

Pancitopenia em pacientes com anemia perniciosa. Estudo descritivo de 33 casos

Pancytopenia in patients with pernicious anemia: descriptive study of 33 cases

João Carlos Saraiva Wenceslau¹, Herivaldo Ferreira da Silva², Deivide de Sousa Oliveira²

Recebido da Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

RESUMO

OBJETIVO: Discriminar as variáveis de sexo e idade nos pacientes com anemia perniciosa; estudar seu perfil hematimétrico; verificar a prevalência de outras doenças autoimunes e anemia perniciosa; analisar a incidência da pancitopenia e sua relação com alterações laboratoriais comuns na doença; e avaliar a frequência dos autoanticorpos anticélulas parietais e antifator intrínseco. **MÉTODOS:** Estudo transversal descritivo, de base clínica e laboratorial, de 33 prontuários de pacientes com anemia perniciosa, diagnosticados em um ambulatório de hospital terciário de atenção à saúde, no período de junho de 2009 a junho de 2014. Para analisar a relação da presença e da ausência de pancitopenia com os níveis da enzima lactato desidrogenase e vitamina B12, foi utilizado o teste qui quadrado. O programa utilizado foi o *software* Epi Info, versão 7. **RESULTADOS:** Na amostra, 63,6% eram mulheres, e a idade média geral foi de 47,3 anos. Doenças autoimunes estavam associadas em 30,3% dos pacientes. A pancitopenia esteve presente em 39,4% dos pacientes. Houve significância estatística na relação da pancitopenia com os níveis de enzima lactato desidrogenase ($p < 0,05$). A prevalência do antifator intrínseco foi de 69,7% e dos autoanticorpos anticélulas parietais foi de 72,7%. **CONCLUSÃO:** A pancitopenia mostrou-se um achado significativo na população com anemia perniciosa, assim como níveis elevados de LDH, acrescentando a anemia perniciosa como um diagnóstico diferencial de tais alterações laboratoriais.

Descritores: Anemia perniciosa; Pancitopenia; Doenças autoimunes; Vitamina B12

ABSTRACT

OBJECTIVE: To discriminate the gender and age variables in patients with pernicious anemia; to study erythrocyte profile; to check the prevalence of other autoimmune diseases and pernicious anemia; to analyze the incidence of pancytopenia and its relationship with common laboratory abnormalities in the disease; to evaluate the frequency of anti-gastric parietal cell antibodies, and anti-intrinsic factor antibodies. **METHODS:** Descriptive, cross-sectional study of clinical and laboratory-based medical records of 33 patients with pernicious anemia diagnosed in an outpatient's department of a tertiary healthcare center, in the period between June 2009 and June 2014. To analyze the relationship between the presence and absence of pancytopenia with levels of lactate dehydrogenase enzyme and levels of Vitamin B12 we used the chi-squared test. The software used was Epiinfo version 7. **RESULTS:** The sample showed 63.6% women and 36.4% men with a mean age of 47.3 years. Autoimmune diseases were associated in 30.3% of the patients. Pancytopenia was present in 39.4% of patients. There was statistically significant relationship of pancytopenia with lactate dehydrogenase enzyme levels ($p < 0.05$). The frequency of anti-intrinsic factor antibodies was 69.7%, and the anti-gastric parietal cell antibodies was 72.7%. **CONCLUSION:** Pancytopenia proved to be a significant finding among the population with pernicious anemia and high levels of LDH, which includes pernicious anemia as a differential diagnosis of such laboratory alterations

Keywords: Anemia, pernicious; Pancytopenia; Autoimmune diseases; Vitamin B12

1. Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

2. Hospital Geral Dr. César Cals de Oliveira, Fortaleza, CE, Brasil.

Data de submissão: 11/09/2016 – Data de aceite: 15/09/2016

Fontes de auxílio à pesquisa: nenhuma.

Conflitos de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

João Carlos Saraiva Wenceslau
Avenida do Imperador, 545 – Centro
CEP: 60015-152 – Fortaleza, CE, Brasil
Tel.: (85) 99670-0969 – E-mail: joacarlosw91@hotmail.com

Número de aprovação no CEP: Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral Dr. César Cals/SES/SUS.

