

PATOLOGIAS INTESTINAIS

INTRODUÇÃO

O intestino delgado e o cólon são responsáveis pela maior parte do trato gastrointestinal (GI) e são locais nos quais aloja-se uma ampla variedade de doenças. Algumas destas se relacionam ao transporte de nutrientes e água. A perturbação desses processos pode causar má absorção e diarreia. Os intestinos também são o principal local onde o sistema imunológico se encontra com um grupo diverso de antígenos presentes nos alimentos e nos micróbios intestinais. Realmente, as bactérias intestinais são mais numerosas do que as células eucarióticas em nossos corpos em cerca de 10 vezes. Logo, não é surpreendente que o intestino delgado e o cólon sejam frequentemente afetados em distúrbios infecciosos e inflamatórios. Finalmente, o cólon é o local mais comum de neoplasia GI nas populações ocidentais.

OBJETIVOS:

Compreender sobre anatomia e principais patologias do cólon: Megacólon, Doença Diverticular dos cólons, Doença inflamatória intestinal e Neoplasias.

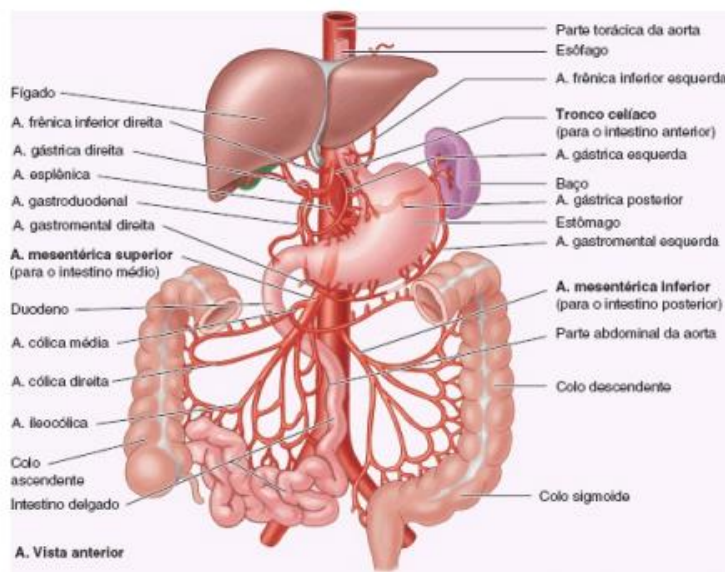
ANATOMIA:

INTESTINO DELGADO

O intestino delgado, formado pelo duodeno, jejuno e íleo, é o principal local de absorção de nutrientes dos alimentos ingeridos. Estende-se do piloro até a junção ileocecal, onde o íleo une-se ao ceco (a primeira parte do intestino grosso).

INTESTINO GROSSO

O intestino grosso é o local de absorção da água dos resíduos indigeríveis do quimo líquido, convertendo-o em fezes semissólidas, que são temporariamente armazenadas e acumuladas até que haja defecação. O intestino grosso é formado pelo ceco; apêndice vermiforme; colos ascendente, transverso, descendente e sigmoide; reto e canal anal.



PRINCIPAIS PATOLOGIAS DO CÓLON

MEGACÓLON

A doença de Hirschsprung ocorre em aproximadamente 1 de 5.000 nascidos vivos. Ela pode ser isolada ou ocorrer em combinação com outras anormalidades do desenvolvimento; 10% de todos os casos ocorrem em crianças com síndrome de Down, e anormalidades neurológicas graves estão presentes nos outros 5%.

