e aplicação dos critérios de seleção adotados, restaram 13 artigos para serem utilizados neste resumo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A absorção da vitamina B12 (cobalamina) inicia-se na saliva, onde forma um complexo com haptocorrina, sendo digerido no estômago pela pepsina gástrica. Cerca de 70% da cobalamina é liberada nesse processo. As células parietais gástricas secretam o fator intrínseco (IF), que transporta a cobalamina para o íleo. A absorção em humanos ocorre por endocitose mediada pelo receptor de cubilina ao longo do íleo (Htut *et al.*, 2021). Como a cobalamina absorvida é amplamente armazenada no fígado, pode levar de 5 a 10 anos para que as manifestações clínicas da AP se desenvolvam se a cobalamina na dieta for insuficiente (Stabler, S. P.; Allen, R. H., 2004).

A GAA é quase onipresente na AP e é explicada pela destruição de células parietais gástricas devido à resposta autoimune mediada por células T CD4 contra a bomba gástrica H⁺/K⁺ ATPase (bomba de prótons) (Bunn, H. F., 2012). As células parietais, localizadas nas glândulas oxínticas, contêm a bomba de prótons gástrica H⁺/K⁺ ATPase, que é a fonte predominante de produção e secreção de ácido gástrico. É a produção de suco gástrico que promove a ativação enzimática e a liberação de nutrientes adquiridos na dieta, além de ajudar na redução e absorção do ferro (Rustgi *et al.*, 2021).

Os anticorpos anti-células parietais (PCAs) estão frequentemente presentes em pacientes com GAA, mas não parecem ter um papel direto forte na patogênese da doença e na

perda característica de massa celular parietal. Em vez disso, as células T autorreativas reconhecem a H⁺/K⁺ ATPase nas células parietais, o que leva à ativação de células B dependente de células T e subsequente produção de PCAs (Chlumska *et al.*, 2005). Os PCAs no soro de pacientes com GAA/AP são isotipos de imunoglobulina A, G e M direcionados às subunidades α e β da bomba de prótons (Callaghan *et al.*, 1993). Alguns estudos classificaram pacientes como portadores de GAA/AP com base apenas na presença de baixos níveis séricos de vitamina B12, o que tem um amplo diagnóstico diferencial, sem confirmar o diagnóstico na histopatologia gástrica. Outros estudos baseiam o diagnóstico na presença dos PCAs ou dos anticorpos anti-fator intrínseco (IFAs) (Rustgi *et al.*, 2021).

Os IFAs são considerados marcadores específicos para GAA e estão presentes tanto no soro sanguíneo quanto no suco gástrico de 30-50% dos pacientes com a doença. No soro, foram descritos dois tipos específicos de IFA, ambos da classe IgG: tipo 1 (anticorpos bloqueadores) que reagem com o sítio de ligação da vitamina B12 e tipo 2 (anticorpo de ligação ou precipitação) que reconhece um local distante dos locais de ligação B12 que pode interferir na ligação do IF ao epitélio da mucosa ileal (Bizzaro *et al.*, 2018)

4 CONCLUSÃO

Dessa forma, concluímos que a patogênese da gastrite atrófica auto-imune é causada pela ação de auto anticorpos específicos existentes na doença. Esses comprometem a estrutura da mucosa gástrica, levando ao desenvolvimento da anemia perniciosa pela deficiência na absorção da cobalamina (vitamina B12).

REFERÊNCIAS

- ANDRES, Emmanuel; SERRAJ, Khalid. Optimal management of pernicious anemia. **Journal of Blood Medicine**, p. 97-103, 2012.
- BENCHIMOL, Jaime L.; SÁ, Magali Romero. **Adolpho Lutz-Sumário-Glossário-Índices-v. 1, Suplemento**. Editora FIOCRUZ, 2004.
- BIZZARO, Nicola; ANTICO, Antonio; VILLALTA, Danilo. Autoimmunity and gastric cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 2, p. 377, 2018.
- BUNN, H. Franklin. Vitamin B12 and pernicious anemia—the dawn of molecular medicine. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 8, p. 773-776, 2014.
- CALLAGHAN, Judy M. *et al.* α and β Subunits of the Gastric H/K-ATPase Are Concordantly Targeted by Parietal Cell Autoantibodies Associated with Autoimmune Gastritis. **Autoimmunity**, v. 16, n. 4, p. 289-295, 1993.
- CHLUMSKA, A. *et al.* Autoimmune gastritis. A clinicopathologic study of 25 cases. **Cesk Patol**, v. 41, n. 4, p. 137-142, 2005.
- HTUT, Thura Win; THEIN, Kyaw Zin; OO, Thein Hlaing. Pernicious anemia: Pathophysiology and diagnostic difficulties. **Journal of Evidence-Based Medicine**, v. 14, n. 2, p. 161-169, 2021.

JUDD, Louise M. et al. Autoimmune gastritis results in disruption of gastric epithelial cell development. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 277, n. 1, p. G209-G218, 1999.

MACHADO, Ísis Eloah et al. Prevalência de anemia em adultos e idosos brasileiros. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, 2019.

RUSAK, Ewa et al. Anti-parietal cell antibodies—diagnostic significance. **Advances in medical sciences**, v. 61, n. 2, p. 175-179, 2016.

RUSTGI, Sheila D.; BIJLANI, Priyasha; SHAH, Shailja C. Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: epidemiology, risk factors, and clinical management. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 14, p. 17562848211038771, 2021.

STABLER, Sally P.; ALLEN, Robert H. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. **Annu. Rev. Nutr.**, v. 24, p. 299-326, 2004.

TOH, Ban-Hock; VAN DRIEL, Ian R.; GLEESON, Paul A. Pernicious anemia. **New England Journal of Medicine**, v. 337, n. 20, p. 1441-1448, 1997.