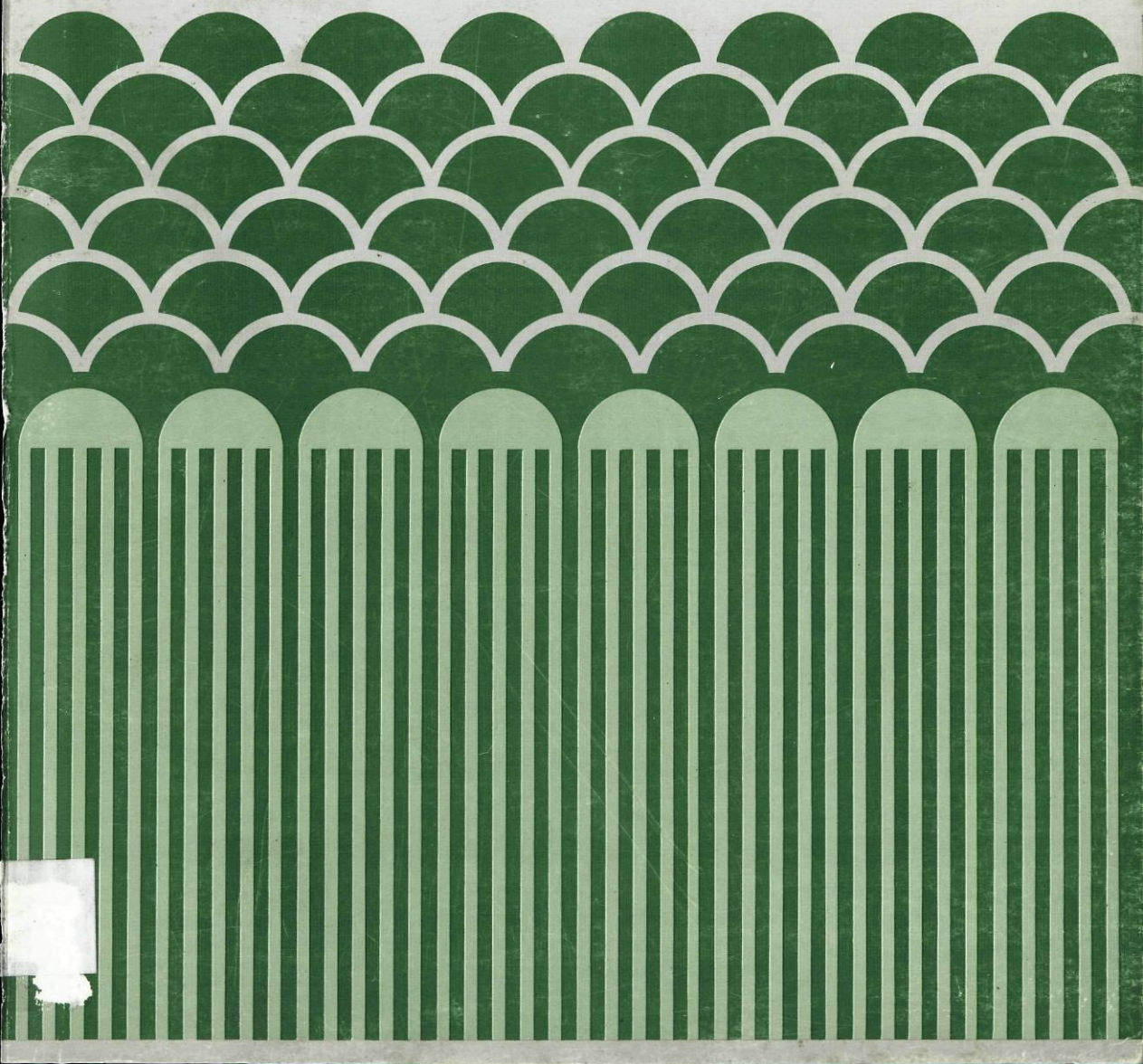
ARTUR VASCONCELOS TEIXEIRA

INTESTINO DELGADO E DOENÇAS SISTÉMICAS



ARTUR BARBOSA DE VASCONCELOS TEIXEIRA

INTESTINO DELGADO E DOENÇAS SISTÉMICAS

(ESTUDO FUNCIONAL E MORFOLÓGICO)

PORTO 1984

O livro «Intestino Delgado e Doenças Sistémicas» foi publicado numa edição do autor, com uma tiragem limitada de 500 exemplares.

O design e a direcção gráfica foi do Arq. Júlio Alexandre De Matos.

Foi executado em litografia offset por Inova/ /Artes Gráficas, Porto.

Foi impresso em papel couché 2 faces e a capa em cartolina couché 2 faces. Como tipos foram usados Itália ITC branco, médio e negro assim como Fritz quadrada ITC branco. As reproduções das fotografias a preto e branco foram impressas em duotom com rede de 150 linhas.

Esta 1.ª edição, em duas versões, acabou de ser impressa em Julho de 1984.

© Copyright 1984 por Artur Vasconcelos Teixeira.

Este trabalho está sujeito a Copyright. Todos os direitos estão reservados, tanto no que diz respeito à totalidade como a qualquer das suas partes, especificamente os de tradução, reimpressão, reutilização de fotografias, transmissão por qualquer forma, reprodução por fotocopiadoras ou sistemas semelhantes, e arquivo em sistemas de informática.

DISSERTAÇÃO APRESENTADA À FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO, PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM MEDICINA INTERNA

Trabalho realizado na Unidade de Gastrenterologia do Hospital de S. João, no Centro de Anatomia Patológica e Oncologia — Laboratório de Anatomia Patológica —, no Centro de Morfologia Experimental da Universidade do Porto — Instituto de Anatomia — e na Secção de Microscopia Electrónica da Faculdade de Medicina do Porto.

Investigação subsidiada pelo Instituto Nacional de Investigação Científica (MbP3 - linha 4 e MbP1 - linha 4).

Publicação subsidiada pelo Instituto Nacional de Investigação Científica.

