

enzimas pancreáticas, a Cobalamina é liberada do fator R e ligada rapidamente ao fator intrínseco (FI)^{13,14,15}. O FI é uma glicoproteína produzida pelas células parietais do estômago^{14,19}. Este complexo vitamina B12 – fator intrínseco caminha através do intestino e é absorvido no íleo terminal por receptores específicos^{13,14,15,19}. É então transportado pelo plasma e depositado no fígado¹³. Há 3 proteínas transportadoras no plasma, as Transcobalaminas I, II, e III, porém somente a II é capaz de transportar a vitamina B12 para as células¹³. O fígado contém 2000 a 5000 µg de vitamina B12 armazenada^{13,14}. Cerca de 3 a 6 anos seriam necessários para que um indivíduo normal se tornasse deficiente em Cobalamina, caso a absorção cessasse de forma abrupta¹⁴. A Cobalamina nas células é, então, metabolizada nas 2 enzimas Adenosilcobalamina e Metilcobalamina¹⁵.

Uma vez que a vitamina B12 está presente em todos os alimentos de origem animal, sua deficiência alimentar é extremamente rara e observada apenas entre os vegetarianos exclusivos^{13,18}. A causa mais comum de deficiência de Vitamina B12 é aquela associada com a anemia perniciosa, quando é cessada a secreção de FI devido à atrofia da mucosa gástrica^{13,14,15}.

A anemia perniciosa é uma doença hereditária que raramente se manifesta antes dos 35 anos de idade e afeta igualmente homens e mulheres^{13,14}. Sua incidência está aumentada em pacientes com outras doenças consideradas de origem imunológica,^{12,13,15} incluindo a doença de Graves, o mixedema, tireoidite, insuficiência adrenocortical idiopática, vitiligo e o hipoparatiroidismo. Os pacientes com anemia perniciosa apresentam anticorpos circulantes anormais ligados a sua doença. Sessenta a setenta por cento dos pacientes com anemia perniciosa têm anticorpo contra o fator intrínseco,^{14,15} enquanto que 90% deles, anticorpo anticélula parietal¹⁴.

Anatomo-patologicamente, o achado mais característico da anemia perniciosa é a atrofia gástrica que está associada a um aumento do risco de carcinoma gástrico^{13,14,15,17}. A doença tem início insidioso e evolui lentamente. O exame laboratorial revela hipergastrinemia e acloridria^{14,15}. Os pacientes têm anormalidades hematológicas e neurológicas.

A gastrectomia total ou a lesão extensa da mucosa gástrica, como por exemplo, na ingestão de agentes corrosivos, levam a deficiência de Cobalamina, pois eliminam o local de produção do Fator Intrínseco¹⁴. A estase intestinal gerada por pseudo-obstrução ou lesões anatômicas levam à síndrome da alça cega e a deficiência de vitamina B12, pois ocorre proliferação das bactérias na luz intestinal e estas competem com o hospedeiro pela vitamina B12^{13,14,15}.

A má-absorção da Cobalamina também ocorre após a ressecção ileal ou por anormalidades ileais, como no caso da doença de Crohn, doença de Whipple e tuberculose^{14,15}. A síndrome de Zollinger Ellison, hiperacidez gástrica intensa devido a um tumor secretor de gastrina, pode causar má-absorção de vitamina B12 devido à acidificação do intestino delgado¹⁴. A insuficiência pancreática compromete a transferência da vitamina do fixador R para o Fator Intrínseco, impedindo sua absorção.¹⁴ Uma causa rara de deficiência de vitamina B12 é a teníase dos peixes: *Diphyllobothrium latum*¹³. Alguns estudos têm sugerido ligação entre a infecção causada pelo *Helicobacter pylori* e a deficiência de vitamina B12^{15,19}.