Número do projeto (CAAE): 56750216.6.0000.5041.

Número do parecer: 1.603.043.

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

INTRODUÇÃO

Os aspectos históricos da anemia perniciosa remontam ao ano de 1855, quando Thomas Addison descreveu um caso de um paciente com palidez, languidez e indisposição progressiva aos esforços.⁽¹⁾ Passados 30 anos, tornou-se aparente que vários pacientes com este quadro clínico evoluíam com língua robusta, dolorosa, avermelhada, lisa e alguns tinham dormência das digitais, evoluindo, em alguns casos, para espasticidade e ataxia. No final do século 19, demonstrou-se que pacientes com estas ma-

nifestações clínicas tinham atrofia da mucosa gástrica e ausência de acidez no suco gástrico, assim como anemia caracterizada por eritrócitos grandes e ovais. Desde então, o termo “anemia perniciosa” (AP) adentrou na linguagem médica para designar pacientes com esta constelação de sinais clínicos e laboratoriais descritos anteriormente.⁽²⁾

A AP é uma doença imunomediada, que pode se apresentar como anemia megaloblástica. A deficiência de vitamina B12 ocorre pela carência de fator intrínseco (FI) secundária à presença de anticorpos anti-FI e gastrite atrófica do corpo (GAC), a qual é resultante da destruição mediada pelo ataque linfocitário das células parietais, que produzem ácido clorídrico e FI.^(3,4) A AP é considerada um estágio final da GAC.

A origem autoimune da AP é baseada na presença de autoanticorpos contra células parietais e FI. Frequentemente, ocorre associação de AP com outras doenças autoimunes, como tireoidite de Hashimoto, *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1), vitiligo, tireoidopatia de Graves, doença celíaca e doença de Addison.^(3,5,6)

A etiologia mais comum de deficiência de vitamina B12 é a AP, que é uma das doenças autoimunes mais comuns nos países ocidentais.^(5,7,8) Na população geral, a razão de incidência entre homens e mulheres brancos é de cerca de 1:1,6, e o pico etário é de 60 anos, tendo apenas 10% dos pacientes menos que 40 anos de idade. Em alguns grupos étnicos, porém, notavelmente em negros e latino-americanos, a AP costuma ser detectada mais precocemente.⁽⁹⁾

Pesquisas mostram que, em países ocidentais, a prevalência e a incidência anual de AP têm sido de aproximadamente de 150 a cada 100 mil habitantes e de 10 a cada 100 mil habitantes, respectivamente.^(8,10)

As manifestações clínicas da AP são de síndrome anêmica, porém, como o principal fator etiológico é a deficiência de B12, podem existir outros sinais e sintomas não relacionados à anemia.

Em consequência da deficiência B12, podemos encontrar alterações hematológicas, como pancitopenia; alterações neurológicas, como degeneração combinada subaguda da medula espinhal, polineuropatia periférica e neuropatia óptica; e alterações neuropsiquiátricas, como alteração do humor, excitação, mania, depressão, alterações da personalidade, delírios, alucinações e déficit de memória progressiva.⁽⁶⁾

A pancitopenia é um achado importante de muitas doenças sistêmicas e hematológicas, levando o médico a ter em mente vários possíveis diagnósticos diferenciais. Dentre eles estão as doenças infecciosas, como calazar, até graves doenças hematológicas, como a síndrome hemofagocítica. Neste contexto, é importante a correta interpretação de tal entidade, bem como, no que diz respeito à AP, estar ciente que esta enfermidade pode evoluir para pancitopenia.

Os objetivos desse estudo foram discriminar as variáveis de sexo e de idade nos pacientes com AP; estudar o perfil hematimétrico no momento do diagnóstico; descrever a associação de outras doenças autoimunes com AP; analisar a incidência da pancitopenia e a relação desta com alterações laboratoriais comuns na doença; e avaliar a frequência dos autoanticorpos anticélulas parietais (anti-CP) e anti-FI.

MÉTODOS

O estudo foi de natureza descritiva, do tipo transversal, predominantemente quantitativo, envolvendo 33 pacientes com AP diagnosticados e assistidos em um serviço de clínica médica ambulatorial de hematologia de um hospital terciário de atenção à saúde, em Fortaleza (CE), no período de junho de 2009 a junho de 2014.