Art.° 48.°, § 3.° — A Faculdade não responde pelas doutrinas expendidas na dissertação.
(Regulamento da Faculdade de Medicina do Porto, 28 de Janeiro de 1951 — Decreto n.° 19.337).

CORPO CATEDRÁTICO
DA
FACULDADE DE MEDICINA DO PORTO

Professores catedráticos

Doutor Albano dos Santos Pereira Ramos
Doutor Alexandre Alberto Guerra de Sousa Pinto
Doutor Amândio Gomes Sampaio Tavares
Doutor António Alberto Falcão de Freitas
Doutor António Augusto Lopes Vaz
Doutor António Carvalho de Almeida Coimbra
Doutor António Fernandes da Fonseca
Doutor António Fernandes de Oliveira Barbosa Ribeiro Braga
Doutor António Germano de Pina da Silva Leal
Doutor António Luís Tomé da Rocha Ribeiro
Doutor António Manuel Sampaio de Araújo Teixeira
Doutor Artur Manuel Giesteira de Almeida
Doutor Cândido Alves Hipólito Reis
Doutor Carlos Sampaio Pinto de Lima
Doutor Casimiro Águeda de Azevedo

Doutor Celso Renato Paiva Rodrigues da Cruz
Doutor Daniel dos Santos Pinto Serrão
Doutor Eduardo Jorge da Cunha Rodrigues Pereira
Doutor Fernando de Carvalho Cerqueira Magro Gomes Ferreira
Doutor João de Silva Carvalho
Doutor Joaquim Germano Pinto Machado Correia da Silva
Doutor Joaquim de Oliveira Costa Maia
Doutor José Augusto Fleming Torrinha
Doutor José Carvalho de Oliveira
Doutor José Fernando de Barros Castro Correia
Doutor José Manuel da Costa Mesquita Magalhães
Doutor José Manuel Gonçalves Pina Cabral
Doutor José Pinto de Barros
Doutor José Ruiz de Almeida Garrett
Doutor Levi Eugénio Ribeiro Guerra
Doutor Manuel Augusto Cardoso de Oliveira
Doutor Manuel da Fonseca Pinheiro Coelho Hargreaves
Doutor Manuel José Bragança Tender
Doutor Manuel Miranda Magalhães
Doutor Manuel Teixeira Amarante Júnior
Doutor Mário José Cerqueira Gomes Braga
Doutor Norberto Teixeira dos Santos
Doutor Serafim Correia Pinto Guimarães
Doutor Valdemar Miguel Botelho dos Santos Cardoso
Doutor Vítor Manuel Oliveira Nogueira de Faria
Doutor Walter Friedrich Alfred Osswald

Professores jubilados

Doutor Abel José Sampaio da Costa Tavares
Doutor Álvaro António Pinheiro Rodrigues
Doutor António Martins Gonçalves de Azevedo
Doutor António de Sousa Pereira
Doutor Carlos Ribeiro da Silva Lopes
Doutor Eduardo Esteves Pinto
Doutor Emídio José Ribeiro
Doutor Ernesto Borges Teixeira de Morais
Doutor Francisco Alberto da Costa Pereira Viana
Doutor Francisco Manuel da Fonseca e Castro
Doutor João Costa
Doutor Joaquim José Monteiro Bastos
Doutor José Afonso Dias Guimarães
Doutor Júlio Machado de Sousa Vaz
Doutor Manuel Sobrinho Rodrigues Simões

AO CORPO CATEDRÁTICO
DA
FACULDADE DE MEDICINA DO PORTO

A minha Mulher

A meus Filhos

A toda a minha Família

índice

ABREVIATURAS UTILIZADAS 12
PREÂMBULO 13

I INTRODUÇÃO 17
1.1 INTESTINO DELGADO: ESTRUTURA E FUNÇÃO 19
1.2 INTESTINO DELGADO NAS DOENÇAS DO COLAGÉNEO 29
1.2.1 ARTRITE REUMATÓIDE 41
1.2.2 LUPUS ERITEMATOSO DISSEMINADO 49
1.2.3 ESCLEROSE SISTÉMICA 57
1.3 INTESTINO DELGADO NA DIABETES MELLITUS 65

II MATERIAL CLÍNICO 79

III MÉTODOS 89
1. ESTUDO FUNCIONAL 93
ABSORÇÃO INTESTINAL 93
TESTE DA D-XILOSE 93
ABSORÇÃO DA VITAMINA B_{12} 93
ABSORÇÃO DAS GORDURAS 94
ALTERAÇÕES SECUNDÁRIAS 94
2. ESTUDO RADIOGRÁFICO DO INTESTINO DELGADO 95
3. ESTUDO IMUNOLÓGICO 97
4. ESTUDO DAS FEZES 99
5. ESTUDO MORFOLÓGICO 101
BIÓPSIA DO INTESTINO DELGADO 101
MICROSCOPIA ÓPTICA 103
MICROSCOPIA ELECTRÓNICA 105

IV RESULTADOS 107
ARTRITE REUMATÓIDE 109
LUPUS ERITEMATOSO DISSEMINADO 129
ESCLEROSE SISTÉMICA 145
DIABETES MELLITUS 179

V DISCUSSÃO 219
ARTRITE REUMATÓIDE 221
LUPUS ERITEMATOSO DISSEMINADO 227
ESCLEROSE SISTÉMICA 231
DIABETES MELLITUS 235

VI RESUMO E CONCLUSÕES 243
SUMMARY AND CONCLUSIONS 251

VII BIBLIOGRAFIA 257
ERRATA 277

abreviaturas utilizadas

AAN	anticorpos antinucleares
AR	artrite reumatóide
ARA	American Rheumatism Association
CML	células musculares lisas
DC	doença celíaca
DM	diabetes mellitus
ES	esclerose sistémica
ESP	esclerose sistémica progressiva
FI	factor intrínseco
FR	factor reumatóide
Hb	hemoglobina
ICs	imunocomplexos
IgA	imunoglobulina A
IgAS	imunoglobina A secretora
IgE	imunoglobulina E
IgG	imunoglobulina G
IgM	imunoglobulina M
LB	lâmina basal
LBE	lâmina basal epitelial
LBV	lâmina basal vascular
LED	lupus eritematoso disseminado
MB	membrana basal
MBE	membrana basal epitelial
MBV	membrana basal vascular
ME	microscopia electrónica
MO	microscopia óptica
SNA	sistema nervoso autónomo

preâmbulo

«A investigação científica é uma forma de conhecimento do particular, dependente da capacidade do método de observação seleccionado e da linguagem utilizada para traduzir os resultados obtidos, e permite formular verdades relativas».