As manifestações clínicas da deficiência de vitamina B12 envolvem sangue, trato gastrointestinal e sistema nervoso. Fraqueza, palpitações, angina e sintomas de insuficiência cardíaca são sintomas relacionados à anemia. Ao exame físico, o paciente mostra-se pálido e com pele e olhos icterícos¹⁴. O paciente pode apresentar anorexia,

dor na língua, que geralmente encontra-se lisa e avermelhada (glossite atrófica), e diarreia^{13,14}. Com frequência, as manifestações neurológicas não apresentam remissão completa com o tratamento. A deficiência de vitamina B12 afeta tanto o sistema nervoso periférico, como o SNC¹⁴. Ocorre uma neuropatia simétrica que afeta mais os membros inferiores do que os superiores¹⁵. Aparece parestesia, fraqueza e ataxia que podem evoluir para espasticidade, clônus, paraplegia e, até mesmo, distúrbios esfinterianos. Os distúrbios mentais vão variar desde a irritabilidade branda e esquecimento até a demência grave ou psicose franca. Há casos onde a doença ocorre em pacientes com hematócrito normal e índices eritrocitários normais^{14,15}.

O aumento da Homocisteína sérica, que pode ocorrer com a deficiência de vitamina B12 eleva o risco de doenças cardiovasculares^{9,16,20}. Já foi documentado a relação entre altas taxas de Homocisteína em pacientes com diagnóstico confirmado de demência,^{9,16,20} principalmente nos casos de Mal de Alzheimer²⁰.

O achado de macrocitose significativa (VCM entre 110e140fl) sugere a presença de anemia megaloblástica^{14,15,17}. O esfregaço do sangue periférico geralmente revela anisocitose, poiquilocitose e macroovalócitos: eritrócitos grandes, ovais e plenamente hemoglobinizados^{13,14,19}. Os neutrófilos estão hipersegmentados^{13,14,15}. A contagem de reticulócitos está reduzida. A contagem de leucócitos e de plaquetas também pode estar diminuída, observando-se pancitopenia^{13,14,15,17}. Na medula óssea há hiperplasia eritróide como resposta à produção defeituosa de eritrócitos: eritropoiese inefetiva^{13,15,19}. Os precursores eritrocitários estão anormalmente grandes e apresentam núcleos imaturos: assincronia núcleo-citoplasma¹⁴. O LDH sérico está significativamente elevado e há aumento da bilirrubina indireta^{13,14,15}.

A faixa sérica normal de Cobalamina é de 200 a 900 pg/ml e valores menores que 100 pg/ml indicam deficiência clinicamente significativa^{13,14}. Quando a deficiência de Cobalamina se estabelece, sua patogenia pode ser delineada pelo teste de Schilling, que é usado para documentar a absorção reduzida de vitamina B12 oral, característica da anemia perniciosa^{13,14,17}.

Concentrações altas de Homocisteína e do Ácido Metilmalônico são encontradas na deficiência de Cobalamina, devido a taxa diminuída do seu metabolismo. Em comparação, somente a Homocisteína está elevada na deficiência de Ácido Fólico, pois este não participa do metabolismo do Ácido Metilmalônico^{14,15,17}.

A presença de anticorpo anti-fator intrínseco são altamente específicos para a confirmação diagnóstica da anemia perniciosa, com uma sensibilidade variando entre 50 a 84%, dependendo da população testada. Já os anticorpos anti-células parietais são menos específicos e bem menos sensíveis¹⁷.

Como o defeito, com frequência é de absorção, a reposição deve ser administrada por via parenteral, especificamente na forma de Cianocobalamina intramuscular^{13,14,17}. O tratamento deve ser iniciado com 100 µg todos os dias da primeira semana, semanalmente no primeiro mês e então, uma vez por mês, indefinidamente^{13,17}. A Cobalamina oral em altas doses (1000µg/d) pode substituir a terapia parenteral, mas precisa ser diária e contínua^{13,17}. Os pacientes respondem ao tratamento com uma melhora imediata na sensação de mal estar. Pode ocorrer hipocalcemia nos primeiros dias de tratamento¹⁷. Uma reticulocitose ocorre em 5 a 7 dias e o quadro hematológico se normaliza em 2 meses^{13,17}. Os sinais e sintomas do sistema nervoso central são reversíveis se forem relativamente de curta duração (menos de 6 meses), mas podem ser permanentes se o