



**Departamento de Patologia e Medicina Legal
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo**



INTESTINO DELGADO

Mariângela Ottoboni Brunaldi

**Ribeirão Preto
2020**

INTESTINO DELGADO

-**Intestino delgado** = 6m de comprimento.

- Primeiros 25 cm- duodeno, retroperitoneais.
- Cavidade peritoneal – jejuno (terço proximal do delgado intra-peritoneal)– íleo- válvula ileo-cecal.

Principal local onde o sistema imunológico se encontra com um grupo diverso de antígenos presentes nos alimentos e nos micróbios intestinais.

FUNÇÕES



Quatro fases de absorção de alimentos:

- **Digestão intraluminal-** degradação proteínas, carboidratos e lipídios em formas assimiláveis.
- **Digestão terminal-** hidrólise carboidratos e dos peptídeos por dissacaridases e peptidases (borda em escova do delgado).
- **Transporte transepitelial-** líquidos e eletrólitos—transportados -- epitélio entérico → liberação nos vasos intestinais.
- **Transporte linfático dos lipídios absorvidos.**

Síndromes de Má Absorção Intestinal

- A má absorção resulta do distúrbio em pelo menos uma das quatro fases da absorção de nutrientes
- A má absorção, que se apresenta mais comumente como diarreia crônica, é caracterizada pela absorção defeituosa de gorduras, vitaminas lipo e hidrossolúveis, proteínas, carboidratos, eletrólitos e minerais e água.

Síndromes de Má Absorção Intestinal

I. Digestão intraluminal deficiente

- A. Pancreatite crônica
- B. Fibrose cística
- C. Má absorção primária de ácido biliar
- D. Doença inflamatória intestinal

II. Digestão terminal deficiente

- A. Doença celíaca.
- B. Enteropatia ambiental
- C. Enteropatia autoimune
- D. Deficiência de dissacaridase
- E. Gastroenterite viral
- F. Gastroenterite bacteriana
- G. Gastroenterite parasitária
- H. Doença inflamatória intestinal

III- Transporte transepitelial deficiente

- A. Doença celíaca
- B. Enteropatia ambiental
- C. Enteropatia autoimune
- D. Deficiência de dissacaridase
- E. Má absorção primária de ácido biliar
- F. Abetalipoproteinemia Gastroenterite viral
- G. Gastroenterite bacteriana
- H. Gastroenterite parasitária
- I. Doença inflamatória intestinal

IV. Transporte Linfático deficiente

- A. Doença de Whipple

Síndromes de Má Absorção Intestinal

Manifestações clínicas:

- Trato alimentar- diarreia, dor abdominal, flatulência, perda de peso e mucosite.
- Sistema hematopoiético- anemia, hemorragia (deficiência vitamina K).
- Sistema muscular esquelético- osteopenia, tetania (\downarrow cálcio, magnésio e vitamina D).
- Sistema endócrino- amenorréia, impotência e infertilidade, hiperparatireoidismo (deficiência prolongada de cálcio e vitamina D).
- Epiderme- púrpuras e petéquias (vitamina K); edema (\downarrow proteínas), dermatite e hiperqueratose.
- Sistema nervoso- neuropatia periférica.

Síndromes de Má Absorção Intestinal

Diarreia - aumento na massa, na frequência, ou na fluidez das fezes.

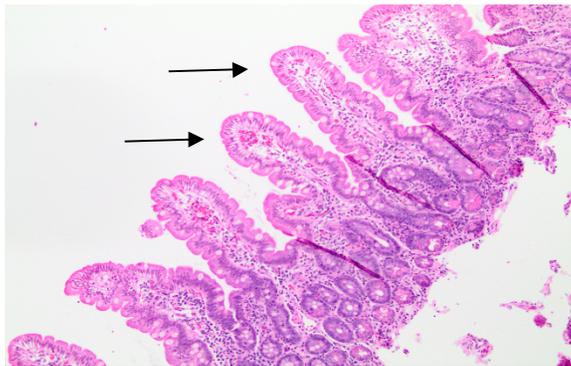
Disenteria = Diarreia dolorosa, sanguinolenta e de pequeno volume.