Daniel Serrão

(Nova Renascença 1984, 4:104-112)

DESDE HÁ ALGUNS ANOS QUE VIMOS DEDICANDO ESPECIAL ATENÇÃO AO estudo do intestino delgado.

No vasto campo da gastrenterologia não é difícil encontrar áreas de interesse para uma investigação mais aprofundada. Como muitas vezes acontece, a maior predilecção por um determinado campo da Ciência nasce de razões aparentemente imperceptíveis. Pensamos, no entanto, que alguns factos justificaram o nosso interesse pelo intestino delgado.

Em 1972, quando ingressámos na carreira docente, fomos aconselhados pelo Professor Emídio Ribeiro a estudar a imunologia do in-

testino delgado, nomeadamente os aspectos relacionados com a imunidade humoral. Nessa altura, o «vírus» da imunologia contaminara todos os médicos do serviço de Propedêutica Médica, em resultado de um vasto estudo que vinha sendo efectuado em diferentes campos da patologia, sob a orientação do Professor Emídio Ribeiro e que serviria de base para a sua lição de concurso para Professor Catedrático.

Como sempre nos sentíramos atraídos pela gastrenterologia e sendo tal facto do conhecimento do Professor Tomé Ribeiro, fomos convidados para trabalhar com ele nesse campo. Pouco tempo tinha passado sobre o doutoramento do Professor Tomé Ribeiro, o qual apresentou um trabalho intitulado «Gastroenteropatia Exsudativa». A leitura dessa monografia e particularmente alguns aspectos nela contidos, induziram-nos, sob a orientação do Professor Tomé Ribeiro, a iniciar o estudo das alterações funcionais do intestino delgado na artrite reumatóide. E porquê esta patologia? De entre os vários grupos de doentes estudados, incluíam-se «doentes reumáticos» e foi verificado que «o exagero de perdas que encontramos em doentes com artrite reumatóide em actividade, e não naqueles em que a doença se encontrava em fase de acalmia, é facto que exige continuação de investigação nesse campo». Feita exaustiva pesquisa bibliográfica sobre as relações entre artrite reumatóide e intestino delgado, verificámos que os trabalhos publicados eram não só escassos em número, como pobres em informação científica.

Por outro lado, o facto de trabalharmos no mesmo serviço com reumatologistas de reconhecido mérito facilitava a troca de informações e a obtenção de material humano para estudo.

Iniciámos, então, o estudo funcional do intestino delgado em doentes com artrite reumatóide. Posteriormente, o nosso trabalho, ao qual associámos um importante componente morfológico, alargou-se a outras doenças do colagéneo e, mais tarde, a doentes diabéticos.

Por último, o interesse pelo estudo deste órgão não continha, em si, o risco de uma especialização exagerada, uma vez que as múltiplas funções do intestino delgado estão em íntima relação com as de outros órgãos, o que implica, necessariamente, um conhecimento geral da Medicina Interna. □

*

* *

O nosso trabalho só foi possível graças à contribuição que muitos nos quiseram dar. É, pois, com inteira justiça que aqui deixamos os nossos agradecimentos.

Ao nosso grande Mestre de Medicina Interna, Professor Emídio Ribeiro, que em 1972 nos convidou para Assistente de Propedêutica Médica, e que até ao momento do seu precoce e infeliz afastamento da nossa Faculdade, sempre nos dispensou sincera amizade e nos transmitiu muito do seu saber, o nosso profundo reconhecimento.

Ao Professor Tomé Ribeiro, nosso amigo de sempre, a quem devemos muito do que hoje somos, orientador responsável pela realização desta tese e que sempre nos apontou o caminho certo a seguir, desejamos manifestar toda a nossa gratidão e amizade.

Ao Professor Daniel Serrão desejamos consignar um agradecimento muito especial pela preciosa e indispensável ajuda que nos concedeu no estudo morfológico do nosso material, pelos múltiplos ensinamentos que nos transmitiu e pelo entusiasmo com que sempre acolheu as nossas ideias e resultados.

Ao Dr. Rui Abrunhosa, que sempre acompanhou este trabalho, transmitindo-nos os seus preciosos conhecimentos, particularmente no campo da ultrastrutura e connosco partilhou a sua actividade científica, queremos manifestar a nossa amizade profunda.

Ao Professor Abel Tavares desejamos agradecer todas as facilidades que nos concedeu no Instituto de Anatomia, sem as quais nos teria sido muito difícil realizar uma parte significativa do nosso trabalho.

Ao Professor Fleming Torrinha que inicialmente, e na vertente imunológica do nosso trabalho, nos deu útil auxílio, desejamos expressar a nossa gratidão.

Ao Professor Araújo Teixeira, que sempre demonstrou grande interesse pela nossa carreira universitária e nos transmitiu constante estímulo, o nosso sincero reconhecimento e amizade.

Ao Professor Lopes Vaz e a todos os médicos do Serviço de Reumatologia do Hospital de S. João, a nossa profunda gratidão pela colaboração e facilidades que nos concederam na obtenção de material humano. Um agradecimento muito particular ao Dr. Licínio Poças, amigo de muitos anos, e que nos deu superior ajuda no estudo dos doentes do foro reumatológico.

Ao Dr. Luís Medina, que nos prestou valiosa colaboração no estudo dos doentes diabéticos, o nosso muito obrigado.

A todos os médicos e pessoal de enfermagem da Unidade de Gastrenterologia do Hospital de S. João, queremos manifestar a nossa amizade e apreço.