Os pacientes tiveram seus prontuários revisados por meio de uma ficha de coleta de dados pertinentes ao estudo.

Foram investigadas as principais comorbidades associadas, considerando positivo o diagnóstico da doença se esta estivesse devidamente laudada no prontuário. Foram avaliados: sexo, idade, índices hematimétricos, níveis da enzima lactato desidrogenase (LDH) e da vitamina B12 no momento do diagnóstico. Foram considerados com diagnóstico de pancitopenia pacientes com hemoglobina abaixo de 13g/dL, para homens, e abaixo de 12g/dL, para mulheres, juntamente de leucometria abaixo de 4.000/mm³ e plaquetometria abaixo de 150.000/mm³ para ambos os sexos.

Os critérios de inclusão foram pacientes do ambulatório com diagnóstico de AP, designada como deficiência de B12, GAC em esofagogastroduodenoscopia e presença do autoanticorpos anti-CP e antifator intrínseco (anti-FI). Foram excluídos pacientes sem diagnóstico para AP ou com prontuário sem condições de coleta de dados.

Após levantamento dos valores hematimétricos, foi realizada inferência estatística por meio do *software* Epi Info, versão 7. Os dados listados na avaliação foram presença e ausência de pancitopenia, como variável independente, e, como variáveis dependentes, níveis de LDH acima e abaixo de 450U/L e de vitamina B12 acima e abaixo de 200pg/mL. Houve significância estatística na relação da pancitopenia com os níveis de LDH ($p < 0,05$). A correlação de tais dados foi feita com o teste qui quadrado, com posterior inferência de chance de acontecimentos pela *odds ratio*. O nível de significância adotado foi de 95%.

O presente estudo segue os aspectos éticos da resolução 466, de 12 dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde e da Declaração de Helsinque. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral Dr. César Cals de Oliveira.

RESULTADOS

Foram analisados 33 prontuários de pacientes diagnosticados com AP, sendo 63,6% mulheres. A relação entre homens e mulheres foi de 1:1,8. A média de idade do diagnóstico entre homens e mulheres foi de 47,3 anos, sendo 45,4 anos para mulheres e 50,3 anos para homens. O paciente mais jovem do estudo tinha 19 anos e o mais velho, 78 anos. A porcentagem diagnóstica no paciente abaixo de 30 anos foi de 11,7% e, naqueles abaixo de 60 anos, 79%. No transcurso de 5 anos, a média de casos novos foi de 6,8/ano.

Em nosso estudo, laboratorialmente, o paciente com AP apresentou média de hemoglobina de 8,0g/dL, leucometria de 3.938/mm³ e plaquetometria de 195.581/mm³ (Tabela 1).

Tabela 1. Caracterização dos índices hematimétricos da amostra

Amostra	Hemoglobina média (g/dL)	Volume corpuscular médio (fl)	Leucócitos médio (mm ³)	Plaquetas média (mm ³)
Homens (n=12)	8	98	3.787	179.525
Mulheres (n=21)	8	95	4.024	204.757
Total (n=33)	8	96	3.938	195.581

Nos pacientes estudados, AP esteve associada a diversas doenças autoimunes, como DM1, tireoidite de Hashimoto, tireoidopatia de Graves e vitiligo. A prevalência de doenças autoimunes associadas foi de 30,3%, sendo 24,4% casos de tireoidopatias autoimunes, 3% de vitiligo e 3% de DM1.

A pancitopenia esteve presente em 39,4%, sendo distribuída conforme mostra a Figura 1.

Os níveis de vitamina B12 foram dosados em 32 pacientes. Dos pacientes com pancitopenia, 76,92% tinham níveis de vitamina abaixo de 200pg/mL (Tabela 2). Não houve significância estatística na avaliação da pancitopenia como fator de exposição para níveis de vitamina B12 abaixo de 200pg/mL ($p=0,42$).

Os níveis de LDH foram dosados em 31 pacientes; 92,86 % dos pancitopênicos mostraram-se com níveis de LDH acima de 450U/L (Tabela 3). Houve significância estatística na avaliação da pancitopenia como fator de exposição para níveis de LDH acima de 450 U/L ($p=0,02$).