Patogenia: Você deve se lembrar que o plexo neuronal entérico se desenvolve a partir de células da crista neural que migram para dentro da parede intestinal durante a embriogênese. A doença de Hirschsprung, também conhecida como megacólon agangliônico congênito, ocorre quando a migração normal das células da crista neural do ceco para o reto é interrompida prematuramente ou quando as células do gânglio sofrem morte prematura. Isso produz um segmento intestinal distal que não apresenta a submucosa de Meissner e o plexo mesentérico de Auerbach (“aganglionose”). As contrações peristálticas coordenadas estão ausentes e ocorre obstrução funcional, resultando em dilatação próxima ao segmento afetado. Os mecanismos subjacentes à migração defeituosa das células da crista neural na doença de Hirschsprung são desconhecidos, mas um componente genético está presente em aproximadamente todos os casos, e 4% dos irmãos dos pacientes são afetados. Mutações de perda-de-função heterozigóticas no receptor tirosina quinase RET são responsáveis pela maioria dos casos familiares e por aproximadamente 15% dos casos esporádicos. Mutações também ocorrem em pelo menos sete outros genes que codificam proteínas envolvidas no neuro desenvolvimento entérico, incluindo o fator neurotrófico derivado da glia ligante de RET, endotelina, e o receptor de endotelina, mas, em agregados, estes respondem por menos de 30% dos pacientes, sugerindo que os outros defeitos ainda devem ser descobertos. Como a penetrância é incompleta, a modificação de genes ou fatores ambientais também deve ser importante. Além disso, está claro que fatores ligados ao sexo existem, já que os homens são preferencialmente afetados, enquanto a doença tende a ser mais extensa nas mulheres.

FIQUE ATENTO!!

Características Clínicas. Os pacientes costumam apresentar a doença ao nascimento, frequentemente não sendo capazes de passar o mecônio no período pós-natal imediato. Em seguida, ocorre a constipação obstrutiva embora nos casos em que somente poucos centímetros do reto estão envolvidos possa haver a passagem ocasional de fezes. As principais ameaças à vida são a enterocolite, os desequilíbrios de fluidos e eletrólitos, a perfuração e a peritonite. O modo primário de tratamento é a ressecção cirúrgica do segmento aganglionar e anastomose do cólon normal ao reto. Mesmo após a cirurgia bem-sucedida, pode levar anos para que os pacientes alcancem uma função e continência intestinal normal. Contrariamente ao megacólon congênito da doença de Hirschsprung, o megacólon adquirido pode ocorrer em qualquer idade, como resultado da doença de Chagas, obstrução por neoplasma ou estrutura inflamatória, megacólon tóxico complicante da colite ulcerativa, miopatia visceral ou em associação com distúrbios psicossomáticos funcionais. Destes, somente a doença de Chagas está associada a perda de gânglios.

DOENÇA DIVERTICULAR

Em geral, a doença diverticular se refere a bolsas externas pseudodiverticulares adquiridas da mucosa e da submucosa colônicas. Tais divertículos colônicos são raros em pessoas abaixo dos 30 anos de idade, mas a prevalência se aproxima dos 50% na população adulta ocidental acima dos 60 anos de idade. Os divertículos são geralmente múltiplos e a condição é conhecida como diverticulose. Essa doença é muito menos comum no Japão e em países tropicais não industrializados, provavelmente por causa das diferenças na alimentação.

Patogenia: O divertículo colônico resulta da estrutura única da muscular própria colônica e da pressão intraluminal elevada no cólon sigmoide. No local onde os nervos, vasa recta arterial e suas bainhas de tecido conjuntivo penetram no revestimento muscular circular interno, discontinuidades focais na parede muscular são criadas. Em outras partes do intestino, essas aberturas são reforçadas pela camada longitudinal externa da muscular própria, mas, no cólon, esta camada muscular está agrupada em três bandas chamadas de taeniae coli. A pressão intraluminal aumentada é provavelmente decorrente das contrações peristálticas exageradas, com sequestros espasmódicos de segmentos intestinais, e pode ser acentuada pelas dietas pobres em fibras, o que reduz a carga fecal, particularmente no cólon sigmoide.

Morfologia: Anatomicamente, os divertículos colônicos são pequenas bolsas externas em forma de cantil, geralmente com 0,5 a 1 cm de diâmetro, que ocorrem em distribuição regular lado a lado com as tênias do cólon. Estes são mais comuns no cólon sigmoide, mas áreas mais extensas podem ser afetadas em casos graves. Como os divertículos são comprimíveis, facilmente esvaziados dos conteúdos fecais, e frequentemente circundados pelos apêndices epiplóicos repletos de gordura na superfície do cólon, eles podem passar despercebidos em um exame casual. O divertículo colônico tem uma parede fina composta de uma mucosa achatada ou atrofada, uma submucosa comprimida e uma muscular própria atenuada ou, mais frequentemente, totalmente ausente. A hipertrofia da camada circular da muscular própria no segmento intestinal afetado é comum. A obstrução dos divertículos leva a alterações inflamatórias, produzindo diverticulite e peridiverticulite. Como a parede do divertículo é sustentada somente pela mucosa muscular e pela fina camada de tecido adiposo subseroso, a inflamação e a pressão aumentada dentro de um divertículo obstruído podem levar à perfuração. Com ou sem a perfuração, a diverticulite pode causar colite associada à doença diverticular segmentada, espessamento fibrótico na parede colônica e ao redor dela ou formação de estenose. A perfuração pode resultar em abscessos pericolônicos, tratos sinusais e, ocasionalmente, peritonite.