Ao Dr. João Pinto queremos agradecer a preciosa ajuda no estudo dos doentes.

Ao pessoal de Laboratório do Serviço de Anatomia Patológica e do Instituto de Anatomia, o nosso muito obrigado pela colaboração desinteressada que sempre nos prestaram.

Ao Serviço de Iconografia da Faculdade de Medicina do Porto e aos Serviços de Iconografia do Serviço de Anatomia Patológica e do Instituto de Anatomia, a nossa homenagem agradecida pela qualidade do material iconográfico.

À Administração da RAR (Refinarias de Açúcar Reunidas, SARL) e muito especialmente ao Sr. João Macedo Silva, desejamos expressar toda a nossa gratidão pela importante colaboração que sempre nos dispensaram, dando um exemplo superior de como uma actividade industrial privada pode apoiar significativamente a investigação científica.

À secretária D. Marta Barbosa (RAR) desejamos expressar toda a nossa gratidão pelo trabalho exemplar que desempenhou na elaboração desta tese.

A todo o pessoal dos Serviços Clínicos e Sociais da RAR, que directa ou indirectamente connosco colaboraram, o nosso muito obrigado.

Aos Professores Ingleses que se interessaram pelo nosso trabalho, queremos prestar a nossa homenagem e reconhecimento.

À Professora Margot Shiner (Clinical Research Centre — London) agradecemos a colaboração prestada, revendo e criticando parte do nosso trabalho.

Ao Professor Ian Dawson (Queen's Medical Centre — Nottingham) que criticou e comentou o nosso trabalho sobre LED e intestino delgado, o nosso reconhecimento.

Ao Professor Walker-Smith (Queen Elizabeth Hospital for Children — London) que tão amavelmente nos recebeu no seu serviço e tão interessadamente analisou o nosso trabalho, o nosso muito obrigado.

Ao Dr. Allan Phillips (Electron Microscopy Unit — Queen Elizabeth Hospital for Children — London) com quem tivemos o prazer de trabalhar durante o nosso recente estágio em Londres, queremos manifestar a nossa amizade e reconhecimento. ■

I - introdução

I.1 intestino delgado: estrutura e função

«Function and structure
are indivisible»
B. Creamer (1974)

NOS ÚLTIMOS ANOS TEM HAVIDO UMA MAIOR COMPREENSÃO DA FISIOLOGIA e patologia do intestino delgado no Homem, o que se deve, particularmente, à introdução de novas técnicas de laboratório e ao desenvolvimento de métodos de estudo da morfologia e da função (Russel e Lee, 1978).

O intestino delgado, de estrutura aparentemente simples mas com funções extremamente complexas, é um órgão vital. A sua exérese completa não é compatível com a vida. Nos mamíferos, a absorção dos nutrientes tornou-se uma função específica do intestino delgado e

é do normal funcionamento deste órgão que dependem o crescimento, o desenvolvimento da actividade intelectual e a capacidade reprodutora (Schultz e Frizzel, 1972).

Para além das suas funções principais — digestão e absorção — o intestino delgado é zona de passagem dos alimentos ingeridos, possui uma flora bacteriana própria, desempenha um importante papel no metabolismo proteico e na regulação dos níveis plasmáticos das lipoproteínas, possui um importante aparelho imunológico e é local de produção e secreção de hormonas (Alpers e Kinzie, 1973; Parrot, 1976; Polack e Bloom, 1979; Sabesin, 1982 a; Ugolev, 1972).

A sua estrutura reflecte dois objectivos fundamentais: oferecer uma grande área de superfície de absorção e ocupar o menor volume possível na cavidade abdominal. Estes requisitos são obtidos pela existência de diferentes tipos de projecções da superfície mucosa para o lume intestinal e por múltiplas ansas intestinais. O intestino delgado é um órgão muito longo e com uma enorme superfície: em relação ao comprimento têm sido referidos valores muito díspares (280--900 cm), como resultado da técnica e do material de estudo utilizados (Morson e Dawson, 1979). A área de superfície é verdadeiramente impressionante (300 m^2), sendo comparável à de um campo de ténis (Creamer, 1974), diminuindo progressivamente do duodeno para o íleum (Wilson, 1967). Para esta enorme área contribuem as pregas circulares de Kerkring, as vilosidades e as microvilosidades. A arquitectura tridimensional da mucosa jejunal, obtida por estereomicroscopia, evidencia, no indivíduo normal, dois tipos principais de vilosidades, em forma de dedo e em forma de folha, podendo esporadicamente serem observadas cumeeiras e, mais raramente, convoluções (Booth e colab., 1962). No entanto, não existe um padrão universal de normalidade morfológica (Creamer, 1974; Mathan e colab., 1975).

As dimensões das vilosidades variam ao longo do intestino delgado (Booth e colab., 1962). No jejuno, a altura das vilosidades é de 300--500 μm e a largura, em média, de 150 μm (Morson e Dawson, 1979). O comprimento das criptas varia entre 110-230 μm. É, no entanto, de salientar que a relação comprimento das criptas/altura das vilosidades, se mantém em valores sensivelmente constantes (≤ 0.6), apesar das variações morfológicas referidas anteriormente.

O microscópio electrónico de scanning veio permitir obter-se uma visão tridimensional do epitélio intestinal, com detalhe e profundidade de campo muito superiores à estereomicroscópica (Marsh, 1972), sendo assim possível visualizar-se perfeitamente os orifícios das criptas (3-4/vilosidade), os enterócitos, as células caliciformes e as microvilosidades.

Uma fieira contínua de células epiteliais colunares recobrem as vilosidades e as criptas de Lieberkühn (Fig. 1), designando-se, respectivamente, por enterócitos (células epiteliais de absorção) e enteroblastos. Tal designação resulta da semelhança entre a cinética das células epiteliais do intestino delgado e a do sistema hemolinfopoiético (Booth, 1968; Creamer, 1965). Este arranjo estrutural é já evidente a partir do 3.º mês de gestação (Varkonyi e colab., 1974). Nos enteroblastos, caracterizados por marcada basofilia citoplasmática e sistema enzimático pouco desenvolvido (Padykula e colab., 1961), predominam os ribossomas livres e os polirribossomas, com pouco desenvolvimento do retículo endoplásmico e poucas mitocôndrias.

