

RESPOSTA A GLICOCORTICÓIDE EM ANEMIA PERNICIOSA

OSÉ CUTIN (*)

e

RENATO FAILLACE (**)

INTRODUÇÃO

Um dos aspectos marcantes da Anemia Perniciosa e que, por definição, constitui seu sêlo característico é a atrofia da mucosa gástrica (13), ao determinar ela a falha na produção do fator intrínseco de Castle, levando a alteração do quadro hematológico e manifestações nervosas. Algumas exceções a êste papel prioritário, atribuído à atrofia gástrica na eclosão da A. P., têm sido referidas em indivíduos jovens (8,8a).

Baseado nessas considerações de ordem fisiopatológica é que o uso de glicocorticoides despertou interesse, quando se sabe da teoria defendida principalmente por Gray (14) de que teriam os glicocorticoides papel estimulador da secreção gástrica, com isso incluindo o fator intrínseco.

Thomaz Addison, em 1855, ao se referir a uma possível relação entre suprarenal e Anemia Perniciosa (A. P.) afirmava: "Anemia and the suprarenal changes were not a mere coincidence, and the suprarenal changes may be either directly or indirectly concerned with sanguinification". Mais recentemente, em 1952, Berlin (1) refere-se à associação Mal de Addison e A. P. e faz menção a Rowntree e Snell que teriam encontrado a mesma associação; e também a Schepers que se refere à associação Insuficiência Suprarenal Crônica e A. P..

Várias outras referências têm surgido na literatura a respeito da ação dos corticosteróides sôbre o quadro hemató-

gico das anemias megaloblásticas, aguçando a curiosidade científica dos autôres e suscitando pesquisas tendentes a explicar seu mecanismo.

Assim, Doig e col. (2) numa revisão da literatura, referem que Thorn e col., em 1950, já relatavam talvez o primeiro caso de A. P. que respondia com reticulocitose à administração de corticotropina; Loewenstein e col. em 1951, relatavam dois casos de A. P. que apresentaram remissão hematológica parcial à corticotropina. Frost e Goldwein (3), em 1958, descreviam um caso de resposta hematológica à prednisona, investigando o mecanismo de ação; Doig e col. (2) realizaram cuidadoso estudo em oito casos de anemias megaloblásticas de causa variada que responderam favoravelmente à prednisolona. Wintrobe e col., em 1951, também tiveram resultados favoráveis à administração de corticotropina, com moderada resposta reticulocitária. Glass e col. (4), e Spies e col. (5), referem resposta hematológica à corticotropina e à prednisona em casos de doença celíaca.

O interesse do caso presente não se limita a mais uma reafirmação desta ação do corticoesteróide sôbre o quadro hematológico da A. P. com suas implicações fisiopatológicas, mas, também, à apresentação de um caso autóctone de A. P., entidade bastante incomum em nosso meio (10), em especial, como no caso presente, em paciente de raça negra.

RESUMO CLÍNICO: paciente do sexo feminino, com 59 anos, preta, domés-

(*) Instrutor de Ensino da 1.ª Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Pôrto Alegre. Setor de Gastroenterologia.

(**) Colaborador da Cadeira de Patologia Geral da Faculdade de Medicina de Pôrto Alegre; Médico do Instituto de Pesquisas Biológicas da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul.

tica, baixou à 2.^a Enfermaria (Cadeira de Clínica Médica do Prof. Thomaz Marriante) da S. Casa de Misericórdia de Porto Alegre, queixando-se de pronunciada astenia, anorexia, dispnéia, palpitações e dor retroesternal ao esforço. Em várias ocasiões, nos últimos quatro anos, apresentou quadro semelhante, tendo tido algumas remissões mais ou menos longas com o uso de vitamina B₁₂. Recebeu também, por ocasião de recaídas, transfusões de sangue. Não fez referência a distúrbios gastro-intestinais de qualquer tipo. O exame físico, na ocasião da baixa, revelou uma paciente de compleição robusta, acentuadamente pálida, com coloração subictérica das escleróticas; apresentando sopro sistólico ++, suave, mais audível no foco aórtico; tensão arterial 150/70 mm Hg; no abdomen, massa palpável no hipocôndrio esquerdo, que mais tarde constatou-se ser cisto do polo inferior do rim esquerdo. Exame neurológico (Dr. Nelson Aspesi): normal. Gastroscopia (realizada por um de nós) revelou mucosa gástrica normal. Curva de acidez gástrica com prova de histamina endovenosa segundo Hirshowitz (12) (2 mg de histamina base em soro fisiológico, com administração prévia de anti-histamínico):