Classificada em quatro categorias principais:

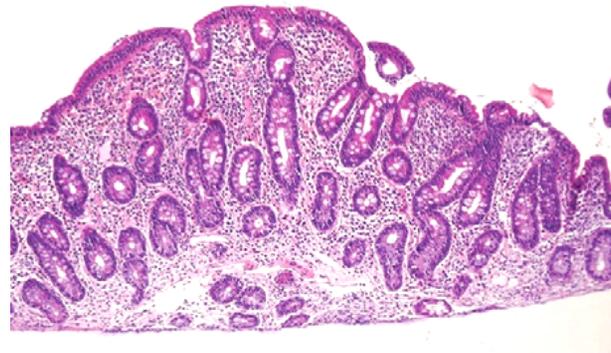
- **Diarreia secretória** - fezes isotônicas e permanece durante o jejum.
- **Diarreia osmótica** (ex: deficiência de lactase) - decorrente das forças osmóticas excessivas exercidas pelos solutos luminiais não absorvidos.
- **Diarreia de má absorção** - consequência de falha generalizada na absorção de nutrientes, associada à esteatorreia, aliviada pelo jejum.
- **Diarreia exsudativa** devido à doença inflamatória é caracterizada por fezes purulentas e sanguinolentas que continuam durante o jejum.

Doença celíaca (espru celíaco/ enteropatia sensível ao glúten)

- Enteropatia mediada pelo sistema imunológico – ingestão de alimentos
- Incidência global – 0,6% a 1%. Fatores do hospedeiro
- Doença crônica, com lesão da mucosa entérica.
- Predisposição genética e hipersensibilidade em resposta a proteína gliadina encontrada em cereais como o trigo, aveia e cevada.



Mucosa normal com vilosidades preservadas (setas)



Mucosa com importante atrofia vilositária

Doença celíaca

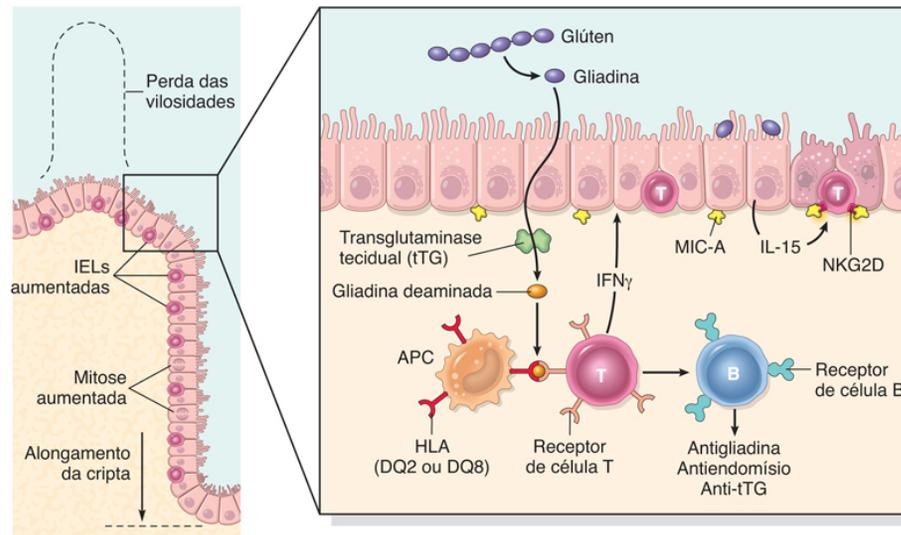
- ❖ Genes codificadores do antígeno leucocitário humano (HLA, do inglês *Human leukocyte antigen*) do haplotipo DQ2 (HLA-DQ2) e DQ8 (HLA-DQ8) - relação bem estabelecida com doença celíaca.
- ❖ Polimorfismos de genes envolvidos na regulação imune e função epitelial
- ❖ Associações com outras doenças auto-imunes – DM1, Tireoidite, S.Sjögren, nefropatia IGA
- ❖ - Doenças neurológicas – ataxia, autismo depressão, epilepsia S.Down e S.Turner
- ❖ **Taxa de malignidade ↑ que normal**
 - ** **Linfoma de célula T associado a enteropatia**
 - * Adenocarcinoma