Os enterócitos são células com características especiais, apresentando duas fontes de nutrição (Levin, 1982). Durante a fase digestiva, a nutrição é preferentemente luminal — alimentos ingeridos, secreções proteináceas do tracto gastro-intestinal, células epiteliais exfoliadas e degeneradas. Na fase interdigestiva, a nutrição é feita através do fluído intersticial e, portanto, dependente do sangue.

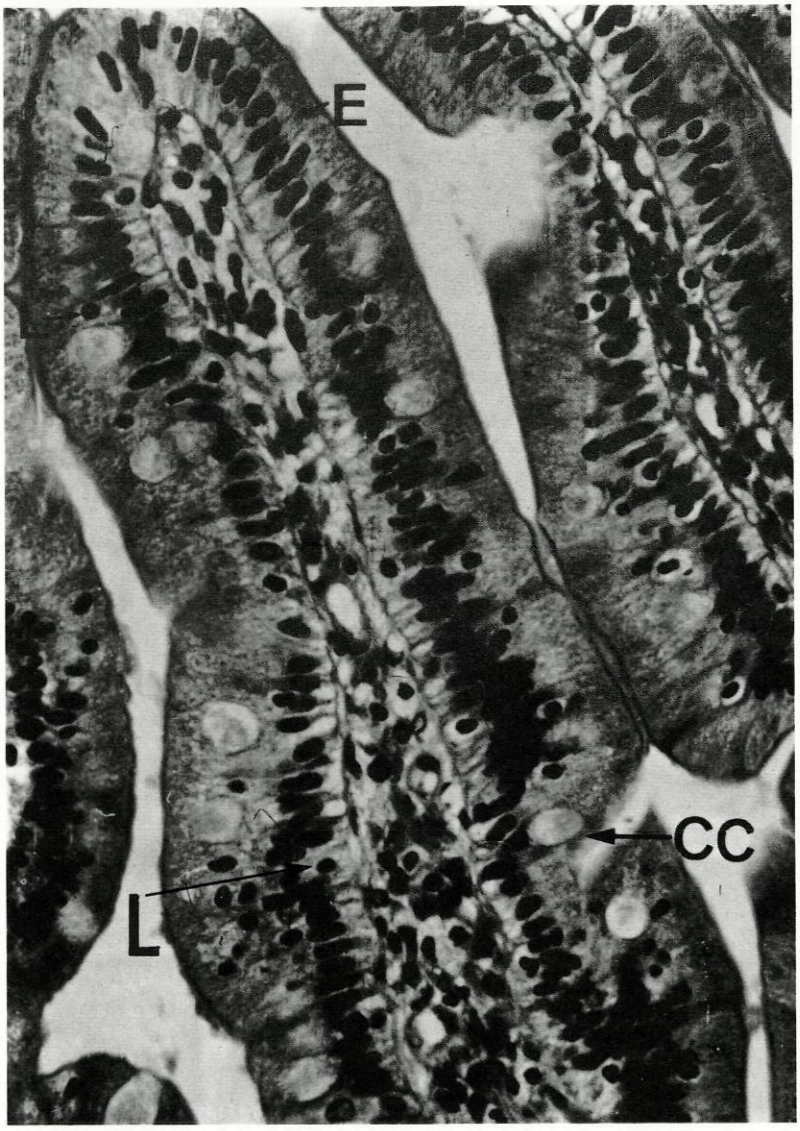


Fig. 1. Mucosa jejunal normal. As vilosidads são longas e recobertas por enterócitos (E), com núcleos localizados na base. Entre os enterócitos observam-se células calciformes (CC) e linfócitos (L). (HE × 100)

A microscopia electrónica (ME) permitiu caracterizar dois aspectos estruturais da maior importância funcional: a bordadura em escova (Fig. 2) e o complexo juncional. Quanto à primeira, verificou-se ser constituída por projecções cilíndricas — microvilosidades — com 1 μm de comprimento e 0.1-0.2 μm de largura, recobertas por uma membrana plasmática trilaminar, envolvendo um core filamentoso (rico em actina) que se estende até à trama terminal (rica em miosina). As microvilosidades apresentam a sua máxima área de superfície no topo das vilosidades. Segundo Marsh e Swift (1969) cada enterócito tem 3.700 microvilosidades, representando uma concentração de cerca de 84 microvilosidades/μm^2. Curiosamente, nas crianças, o maior desenvolvimento morfofuncional das células epiteliais verifica-se na parte média das vilosidades (Walker-Smith, 1979). As microvilosidades dispõem de um glicocalix, de aspecto