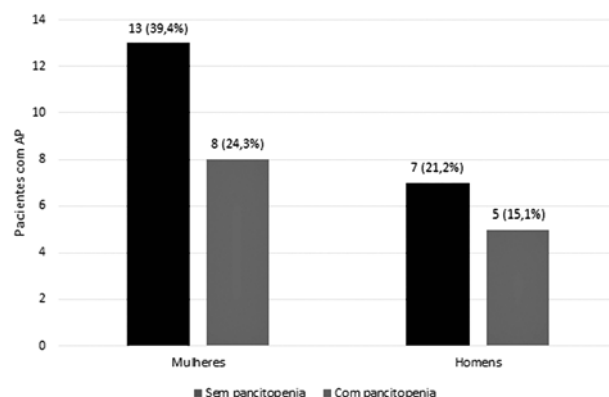
No presente estudo, a prevalência do autoanticorpo anti-FI foi de 69,7% e do anti-CP foi de 72,7%. Apresentaram positividade para ambos 42,4% dos pacientes.

DISCUSSÃO

A AP é frequentemente descrita como uma doença de adultos acima de 60 anos, conforme estudo com 177 pacientes, no qual 50% tinham idade abaixo de 60 anos, 4% abaixo de 30 anos e 10% entre 30 e 40 anos. No presente estudo, o diagnóstico em pacientes abaixo de 30 anos foi de 11,7% e, abaixo de 60 anos, foi de 79%. A média de idade foi de 47,3 anos, conforme a média de idade de outros estudos, em torno de 59 a 62 anos.^(3,10,11) A relação entre homens e mulheres, no presente estudo, foi de 1:1,8, corroborando a literatura, que estipula uma média de 1:1,6 entre homens e mulheres.

Nos pacientes estudados, a AP esteve associada a diversas doenças autoimunes, como DM1, tireoidite de Hashimoto, tireoidopatia de Graves e vitiligo. A prevalência de doenças autoimunes associadas foi de 30,3 %, sendo 24,2% casos de tireoidopatias autoimunes, 3% de vitiligo e 3% de DM1. Em estudo multicêntrico coreano, foi evidenciada prevalência de tireoidopatias autoimunes em 10,2% da população. Há diferença na incidência de doenças da tireoide em séries ocidentais e orientais. Em países ocidentais, estima-se em 24 a 27% a presença de tireoidopatias associadas a AP,^(12,13) corroborando evidência deste estudo.

Houve correlação positiva entre níveis baixos de vitamina B12 e pancitopenia, porém sem valor estatístico significativo ($p=0,42$). Isso traduz a probabilidade de pacientes pancitopênicos estarem mais suscetíveis a níveis deficientes de B12 e, assim,

**Figura 1.** Pancitopenia em pacientes com anemia perniciosa (AP).**Tabela 2.** Associação da pancitopenia com os níveis de vitamina B12

Pancitopenia	Vitamina B12 (pg/mL)		OR	IC	Valor de p*
	Abaixo de 200 n (%)	Acima de 200 n (%)			
Com	10 (76,92)	3 (23,08)	1,18	0,21-7,26	0,42
Sem	14 (73,68)	5 (26,32)			

* Teste do qui quadrado. OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

Tabela 3. Associação da pancitopenia com níveis de lactato desidrogenase (LDH)

Pancitopenia	LDH (U/L)		OR	IC	Valor de p*
	Abaixo de 450 n (%)	Acima de 450 n (%)			
Com	1 (7,14)	13 (92,86)	0,11	0,004-0,926	0,02
Sem	7 (41,18)	10 (58,82)			

* Teste do qui quadrado. OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

expostos a mais sintomas da síndrome, bem como serem conduzidos baseados em outras hipóteses diagnósticas, tendo em vista que não é comum, no meio médico, a valorização do fato de a deficiência grave de cianocobalamina evoluir para tricitemia.

Encontrou-se outra correlação positiva entre pancitopenia e os níveis elevados de LDH ($p=0,02$). O achado significa que pacientes com AP pancitopênicos estão mais suscetíveis aos níveis elevados de LDH, mostrando que o nível aumentado de LDH poder ser um fator que nos faça pensar em AP com pancitopenia além de outros diagnósticos diferenciais já conhecidos.