Doença celíaca - Patogenia

- Glúten- digerido pelas enzimas luminiais e da borda em escova em aminoácidos e peptídeos, incluindo α gliadina de 33 aminoácidos – resistentes a degradação pelas proteases gástricas, pancreáticas e do intestino delgado.
- Alguns peptídeos da gliadina induzem células epiteliais a expressar IL-15 → ativação e proliferação de células T CD8⁺
- Linfócitos expressam NKG2D⁺ um marcador de célula NK, receptor para MIC-A.

- Enterócitos expressam MIC-A na superfície, são atacados por linfócitos intra-epiteliais que expressam NKG2D
- Dano epitelial- aumenta a passagem de outros peptídeos da gliadina para a lâmina própria – desaminados transglutaminase tecidual- interação HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 nas células apresentadoras antígenos.
- Estimulam Células T CD4⁺ a produzir citocinas, que contribuem para o dano epitelial.

Doença celíaca - Patogenia



O painel à esquerda ilustra as alterações morfológicas que podem estar presentes na doença celíaca, incluindo atrofia das vilosidades, aumento no número de linfócitos intraepiteliais (LIEs) e proliferação epitelial, com alongamento da cripta. O painel à direita ilustra um modelo da patogenia da doença celíaca. Note que os mecanismos imunológicos, tanto inatos (Células T CD8+ intraepiteliais ativadas por IL 15) quanto adaptativos (Células T CD4+ e células B sensibilizadas à gliadina) estão envolvidos nas respostas dos tecidos à gliadina

Doença celíaca

Morfologia:

- Amostras da 2ª porção duodenal/ jejuno proximal

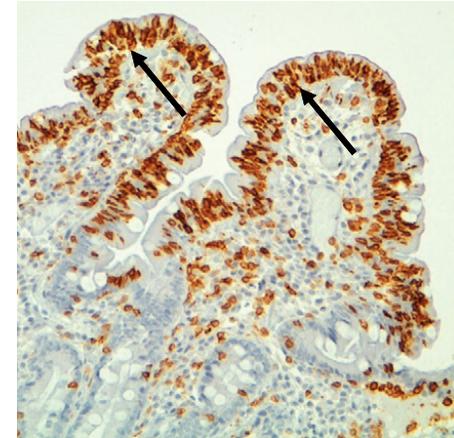
- Atrofia vilositária.

- Linfocitose intra epitelial (linfócitos T CD8+).

- Hiperplasia de criptas .

-Epitélio superficial- degeneração vacuolar, perda das microvilosidades da borda em escova

-Lâmina própria- ↑nº de plasmócitos, linfócitos, eosinófilos e mastócitos.



Linfócitos intra epiteliais (marrons - setas) – imunohistoquímica

Doença celíaca pediátrica

- Afeta meninos e meninas - má absorção ou sintomas atípicos que afetam quase qualquer órgão.
- Sintomas clássicos - inicia após a introdução do glúten à dieta, 6 - 24 meses - irritabilidade, distensão abdominal, anorexia, diarreia crônica, insuficiência no crescimento, perda de peso ou atrofia muscular.
- Sintomas não clássicos - doença mais tardia - dor abdominal, náusea, vômitos, distensão ou constipação.
- Queixas extraintestinais: artrite ou dor nas articulações, estomatite aftosa, anemia por deficiência de ferro, atraso puberal e baixa estatura.
- Dermatite herpetiforme - pode estar presente em mais de 10% dos pacientes.

Doença celíaca no Adulto

- 30-60 anos de idade
- Apresentações atípicas
- Silenciosa – sorologia+ e atrofia vilositária sem sintomas.
- Latente – sorologia + e sem atrofia vilositária.
- Geralmente assintomática
- Diarréia crônica, distensão ou fadiga crônica
- Anemia – má absorção crônica de ferro e vitaminas
- Duas vezes mais frequentes em mulheres

Doença celíaca

-Diagnóstico definitivo:

- 1- documentação clínica da má absorção;
- 2- demonstração da lesão intestinal em biópsia,
- 3- melhora dos sintomas com a retirada do glúten da dieta.