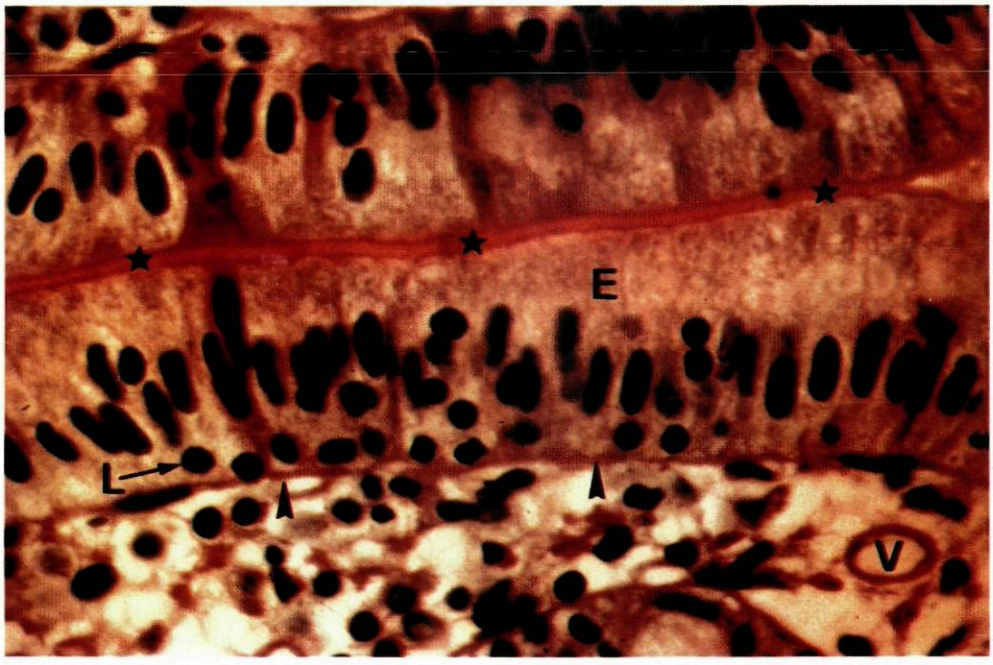


Fig. 2. Mucosa jejunal normal. É bem visível a bordadura em escova (★), as células colunares com núcleos basais, os linfócitos intra-epiteliais (L) e a membrana basal epitelial (➤). Na lâmina própria observam-se vasos capilares (V) e alguns elementos de infiltrado. (HE × 400)

morfológico variável, constituído por glicoproteínas e particularmente proeminente no topo das vilosidades (Ito, 1965; Rao e colab., 1972). A estas estruturas é atribuída uma grande importância funcional, devido à sua participação no processo de digestão-absorção dos alimentos, como consequência do seu rico armamento enzimático (Alpers e Seetharam, 1977; Ugolev, 1972). Parte desta riqueza enzimática origina-se no próprio enterócito (dissacaridases, peptidases, fosfatases) e outra parte resulta da absorção de enzimas do lume intestinal (amilase, lipase, proteases). Esta membrana parece igualmente estar equipada com importantes sistemas de transporte (Moog, 1981). O glicocalix, juntamente com o muco e a «camada aquosa relativamente imóvel», constitui uma barreira à entrada de substâncias estranhas ao organismo. O muco intestinal recobre, e provavelmente protege, a mucosa subjacente. As suas propriedades físicas e químicas, e as suas implicações clínicas no indivíduo normal e em situações patológicas, têm sido referidas por vários autores (Clamp, 1980; Florey, 1962). A «camada aquosa relativamente imóvel» que recobre a superfície epitelial não tem ainda hoje uma função bem definida (Levin, 1982).

As células do epitélio intestinal dispõem-se em palissada (Fig. 1 e 2), a qual é firmemente mantida pela existência de complexos juncionais. Estes compreendem 3 zonas (Dobbins, 1975): (a) zonula occludens, actuando como uma barreira de difusão para as grandes moléculas, (b) zonula adherens (zona intermediária), a qual apresenta um verdadeiro espaço intercelular com cerca de 200 Å de largura, e (c) macula adherens (desmossomas) não interferindo na difusão.

As células epiteliais podem, em determinadas áreas, adquirir características particulares.

As células M («células epiteliais membranosas») recobrem as placas de Peyer (Owen e Jones, 1974). Não evidenciam o padrão microvilositário normal, o qual é substituído por «micropregas». Estabelecem um importante elo de ligação entre o lume intestinal e os linfócitos da lâmina própria (Owen, 1977; Walker, 1981).

Outro tipo de células apresentam um tufo de microvilosidades muito alongadas — «tuft cell» (Isomäki, 1973), possuindo um core proeminentemente filamentoso que se estende profundamente no citoplasma. A função destas células é desconhecida.

Mais recentemente, foi descrito, em diferentes espécies animais, um novo tipo celular designado por «cup cells» (Madara, 1982). Estas células, raras ou ausentes no jejuno e localizando-se predominantemente no íleum, apresentam um citoplasma claro, com bordadura em escova curta e uma «concavidade» apical, donde advém o seu nome. O seu papel é desconhecido, embora se admita que possam estar envolvidas numa função intestinal específica.

O intestino delgado constitui uma barreira viva, adaptando a sua estrutura e função a alterações que eventualmente lhe sejam impostas. A população enterocitária está em renovação permanente, sendo constantemente eliminada e substituída (Creamer, 1967; Eastwood, 1977 a; Messier e Leblond, 1960). Calcula-se que sejam lançadas (extrução) diariamente para o lume intestinal cerca de 17 biliões (Moog, 1981) ou 250 grs de células do epitélio intestinal (Creamer, 1971). Esta perda é compensada pela produção constante de células a nível das criptas de Lieberkühn, calculada em cerca de 25 células/cripta/hora no adulto normal (Watson e Wright, 1974). Para que a estrutura vilositária normal seja preservada, será, então, necessário manter-se um equilíbrio dinâmico perfeito entre perda e produção, o que parece ser geneticamente determinado. Uma mucosa com vilosidades em forma de dedo, reflecte um alto estado de economia, na qual, um mínimo de actividade regenerativa garante uma óptima área de absorção (Riecken e Martin, 1973). De todos os tecidos do organismo, o intestino delgado é o que apresenta um «turnover» celular mais rápido (Williamson e Chir, 1978). A proliferação celular pode ser acelerada face a determinados estímulos (Williamson, 1982). No homem, o tempo que decorre entre a origem da célula na cripta e a sua eliminação é, no intestino delgado, cerca de 3 a 6 dias (Eastwood, 1977 a). A organização compartimental do sistema de renovação celular é conhecida, com algum detalhe, nos roedores (Wright e colab., 1972), sendo de admitir uma disposição idêntica no homem (Wright e colab., 1973). A produção celular tem lugar no compartimento proliferativo, onde se verificam os valores mais altos do índice mitótico (Watson e Wright, 1974), migrando as células imaturas para o compartimento de maturação. Aqui, perdem a sua capacidade de divisão e sofrem uma série de alterações morfológicas e funcionais (Madara e colab., 1980), as quais cessam, uma vez atingindo o compartimento funcional. Finalmente, as células são eliminadas no topo da vilosidade. A existência deste «turnover» celular, implica a presença de mecanismos homeostáticos precisos (Williamson, 1982): fenómenos de «feedback» de natureza local, influência de factores intraluminais (nutrientes, secreções biliopancreáticas, flora bacteriana, lectinas), acção local e sistémica de hormonas enterotróficas, e influências neuro-vasculares (Bloom e Polack, 1982; Eastwood, 1977 b; Tutton, 1977; Weser e colab., 1977).