Secreção basal:

pH 7,87 — Cloretos: 13,5 mEq por litro;

Após estímulo histamínico:

pH 7,55 — Cloretos: 13,5 mEq por litro;

pH 7,68 — Cloretos: 13,5 mEq por litro;

Pesquisa de gordura neutra nas fezes (pelo sudan III): Negativa

Bilirrubina direta imediata (1 min.):

0,55 mg em 100 ml

Bilirrubina total:

2,03 mg em 100 ml

Teste de Coombs direto: Negativo

O exame hematológico (Vide Quadro) revelou intensa anemia acentuadamente macrocítica (Volume corpuscular médio: 118 μ^3 ; hemoglobina corpuscular média: 41 $\gamma\gamma$); sem sinais de hiperregeneração (reticulócitos: 1,5%), com a presença no sangue de muitos macro-ovalócitos de aspecto hiperocrômico (megalócitos), vários eritrócitos com pontilhado basófilo e alguns eritroblastos; no leuco-

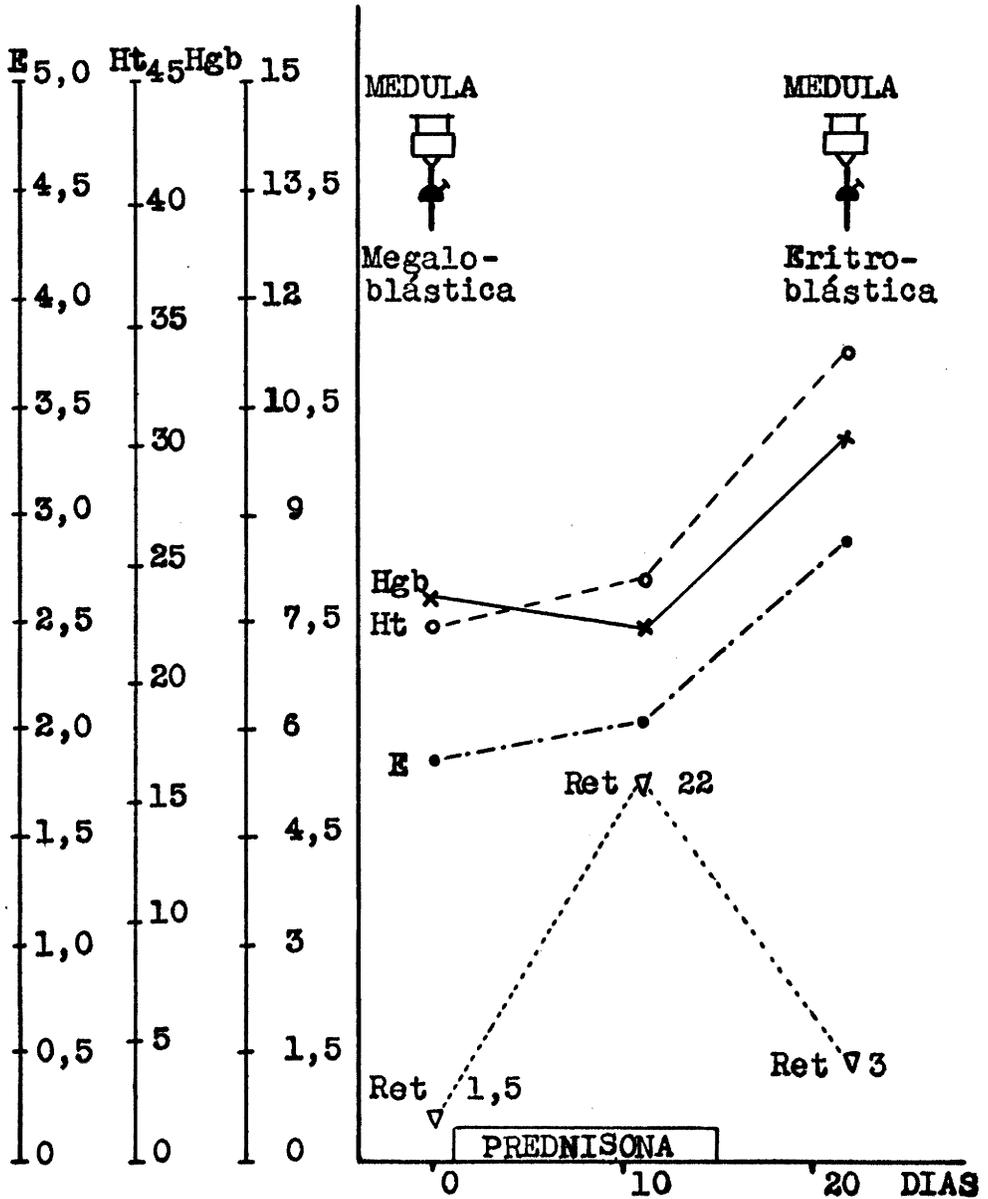
grama foram evidenciados alguns neutrócitos com hipersegmentação nuclear. Foi feita punção esternal que revelou medula óssea em intensa proliferação do tipo megaloblástico (medula azul).