- Diagnóstico laboratorial:

-- detecção de auto-anticorpos antiendomísio IgA,

--- transglutaminase tecidual IgA e IgG

---- anticorpos antigliadina IgA e IgG.

-A ausência de HLA-DQ2 e HLA-DQ8 é útil por seu alto valor preditivo negativo

Enteropatia Ambiental (Espru Tropical)

- Má condições sanitárias e de higiene.
- Síndrome de má absorção , desnutrição, atraso de crescimento, defeitos na função de imunidade da MI.
- Populações afetadas: África subsaariana, Gambia, norte Austrália, Índia, Guatemala, Paquistão, algumas regiões da América do Sul.
- Causas desconhecidas: defeitos na barreira intestinal, exposição crônica a patógenos fecais, surtos repetidos de diarreia no 2º- 3º ano de vida.
- Histologia similar a celíaca grave.**

Deficiência de Dissacaridase (Lactase)

**Lactase - localizam-se na membrana apical da borda em escova das células epiteliais absorptivas das vilosidades.

-Deficiência congênita rara - **distúrbio autossômico recessivo – mutação no gene que faz codificação da lactase.**

✓ **Diarréia explosiva e distensão abdominal pós ingestão de leite.**

-Deficiência adquirida – **alteração na regulação da expressão gene da lactase –pós infecções virais entéricas ou bacterianas.**

➤ **Plenitude abdominal, diarreia e flatulência.**

*** Defeito bioquímico = **Histologia normal**

Abetalipoproteinemia

- Doença autossômica recessiva rara.
- Ocorre devido a uma mutação na proteína de transferência de triglicerídeos microssomais (MTP), a qual é necessária para que os enterócitos processem e secretem lipoproteínas ricas em triglicerídeos.
- Sem a MTP, os enterócitos não podem produzir ou exportar lipoproteínas. Isso resulta no acúmulo intracelular de lipídios.
- Falha transporte e processamento transepiteliais.

- Manifesta-se na infância.
- Atraso no desenvolvimento.
- Diarréia e esteatorréia.
- Eritrócitos acantocíticos (hemácias crenadas)- defeitos na membrana lipídica.

Enterocolites Infecciosas

Enterocolite infecciosa

- *Série de sintomas, incluindo diarreia, dor abdominal, urgência, desconforto perianal, incontinência e hemorragia.*
- 2.000 mortes por dia entre crianças em países em desenvolvimento e por mais de 10% de todas as mortes antes dos 5 anos de idade em todo o mundo.
- As diarreias pediátricas infecciosas, que podem resultar em desidratação grave e acidose metabólica, são comumente causadas por vírus entéricos.

Shigella

- ❖ Causa mais comum de diarreia sanguinolenta.
- ❖ Anaeróbio Gram-negativo não encapsulado, sem motilidade e facultativo
- ❖ Família Enterobacteriaceae, intimamente relacionado ao E. coli enteroinvasivo.
- ❖ Transmissão: via fecal-oral, água e alimentos contaminados.
- ❖ Regiões com saneamento básico e pouca higiene pessoal deficientes.
 - Doença autolimitada (1 semana) – diarreia, febre, dor abdominal.
 - Complicações raras - Tríade - artrite estéril reativa, uretrite e conjuntivite
- ❖ *Síndrome hemolítico-urêmica pode ocorrer*
- ❖ *Megacólon tóxico e obstrução intestinal*

Shigella

Aspectos morfológicos

- Cólon esquerdo
- íleo pode estar envolvido
- Inflamação aguda da mucosa
- Hemorragia e ulceração da mucosa
- Pseudomembranas – podem estar presentes

Captados pelas células M (epitélio da cúpula acima das placas de Peyer)- proliferam intra-celularmente – escapam para a lâmina própria – macrófagos- apoptose – dano superfície epitelial- invasividade membranas basolaterais das células epiteliais

Salmonella (*bacilo Gram -*)

- Gastroenterite autolimitada, água ou a alimentos contaminados (*S. enteritidis*) .
- Fezes amolecidas- diarreia profusa, febre
- Doença sistêmica – febre tifóide (*S almonella typhi*).
- Alimentos contaminados: carnes cruas, aves, ovos e leite.
- Macroscopia e microscopia similar à outras enterites infecciosas

Salmonella (*bacilo Gram -*)

• ***Salmonella Typhi***- doença de países em desenvolvimento.