As células colunares de absorção ultrapassam, em número, os outros tipos celulares existentes no epitélio do intestino delgado (Cheng e Leblond, 1974 a): células produtoras de muco ou células caliciformes, células de Paneth, células enteroendócrinas e células linfóides. Admite-se que estes tipos celulares, com excepção dos linfócitos, tenham uma origem comum («stem cells») na base das criptas (Cheng e Leblond, 1974 b).

A hipótese de Pascal e colab. (1968), apoiada por outros autores (Marsh e Trier, 1974; Parker e colab., 1974), de uma migração sincrónica, «em bloco», do complexo epitélio-mesênquima, da base das criptas para o lume intestinal, assim como o conceito de Zajicek (1977) de «proliferação intestinal», não foram confirmados em trabalhos recentes (Neal e Potten, 1981). Pelo contrário, admite-se que os fibroblastos pericrípticos, uma população celular de renovação lenta, constituam uma estrutura relativamente estável, sobre a qual os outros elementos celulares migram, enquanto sofrem diferenciação.

As células produtoras de muco (Fig. 1), às quais se atribuiu também recentemente um papel na excreção normal de ferro (Refsum e Schreider, 1980), têm uma citocinética idêntica à das células epiteliais (Leblond e Messier, 1958).

As células de Paneth, de forma piramidal, caracterizam-se pelos seus grânulos citoplasmáticos eosinofílicos de localização supranuclear. O número destas células aumenta do duodeno para o íleum. Calcula-se que o intestino delgado do adulto contenha 2×10^8 células de Paneth, constituindo um aparelho glandular de dimensões idênticas às do pâncreas (Ward e colab., 1979). O seu papel é, ainda hoje, mal conhecido. Admite-se que estejam envolvidas na patogénese de algumas doenças (Bohane e colab., 1977). Contrariamente aos outros tipos celulares, não sofrem migração, permanecendo na base das criptas, onde se diferenciam, e finalmente, degeneram (Cheng, 1974).

O intestino delgado possui uma enorme riqueza em células endócrinas, o que o torna um dos maiores, senão o maior, órgão endócrino do organismo humano (Polack e Bloom, 1979; Whitehead, 1980). Tal facto justifica que se tenha verificado, nos últimos anos, uma verdadeira explosão de conhecimentos sobre peptídeos gastro-intestinais. No entanto, como o sistema endócrino do aparelho digestivo difere, em vários aspectos, do sistema endócrino clássico, o seu estudo tem-se revestido de muitas dificuldades. O desenvolvimento da imunohistoquímica e a sua aplicação à ME têm permitido um conhecimento mais perfeito e completo do sistema endócrino do intestino (Polak e colab., 1981).

As células enteroendócrinas desenvolvem-se e habitam na camada epitelial, usualmente nas criptas. A sua citocinética é aparentemente pobre em relação com a dinâmica epitelial. Possuem algumas características citoquímicas e funcionais de muitas outras células produtoras de peptídeos fora do intestino, o que levou ao conceito de Pearse (1968) de células APUD. O sistema gastroenteropancreático é o principal membro da série APUD (Whitehead, 1980). As hormonas gastro-intestinais, além de regularem a digestão e absorção dos alimentos, exercem, também, efeitos metabólicos.

Classicamente, o sistema nervoso autónomo comporta fibras adrenérgicas e colinérgicas. Mais recentemente, foi introduzido um novo conceito, o dos nervos peptidérgicos. Efectivamente, vários peptídeos biologicamente activos — neuropeptídeos — foram identificados a nível de nervos da parede intestinal. Este sistema nervoso peptidérgico parece funcionar no contexto do sistema nervoso autónomo (SNA).

Para além do sistema endócrino, o intestino delgado possui um importante sistema imunológico. É desde há muito conhecido que este órgão possui um sistema imunológico local com grande independência do sistema imunológico sistémico (Shearman e colab., 1972). De facto, o intestino delgado é provido de um efectivo e bem desenvolvido aparelho imunitário, sendo considerado como um dos principais órgãos linfóides do organismo. O tecido linfóide associado ao intestino, constituído principalmente por duas classes de linfócitos (T e B), apresenta-se sob duas formas principais: formando agregados (amigdalas, placas de Peyer e apêndice) ou distribuindo-se difusamente, quer na lâmina própria (linfócitos, plasmócitos), quer no epitélio intestinal (linfócitos intra-epiteliais ou teliolinfócitos). Os linfócitos T e B na lâmina própria e no epitélio são imunologicamente reactivos (Arnaud-Battandier e Nelson, 1982). A exposição contínua da mucosa à estimulação antigénica é um factor importante para a existência de uma população adequada de imunócitos intestinais (Wijesinha e Steer, 1982). A resposta imune inicia-se nas placas de Peyer (Cebra e colab., 1977). A este nível os agregados do tecido linfóide são recobertos por um epitélio especial constituído por células cuboidais, reduzido número de células caliciformes, linfoblastos e células M. As células M, conforme já referimos anteriormente, constituem uma «via natural» de transporte de material antigénico do lume intestinal para o espaço extracelular (Owen e Jones, 1974; Owen, 1977). Admite-se actualmente que a resposta anticórpica à presença de antigénios seja regulada de tal maneira que o tecido linfóide periférico, incluindo o do intestino delgado, responda rapidamente, mas apenas durante um curto período. Pelo contrário, a medula óssea, iniciando uma resposta lenta, é responsável pela produção, intensa e duradoira, de anticorpos (Benner e colab., 1981).