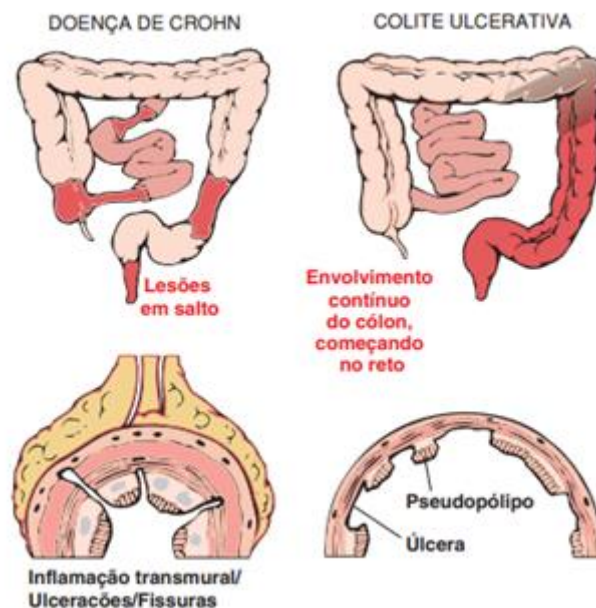
FIQUE ATENTO!!

Características Clínicas: A maioria dos indivíduos com doença diverticular permanece assintomática ao longo de suas vidas e as lesões são mais frequentemente descobertas acidentalmente. Cerca de 20% daqueles afetados desenvolvem manifestações da doença, inclusive cólicas intermitentes, desconforto abdominal inferior contínuo, constipação, distensão e a sensação de nunca ser capaz de esvaziar completamente o reto. Os pacientes algumas vezes experimentam uma constipação alternante e diarreia. Ocasionalmente pode haver uma mínima perda de sangue crônica ou intermitente, ou, em casos raros extremos, hemorragia massiva. Estudos longitudinais mostraram que os divertículos podem regredir

precocemente no seu desenvolvimento ou, mais comumente, se tornarem mais numerosos e proeminentes ao longo do tempo. Não está claro se uma dieta rica em fibras previne tal progressão ou protege contra a diverticulite, mas dietas suplementadas com fibras podem fornecer melhora sintomática. Mesmo quando a diverticulite ocorre, com frequência, ela se resolve espontaneamente e relativamente poucos pacientes necessitam de intervenção cirúrgica.

DOENÇA INTESTINAL INFLAMATÓRIA

A doença intestinal inflamatória (DII) é uma condição crônica resultante da ativação imunológica inapropriada da mucosa. Os dois distúrbios que compreendem a DII são a doença de Crohn e a colite ulcerativa. As descrições da colite ulcerativa e da doença de Crohn datam da antiguidade e pelo menos do século XVI, respectivamente, mas foi necessária a chegada das técnicas bacteriológicas modernas para excluir as etiologias infecciosas convencionais dessas doenças. Como será discutido a seguir, contudo, bactérias comensais, normalmente presentes no lúmen intestinal estão provavelmente envolvidas na patogenia da DII. A distinção entre colite ulcerativa e doença de Crohn baseia-se em grande parte na distribuição do local afetado e na expressão morfológica da doença. A colite ulcerativa é uma doença inflamatória grave, limitada ao cólon e ao reto e que se estende apenas à mucosa e à submucosa. Em contraste, a doença de Crohn, também chamada de ileíte regional (pelo frequente comprometimento ileal), pode comprometer qualquer trecho do trato GI e é tipicamente transmural.