No presente estudo, a prevalência do autoanticorpo contra o FI foi de 69,7% e, contra as células parietais, foi de 72,7%. Apresentaram positividade para ambos 42,4% dos pacientes. Segundo estudo coreano multicêntrico, anti-FI esteve presente em 77,5% dos pacientes, e o anti-CP, em 43,2%.⁽⁷⁾

Nos países ocidentais, a frequência do anti-FI está em torno de 70% e do anti-CP, entre 35 a 40%.^(7,14) A disparidade estatística, quanto à detecção dos autoanticorpos, pode ser explicada por sua evolução na detecção laboratorial. Em específico ao anti-CP, há hipóteses de que o anticorpo diminui sua titulação de acordo com a destruição da mucosa gástrica. Esta informação favorece o fato de que, neste estudo, mostrou-se média de idade ao diagnóstico mais jovem do que a descrita na literatura e, portanto, uma presença maior de mucosa íntegra, gerando mais positividade de anti-CP.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

CONCLUSÃO

Foi notável a presença de associação entre anemia perniciosa e outras doenças autoimunes, fazendo necessário o diagnóstico precoce destas. Devem ser realizados mais estudos, a fim de avaliar se a anemia perniciosa vinha sendo subdiagnosticada e o que é necessário para melhorar a acurácia deste diagnóstico, considerando a faixa etária média para o diagnóstico deste estudo. A pancitopenia se mostrou achado significativo entre a população com anemia perniciosa, possuindo relação com tendência à deficiência de B12 e aos níveis elevados da enzima lactato desidrogenase, o que nos acrescenta a anemia perniciosa com pancitopenia como diagnóstico diferencial de tais alterações laboratoriais.

REFERÊNCIAS

1. Addison T. On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. London: Samuel Highley; 1855. (The Classics of Medicine Library).
2. Bunn HF. Vitamin B 12 and pernicious anemia - the dawn of molecular medicine. *N Engl J Med.* 2014;370(8):773-6.
3. Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(41):5121-8.
4. Lee EL, Feldman M. Gastritis and other gastropathies. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 7. ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 810 -27.
5. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med.* 1997;337(20):1441-8.
6. Toh BH. Autoimmune gastritis and pernicious anemia. In: Rose NR, Mackay IR, editors. The autoimmune diseases. 3. ed. Saint Louis: Academic Press; 1998. p.459-79.
7. Song IC, Lee HJ, Kim HJ, Bae SB, Lee KT, Yang YJ, et al. A multicenter retrospective analysis of the clinical features of pernicious anemia in a Korean population. *J Korean Med Sci.* 2013; 28(2):200-4.
8. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997;84(3): 223-43.
9. Holffbrand AV. Anemias megaloblásticas. In: Longo D, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson J, Loscalzo DL. Medicina Interna de Harisson. 18. ed. Porto Alegre: AMGH; 2013. p. 862-72.
10. Pedersen AB, Mosbech J. Morbidity of pernicious anaemia. Incidence, prevalence and treatment in a Danish country. *Acta Med Scand.* 2009;185(5):449-52.
11. Carmel R. Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly. *Arch Intern Med.* 1996;156(10):1097-100.
12. Carmel R, Spencer CA. Clinical and subclinical thyroid disorders associated with pernicious anemia. Observations on abnormal thyroid-stimulating hormone levels and on a possible association of blood group O with hyperthyroidism. *Arch Intern Med.* 1982; 142(8):1465-9.
13. Ottesen M, Feldt-Rasmussen U, Andersen J, Hippe E, Schouboe A. Thyroid function and autoimmunity in pernicious anemia before and during cyanocobalamin treatment. *J Endocrinol Invest.* 1995;18(2):91-7.
14. Toh BH, Alderuccio F. Pernicious anaemia. Autoimmunity. 2004; 37(4):357-61.
15. Irvine WJ. Immunologic aspects of pernicious anemia. *N Engl J Med.* 1965;273(8):432-8.
16. Samloff IM, Kleinman MSD, Turner M, Sobel MV, Jeffries GH. Blocking and binding antibodies to intrinsic factor and parietal cell antibody in pernicious anemia. *Gastroenterology.* 1968; 55(5): 575-83.