Administrados 40 mg diários de prednisona*, foram feitos contrôles hematológicos (Vide Quadro) que revelaram intensa resposta reticulocitária (22% no 11.^o dia), sensivelmente superior à referida na bibliografia consultada; novo mielograma, 20 dias após o primeiro, revelou desaparecimento da série megaloblástica, com reversão da eritropoese ao tipo eritroblástico. A recuperação subjetiva da paciente foi apreciável.

A instituição do tratamento específico (Vitamina B₁₂ por via parenteral) seguiu-se rápida normalização do hemograma: 86 dias após o primeiro hemograma, a taxa de eritrócitos estava em 5,14 milhões por mm³ e a biometria eritrocitária era normal.

QUADRO DA EVOLUÇÃO HEMATOLÓGICA

DISCUSSÃO: no caso presente inclinamo-nos pelo diagnóstico de A. P. (Doença de Biermer-Addison), apesar de ser entidade rara no R. G. do Sul, baseados nas seguintes características clínicas e laboratoriais: paciente acima da quinta década da vida, de compleição robusta, com astenia acentuada, dispnéia, coloração pálida das mucosas e pele; subicterícia conjuntival correspondente a aumento da bilirrubinemia total, quase toda a expensas da bilirrubinemia indireta, o que evidencia o componente hemolítico da A. P. (6); curva de acidez gástrica com teste de histamina aumentado revelando anacidez verdadeira; volume escasso de suco gástrico, não ultrapassando 8 ml por amostra. A evolução clínica revelou-se altamente esclarecedora: anemia evoluindo por períodos de remissão determinados em algumas ocasiões pelo uso de vitamina B₁₂ injetável, intercalados com períodos de recaída após a suspensão do tratamento.



EVOLUÇÃO HEMATOLÓGICA:

E = eritrócitos em milhões por mm³

Ht = hematócrito %

Hgb = hemoglobina em gramas %

Ret = reticulócitos %

Não havia sintomas e sinais sugestivos de síndrome de má absorção; a possibilidade de uma esteatorréia assintomática com anemia megaloblástica não parece ter sido referida na literatura. Parker e Ross, (7) em recente nota prévia, relatam pequeno número de casos de esteatorréia assintomática tão somente evidenciada pela dosagem do caroteno sérico e pela dosagem química da gordura fecal; não se referem à coexistência de anemia megaloblástica.

Quadro hemático e mielograma típicos de anemia megaloblástica, associados ao quadro clínico apresentado, nada havendo que indicasse outra situação capaz de levar à carência de vitamina B₁₂ ou ácido fólico, fez que firmássemos o diagnóstico de Anemia Perniciosa primária (tipo Biermer — Addison).

Havia, é certo, falta de características que costumam estar associadas à A. P., mas que, pela sua ausência, não eliminam a possibilidade diagnóstica firmada. Assim, estudos de biópsia gástrica às cegas com sonda de Wood (8) não revelaram anomalia de mucosa gástrica em casos típicos de A. P., também, sabe-se que a ausência de um achado gastroscópico de atrofia gástrica não invalida a presença desta quando o exame endoscópico é confrontado com o exame anátomo-patológico (11), revelando às vezes precariedade da observação da imagem em situações como a presente.

A falta de sinais neurológicos também não contraria o nosso diagnóstico, quando se sabe ocorrerem em apenas 7 a 11% dos casos (9).

O mecanismo de ação dos glicocorticóides nas anemias megaloblásticas permanece obscuro. Entretanto, sabe-se que, de um modo geral, há resposta a corticosteroide em anemias megaloblásticas quer sejam devidas a A. P. primária ou doença celíaca, quer a encontrada em alguns casos de artrite reumatoide (5). No caso particular da A. P., foi emitida a hipótese de que haveria estímulo à produção do fator intrínseco, permitindo a absorção da cianocobalamina ingerida. Assim, esta possibilidade ficou afastada (2,3), ao se administrar oralmente vitamina B₁₂ + suco gástrico de paciente com A. P., respondendo favoravelmente ao tratamento com prednisona, a outros pacientes com A. P., os quais, contudo, não