Epidemiologia: Ambas (colite ulcerativa e doença de Crohn) são mais frequentes em mulheres e em geral se apresentam na adolescência e logo após 20 anos de idade. Nos povos envolvidos, a DII é mais comum entre caucasianos, e nos Estados Unidos ocorre 3 a 5 vezes mais frequentemente entre judeus Ashkevazi. Isso se deve, pelo menos em parte, a fatores genéticos.

Patogenia: A DII é um distúrbio idiopático e os processos responsáveis estão apenas começando a ser entendidos. Embora haja uma associação epidemiológica limitada da DII à autoimunidade, nem a doença de Crohn nem a colite ulcerativa são doenças autoimunes. Sem dúvida, muitos investigadores acreditam que as duas doenças resultem de uma combinação de defeitos nas interações do hospedeiro com a microbiota intestinal, disfunção epitelial intestinal e respostas imunológicas aberrantes da mucosa. Esta visão obtém suporte de estudos epidemiológicos, genéticos e clínicos, assim como dos modelos laboratoriais da DII.

DOENÇA DE CROHN

A doença de Crohn, um epônimo baseado na descrição por Crohn, Ginzburg e Oppenheimer, existiu por séculos. Luis XIII da França (1601-1643) sofreu diarreia sanguinolenta recorrente, febre, abscesso retal, úlceras no intestino delgado e no cólon e fístulas que começaram aos 20 anos de idade, mais provavelmente em função da doença de Crohn. Morfologia. A doença de Crohn pode ocorrer em qualquer área do trato GI, mas os locais mais comumente envolvidos na apresentação são o íleo terminal, a válvula ileocecal e o ceco. A doença é limitada somente ao intestino delgado em cerca de 40% dos casos; o intestino delgado e o cólon estão ambos envolvidos em 30% dos pacientes; e o restante tem somente o envolvimento colônico. A presença de áreas múltiplas, separadas e nitidamente delineadas da doença, resultando em lesões em salto, é característica da doença de Crohn e pode ajudar na diferenciação da colite ulcerativa. Estenoses são comuns. A lesão inicial da doença de Crohn, a úlcera aftosa, pode progredir, e lesões múltiplas frequentemente se fusionam formando úlceras alongadas e serpentiniformes orientadas ao longo do eixo do intestino. Edema e perda da textura normal da mucosa são comuns. A distribuição da mucosa entremeada, uma consequência da distribuição em placas da doença de Crohn, resulta em uma aparência de pedra de calcamento, com textura grosseira, na qual o tecido doente é depositado acima do nível da mucosa normal. Fissuras se desenvolvem frequentemente entre as dobras da mucosa e podem se estender profundamente para se tornar tratos fistulares ou locais de perfuração. A parede intestinal está espessada e elástica como consequência do edema transmural, da inflamação, da fibrose submucosa e da hipertrofia da muscular própria, os quais contribuem para a formação da estenose. As características microscópicas da doença de Crohn ativa incluem neutrófilos abundantes que se infiltram e danificam o epitélio da cripta. Os grupos de neutrófilos dentro da cripta são conhecidos como abscessos crípticos e estão frequentemente associados à destruição das criptas. A ulceração é comum na doença de Crohn, e pode haver uma transição aguda entre a mucosa ulcerada e a normal adjacente. A atrofia da mucosa, com perda das criptas, pode ocorrer após anos de doença. Os granulomas não caseosos, um marco da doença de Crohn, são encontrados em aproximadamente 35% dos casos e podem ocorrer em áreas de doença ativa ou em regiões não envolvidas de qualquer camada da parede intestinal.

FIQUE ATENTO!!

Características Clínicas: As manifestações clínicas da doença de Crohn são extremamente variáveis. Na maioria dos pacientes, a doença começa com ataques intermitentes de diarreia relativamente leves, febre e dor abdominal. Aproximadamente 20% dos pacientes apresentam doença aguda com dor no quadrante esquerdo inferior, febre e diarreia sanguinolenta, que