- **Sintomatologia:**

- Linfonodomegalia
- Dor abdominal e prostração
- Ulceração das placas de Peyer com hemorragia intestinal e perfuração, choque
- Esplenohepatomegalia (necrose focal parênquima hepático).

Yersinia

Espécies de *Yersinia* patógenos humanos - *Y. enterocolitica* e a *Y. pseudotuberculosis* - doenças Gastrointestinais.

Yersinia no sistema Gastrointestinal - + comuns na Europa do que na América do Norte, consumo de porco , ingestão de leite não pasteurizado e água contaminada.

Y. Enterocolitica - mais comum que a *Y. pseudotuberculosis* - alimentos mal cozidos.

Morfologia

- Envolvem + o íleo, o apêndice e o cólon direito.
- Multiplicam-se extracelularmente no tecido linfoide = hiperplasia do linfonodo regional e placas de Peyer, espessamento da parede do intestino.
- Mucosa sobrejacente ao tecido linfoide pode se tornar hemorrágica, com erosões aftosas e úlceras, infiltrado de neutrófilos e granulomas.
- Isto pode resultar na confusão do diagnóstico com a doença de Crohn.

Yersinia

- Sintomatologia:

- Dor abdominal, mas febre e diarreia.
- Náusea, vômitos e sensibilidade abdominal são comuns, e a invasão da placa de Peyer - subsequente envolvimento dos linfáticos regionais - mimetiza apendicite aguda – adolescentes/ jovens.
- Enterite e a colite predominam em crianças jovens.
- *Sintomas extraintestinais de faringite, artralgia e eritema nodoso ocorrem frequentemente.*
- Complicações após a infecção incluem artrite reativa com uretrite e conjuntivite, miocardite, eritema nodoso e doenças renais.

Doença de Whipple

Doença crônica, multivisceral e rara

- Homens caucasianos
- Tríade: Diarreia, perda de peso e artralgia.
- Sintomas extraintestinais, que podem persistir por meses ou anos antes da má absorção, incluem artrite, artralgia, febre, linfadenopatia e doença neurológica, cardíaca ou pulmonar.
- Diarréia linfática – transporte linfático prejudicado.
- Actinomiceto Gram+ - *Tropheryma whippelii*.

Doença de Whipple

- Expansão vilosidades - mucosa aspecto grosseiro e edema.
 - Dilatação linfática e a deposição lipídica na mucosa são responsáveis pela detecção endoscópica comum de placas branco-amareladas na mucosa.
 - Envolvimento de linfonodos mesentéricos e dilatação linfática.
 - Obstrução linfática→depósitos de lipídeos nas vilosidades.
-
- Prolifera preferencialmente no interior de macrófagos.
 - Macrófagos repletos de bactérias podem se acumular no interior dos linfonodos mesentéricos, membranas sinoviais, válvulas cardíacas, cérebro.

Doença Intestinal Isquêmica

- Maior parte do TGI é suprida pelas artérias celíaca, mesentérica superior e mesentérica inferior.
- Ao se aproximarem da parede intestinal, as artérias mesentéricas, superior e inferior, se ramificam formando as arcadas mesentéricas.
- As interconexões entre as arcadas, bem como os fornecimentos colaterais das circulações celíacas proximais, pudenda distal e ilíacas tornam possível para o intestino delgado e cólon a tolerância à perda lenta e progressiva do fornecimento sanguíneo de uma artéria

O comprometimento agudo de qualquer vaso maior pode resultar no infarto em diversos metros do intestino.