apresentaram resposta eritropoética a esta associação, supostamente enriquecida em fator intrínseco pela ação de corticosteroides. A opinião de que os glicocorticóides tivessem ação semelhante ao fator intrínseco na absorção da vitamina B₁₂ não parece provável, uma vez que a prednisona não melhorou a absorção de cianocobalamina marcada, administrada por via oral a paciente com A. P. (2). Resta a hipótese alternativa de uma ação mobilizadora sobre os depósitos de vitamina B₁₂, com isso facultando a resposta clínico-hematológica. Se este último fôr o mecanismo, o perigo de eclosão de complicações neurológicas pela exaustão das últimas reservas de cianocobalamina, mobilizadas para a eritropoese, faz com que não possa haver indicação racional dos glicocorticóides na A. P.. Salvo por período curto de tempo, como no caso presente, e sob estrita observação clínica. Permanece, entretanto, o interesse sobre a relação que possa haver entre o mecanismo de ação dos glicocorticóides e a fisiopatologia das anemias megaloblásticas.

RESUMO

Relata-se um caso de Anemia Perniciosa que respondeu à administração de prednisona com acentuada reticulocitose e reversão do quadro megaloblástico medular. É feita revisão bibliográfica a respeito dos possíveis mecanismos de ação. Os autores não recomendam o uso de glicocorticóides como tratamento da Anemia Perniciosa.

SUMMARY

It is reported a case of Pernicious Anemia that has shown marked reticulocytosis and disappearance of bone marrow megaloblastic picture upon administration of prednisone. A bibliographic review on the subject is made. The authors do not recommend the use of glucocorticoids as a treatment for Pernicious Anemia.

REFERÊNCIAS

- 1 — Berlin, R. — Addison's Disease: Familial Incidence and Occurrence in Association with Pernicious Anemia — *Acta Medica Scand.* vol. CXLIV, fasc. I, 1952.
- 2 — Doig, A., Girdwood, R. H., et al — Response of Megaloblastic Anemia to Prednisolone — *Lancet* 2: 966, 1957.
- 3 — Frost, J. W. and Goldwein, H. I. — Observation on Vitamin B₁₂ Absorption in Primary Pernicious Anemia during Administration of Adrenocorticotrophic Steroids — *New England J. Med.* 258: 1097, 1958.
- 4 — Glass, G. B. J. — Intestinal Absorption and Hepatic Uptake of Vitamin B₁₂ in Diseases of the Gastrointestinal Tract — *Gastroenterology* 30: 37-52, 1956. cit. por (2).
- 5 — Spies, T. D. et al — Prednisone and prednisolone as therapeutic agents; progress report on their integration on general medical practice — *J. of Am. M. Assoc.* 159: 645-652, 1955. cit. por (2).
- 6 — Hamilton, H. E. et al. — Studies with innaglutinable erythrocyte counts. VII. Further investigation of the hemolytic mechanism in untreated pernicious anemia and the demonstration of a hemolytic property in the plasma — *J. Lab. & Clin. Med.* 51: 942-955, 1958.
- 7 — Parker, J. G. and Ross, G. — Incidence of Asymptomatic Steatorrhea in Adults: A Preliminary Report — *Am. J. Dig. Diseases* 5: .. 782-791, 1960.
- 8 — Harris — Jones, J. N. et al. — Pernicious Anemia without gastric atrophy and in presence of free hydrochloric acid — *Blood* 12: 461-468, 1957.
- 8a — Mollison, D. L. et al. — Addisonian Pernicious Anemia without gastric atrophy in a young man — *British J. Haemat.* 1: 278-290, 1955, cit. por (8).
- 9 — Herbert, V. — *The Megaloblastic Anemia* — pg. 71, Grunne & Stratton Pub., N. Y., 1959.
- 10 — Ballvé, M. — *Anemia perniciosa* — *Anais da Fac. de Med. de P. Alegre*, fasc. 1, 1946.
- 11 — Wood, and Taft, Leon — Diffuse lesions of the stomach — pg. 5, 1958 — William Clowes and Sons, London.
- 12 — Hirshowitz, B. I. et al. — Differential diagnosis of gastric ulcer and cancer by a study of maximally stimulated gastric secretion — *J. Lab. & Clin. Med.* 50: 447, 1957.
- 13 — Wintrobe, M. M. — *Clinical Hematology* — pg. 465 — 4th. Edition — Lea & Febiger Philadelphia.
- 14 — Gray, S. J — The adrenal glands and peptic ulcer — *Gastroenterology* 37: 553-557, 1960.