pode mimetizar apendicite aguda ou perfuração do intestino. Períodos de doença ativa são tipicamente interrompidos por períodos assintomáticos que duram de semanas a vários meses. A reativação da doença pode estar associada a uma variedade de gatilhos externos, incluindo estresse físico ou emocional, itens específicos da dieta e fumo de cigarros. O último é um forte fator de risco exógeno para o desenvolvimento da doença de Crohn e, em alguns casos, o início da doença está associado à iniciação do fumo. Infelizmente, a interrupção do fumo não gera uma remissão da doença. A anemia por deficiência de ferro pode se desenvolver em indivíduos com doença colônica, enquanto a doença extensiva do intestino delgado pode resultar em perda de proteínas séricas e hipoalbuminemia, má absorção generalizada de nutrientes, ou má absorção de vitamina B12 e sais biliares. Estruturas fibrosantes, particularmente do íleo terminal, são comuns e requerem amputação cirúrgica. A doença frequentemente recorre no local da anastomose e até 40% dos pacientes necessitam de ressecções adicionais dentro de 10 anos. As fístulas se desenvolvem entre as alças do intestino e podem também envolver a bexiga urinária, vagina e a pele abdominal e perianal. As perfurações e os abscessos peritoneais são comuns. As manifestações extraintestinais da doença de Crohn incluem uveíte, poliartrite migratória, sacroileíte e espondilite anquilosante, eritema nodoso e agrupamento das pontas dos dedos, qualquer um dos quais pode se desenvolver antes de a doença intestinal ser reconhecida. A pericolangite e a colangite esclerosante primária ocorrem na doença de Crohn, mas são mais comuns na colite ulcerativa. Como discutido abaixo, o risco de adenocarcinoma colônico é maior em pacientes com doença colônica de longa duração.

COLITE ULCERATIVA:

A colite ulcerativa é intimamente relacionada à doença de Crohn. No entanto, a doença intestinal na colite ulcerativa é limitada ao cólon e ao reto. Manifestações extraintestinais comuns da colite ulcerativa se sobrepõem às da doença de Crohn e incluem poliartrite migratória, sacroileíte, espondilite esclerosante, uveíte, lesões de pele, pericolangite e colangite esclerosante primária. Aproximadamente 2,5% a 7,5% dos indivíduos com colite ulcerativa também têm colangite esclerosante primária. A perspectiva de longa duração para os pacientes com colite ulcerativa depende da gravidade da doença ativa e da duração da doença. Morfologia. Macroscopicamente, a colite ulcerativa sempre envolve o reto e se estende proximalmente e de modo contínuo para envolver parte ou todo o cólon. As lesões em salto não são vistas (embora inflamações focais do apêndice e do ceco possam estar presentes ocasionalmente na colite ulcerativa). A doença do cólon inteiro é chamada de pancolite, enquanto que a doença esquerda não se estende além do cólon transversal. Uma doença distal limitada pode ser chamada descritivamente de proctite ulcerativa ou proctosigmoidite ulcerativa. O intestino delgado é normal, embora inflamações leves da mucosa do íleo distal, chamadas de ileíte por refluxo, possam estar presentes. Macroscopicamente, a mucosa colônica envolvida pode estar levemente avermelhada e granular ou ter úlceras de base larga, extensas, e pode haver uma transição abrupta entre o cólon doente e o não envolvido. As úlceras estão alinhadas junto ao longo eixo do cólon, mas não replicam tipicamente as úlceras serpentinais da doença de Crohn. Ilhas isoladas de mucosa regenerativa frequentemente formam protuberâncias no lúmen para criar pseudopólipos e as pontas desses pólipos podem se fundir para criar as pontes mucosas. A doença crônica pode levar à atrofia da mucosa com uma superfície mucosa achatada e lisa que não apresenta as

dobras normais. Diferentemente da doença de Crohn, o espessamento mural não está presente, a superfície serosa é normal e as estenoses não ocorrem. Contudo, a inflamação e os mediadores inflamatórios podem danificar a muscular própria e perturbar a função neuromuscular, levando à dilatação colônica e ao megacólon tóxico, que carrega um risco significativo de perfuração. As características histológicas da mucosa doente na colite ulcerativa são similares às da doença de Crohn colônica e incluem infiltrados inflamatórios, abscessos crípticos, distorção da arquitetura das criptas e metaplasia epitelial. Todavia, o processo inflamatório é difuso e geralmente limitado à mucosa e à submucosa superficial. Nos casos graves, a destruição extensiva da mucosa pode ser acompanhada por úlceras que se estendem mais profundamente na submucosa, mas a muscular própria é raramente envolvida. A fibrose submucosa, a atrofia da mucosa e a arquitetura distorcida da mucosa permanecem como resíduos da doença curada, mas a histologia também pode se reverter para quase normal após uma remissão prolongada. Os granulomas não estão presentes na colite ulcerativa.