Doença Intestinal Isquêmica

Lesões isquêmicas podem se restringir ao intestino delgado, ao cólon ou ambos, na dependência do território de vascularização arterial acometido

Gravidade da lesão:

- Infarto Transmural, toda a parede intestinal está comprometida – Obstrução vascular aguda;
- Infarto mucoso e submucoso- hipoperfusão aguda ou crônica,
- Infarto mucoso – não ultrapassa a muscularis mucosa - hipoperfusão aguda ou crônica.

Doença isquêmica Intestinal

Condições predisponentes:

- Obstrução arterial aguda : Trombose arterial: grave aterosclerose (vaso mesentérico), vasculite sistêmica, aneurisma aortico, estados de hipercoagulabilidade e anticoncepcionais orais, embolia arterial (vegetações cardíacas e ateromas cardíacos).
- Hipoperfusão intestinal : falência cardíaca, choque, desidratação e uso de vasoconstrictores.
- Tromboses venosas: estados de hipercoagulabilidade hereditários ou adquiridos, cirrose, neoplasias invasivas, cirrose e traumatismo abdominal.

Doença isquêmica Intestinal

As respostas intestinais à isquemia ocorrem em duas fases.

- **Lesão hipóxica inicial** - início do comprometimento vascular. Embora algumas lesões ocorram durante essa fase, as células epiteliais que revestem o intestino são relativamente resistentes à hipoxia transitória.
- 2^o fase- **lesão de reperfusão** - restauração do suprimento de sangue e é neste momento que a lesão ocorre.

- Mecanismos subjacentes da lesão de reperfusão não total/e compreendidos, incluem: passagem de produtos bacterianos da luz intestinal, como o lipopolissacarídeo, na circulação sistêmica, a produção de radicais livres, a infiltração de neutrófilos e a liberação de mediadores inflamatórios adicionais.

Doença isquêmica Intestinal

Variáveis : Gravidade do comprometimento vascular, a fração de tempo durante a qual ele se desenvolve, e os vasos afetados.

- Os segmentos intestinais no final de seus respectivos suprimentos arteriais são particularmente suscetíveis à isquemia.
- **Zonas vertentes** - a flexura esplênica, onde as circulações arteriais mesentéricas superior e inferior terminam, e, em menor grau, o cólon sigmoide e o reto, onde as circulações arteriais mesentérica inferior, pudenda e ilíaca terminam.
- **Arranjo dos capilares intestinais** faz com que a superfície do epitélio seja particularmente vulnerável à lesão isquêmica, em relação às criptas.

Doença isquêmica Intestinal

Cólon - local mais comum.

- Lesões - contínuas, segmentadas e em placas.
- *Mucosa hemorrágica e pode estar ulcerada .*
- *Parede intestinal espessada pelo edema, que pode envolver a mucosa ou se estender até a submucosa e a muscular própria.*
- **Demarcação nítida entre o intestino normal isquêmico.**
- Necrose coagulativa da muscular própria dentro de 1 a 4 dias e uma perfuração pode ocorrer.
- Serosite, com exsudatos purulentos e deposição de fibrina, pode ser proeminente.

Doença isquêmica Intestinal

Microscopia:

- Atrofia característica ou a descamação da superfície epitelial.
- *Infiltrados* inflamatórios estão inicialmente ausentes na isquemia aguda, mas os neutrófilos são recrutados dentro de algumas horas de reperfusão.
- Isquemia crônica - fibrose da lâmina própria e, *raramente, pela formação de estreitamento.*
- *Isquemia aguda e crônica, superinfecção* bacteriana e liberação de enterotoxinas - pseudomembranas semelhantes à colite pseudomembranosa.

Doença isquêmica Intestinal

- *Infartos da mucosa e murais* podem não ser fatais, progressão infartos extensos se o suprimento vascular não for restaurado pela correção da lesão.
- *Isquemia crônica* pode estar mascarada como doença intestinal inflamatória.
- *Infecção por citomegalovírus* causa doença gastrointestinal (GI) isquêmica em função do tropismo viral para as células endoteliais.
- *Enterocolite necrosante (ECN)* é um distúrbio agudo dos intestinos delgado e grosso que pode resultar em necrose transmural.