FIQUE ATENTO!!

Características Clínicas. A colite ulcerativa é um distúrbio recorrente caracterizado por ataques de diarreia sanguinolenta com material mucoide enfileirado, dor abdominal inferior e cólicas que são temporariamente aliviadas pela defecação. Esses sintomas podem persistir por dias, semanas e meses antes de cederem e, ocasionalmente, o ataque inicial pode ser grave o suficiente para constituir uma emergência médica ou cirúrgica. Mais da metade dos pacientes têm uma doença clinicamente leve, embora quase todos experimentem pelo menos uma recaída durante um período de 10 anos, e mais de 30% necessitem de uma colectomia nos três primeiros anos após o seu surgimento em função dos sintomas incontroláveis. A colectomia cura efetivamente a doença intestinal na colite ulcerativa, mas as manifestações extraintestinais podem persistir. Os fatores que promovem a colite ulcerativa não são conhecidos, mas, como observado acima, a enterite infecciosa precede o início da doença em alguns casos. Em outros casos, o primeiro ataque é precedido por estresse psicológico, o qual pode estar ligado à recaída durante a remissão. O aparecimento inicial dos sintomas também foi relatado como ocorrendo logo após a interrupção do fumo em alguns pacientes, e o fumo pode aliviar parcialmente os sintomas. Infelizmente, os estudos da nicotina como agente terapêutico foram decepcionantes.

Adenocarcinoma

O adenocarcinoma do cólon é a malignidade mais comum no trato GI e a principal causa de morbidade e mortalidade do mundo. Contrariamente, o intestino delgado, que é responsável por 75% de toda a extensão do trato GI, é um local incomum para tumores benignos e malignos. Entre os tumores malignos do intestino delgado, os adenocarcinomas e os tumores carcinoides têm incidência aproximadamente igual, seguidos pelos linfomas e sarcomas. Por isso, nossa discussão está focada nos adenocarcinomas colorretais.

Patogenia: Estudos da carcinogênese colorretal forneceram informações fundamentais nos mecanismos gerais da evolução do câncer. A combinação de eventos moleculares que levam

ao adenocarcinoma colônico é heterogênea e inclui anormalidades genéticas e epigenéticas. Pelo menos duas vias genéticas distintas foram descritas. Em termos simples, estas são a via APC/ β -catenina, que está associada a WNT e à sequência adenoma-carcinoma clássica; e a via da instabilidade das microssatélites, que está associada a defeitos no reparo mismatch de DNA. Ambos os caminhos envolvem o acúmulo gradual de múltiplas mutações, mas os genes envolvidos e os mecanismos pelos quais as mutações se acumulam diferem. Os eventos epigenéticos, sendo o silenciamento genético induzido por metilação o mais comum, podem acentuar a progressão ao longo de ambas as vias.

Morfologia: No geral, os adenocarcinomas são distribuídos quase igualmente ao longo do comprimento total do cólon. Os tumores no cólon proximal geralmente crescem como massas polipóides e exofíticas que se estendem ao longo de uma parede do ceco de grosso calibre e do cólon ascendente; esses tumores raramente causam obstrução. Em contraste, os carcinomas no cólon distal tendem a ser lesões anulares que produzem constrições em forma de “argola de guardanapo” e estreitamento luminal, algumas vezes no ponto onde ocorre a obstrução. Ambas as formas crescem na parede intestinal ao longo do tempo e podem ser palpáveis como massas firmes. As características microscópicas gerais dos adenocarcinomas colônicos direito e esquerdo são similares. A maioria dos tumores é composta de células colunares altas que se parecem com o epitélio displásico encontrado nos adenomas. O componente invasivo desses tumores evoca uma forte resposta desmoplásica estromal, a qual é responsável por sua consistência firme característica. Alguns tumores pouco diferenciados formam poucas glândulas. Outros podem produzir mucina abundante que se acumula na parede intestinal, e estes estão associados a um prognóstico pobre. Os tumores também podem ser compostos de células em forma de “anel em sinete”, que são similares àsquelas do câncer gástrico. Outros podem apresentar características de diferenciação neuroendócrina.