Os linfócitos intra-epiteliais (Figs. 1 e 2) podem constituir cerca de 20 a 30% da população da camada epitelial (Ferguson, 1977). São predominantemente constituídos por células T, sendo mal conhecida a sua função (Selby e colab., 1981). Embora a população linfocitária epitelial seja considerável, não existe evidência clara de que, no indivíduo normal, haja uma migração importante destas células para o lume intestinal. No entanto, segundo estudos recentes, é de admitir que, pelo menos em determinadas situações e com ponto de partida no tecido lonfóide associado ao intestino, linfócitos e macrófagos pos-

sam exercer um papel importante a nível do lume, contribuindo para manter a integridade da mucosa intestinal (Heatley e Bienenstock, 1982).

Na lâmina própria os linfócitos B evoluem e transformam-se em plasmócitos produtores de imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgE). Verifica-se um franco predomínio das células contendo IgA, sendo a IgA secretora (IgAs) a imunoglobulina predominante das secreções intestinais (Bienenstock, 1982; Cebra e colab., 1977). A estrutura desta imunoglobulina e o mecanismo do seu transporte da lâmina própria para o lume intestinal são actualmente bem conhecidos. Contudo, a regulação deste transporte e as funções da IgAs não estão totalmente esclarecidas (Brown e colab., 1977; Wilson e colab., 1982). A IgM comporta-se também como uma imunoglobulina secretora (Brown e colab., 1977), podendo, em situações especiais, compensar o défice da IgA (Crabbé e Heremans, 1967). A IgE assume papel de relevo em determinadas situações (Barnetson e colab., 1981) comportando-se como uma imunoglobulina secretora, embora com características distintas da IgA (Nakajima e colab., 1975).

O intestino delgado dispõe, assim, de dois tipos de resposta imunológica: humoral e celular. A primeira depende da síntese de imunoglobulinas pelos plasmócitos da lâmina própria, e a segunda depende dos linfócitos e macrófagos (Strober e colab., 1981) estando intimamente relacionada com a resposta inflamatória, com a resposta humoral e com o sistema complemento.

A resposta humoral é regulada por dois tipos de linfócitos T: «helper» e «supressores» (Simar e colab., 1981). A distribuição preferencial deste dois tipos de linfócitos, na lâmina própria («helper») ou no epitélio intestinal («supressores»), foi recentemente demonstrada (Janossy e colab., 1980), embora se desconheça a causa desta desigual distribuição.

A imunidade celular é mediada pelos linfócitos «efectores» (Simar e colab., 1981).

A principal função do tecido linfóide associado ao intestino é o de propagar, o mais correcta e rapidamente possível, a resposta imunológica (Walker-Smith, 1979). A indução de tolerância imunológica pode constituir também uma importante actividade do tracto intestinal (Brown, 1978; Strober e colab., 1981).

Se o funcionamento normal do sistema imunitário do intestino delgado é fundamental para que se verifique uma resposta adequada aos antigénios, a sua disfunção — estados de imunodeficiência — é causa de doença mais ou menos grave (Brown, 1978; Doe, 1979; Whitehead e Skiner, 1978). A associação entre linfócitos, epitélio intestinal e antigénios, resultante do arranjo anatómico do intestino delga-

do, torna este vasto órgão linfóide periférico particularmente intrigante e complexo.

A lâmina própria dispondo-se em redor das criptas e preenchendo o core das vilosidades, é constituída por um travejamento de fibroblastos e reticulina envolvendo vasos sanguíneos e linfáticos, fibras nervosas, fibras musculares lisas e elementos celulares (linfócitos, plasmócitos, mastócitos, eosinófilos, macrófagos, histiócitos). A existência de uma rica rede de capilares sanguíneos, com a sua permeabilidade própria, dispondo-se predominantemente ao longo da membrana basal, e de capilares linfáticos, envolvidos por fibras musculares lisas, ocupando a zona central do core vilositário (canal lacteo central), tem por finalidade última, aproveitar ao máximo os nutrientes que ultrapassam o enterócito. Este é um dos múltiplos exemplos demonstrativos de que «function and structure are indivisible» (Creamer, 1974). A lâmina própria está separada do epitélio pela membrana basal (Fig. 2) e da submucosa pela lâmina muscularis mucosae.

A membrana basal (MB) ou lâmina basal (LB), é uma matriz extracelular composta por proteínas tipo colagéneo e glicoproteínas não colagéneo (Thorning e Vracko, 1977). «LB» refere-se à observação ultrastrutural de uma camada homogénea e opaca aos electrões e «MB» corresponde a uma zona PAS positiva observada em microscopia óptica (Vracko e colab., 1980).

A MB liga-se, de um lado, à membrana plasmática das células epiteliais e, do lado oposto, ao tecido conjuntivo, funcionando como uma verdadeira interface entre o epitélio e o mesênquima. A manutenção desta relação anatómica é fundamental para a preservação funcional e estrutural da mucosa intestinal. Efectivamente, quando as células morrem, por senescência ou agressão, a MB intacta actua como uma verdadeira estrutura de suporte, mantendo as relações espaciais e permitindo que novas gerações de células retomem as posições das que são eliminadas (Vracko, 1974).

Segundo conceito recente, o funcionamento da MB pode ser explicado em face da sua natureza tixotrópica (Simpson, 1980). Como qualquer sistema exibindo tixotropia biológica, a MB tem capacidade de sofrer uma redução local na sua viscosidade sob a influência apenas de pressão. Em condições normais, a MB permite a passagem de moléculas com determinadas dimensões e é atravessada por células em movimento, como linfócitos.

Pensamos que as noções de morfologia e função que acabamos de expor, longe de pretenderem ser uma revisão exaustiva, a qual aliás não caberia no âmbito deste trabalho, constituem um suporte importante para a compreensão do que será referido em alguns dos capítulos seguintes. ■

I.2 intestino delgado nas doenças do colagéneo

AS RELAÇÕES COMPLEXAS ENTRE INTESTINO DELGADO E OUTROS TERRITÓRIOS do organismo têm vindo a ser cada vez mais conhecidas. Um dos exemplos mais frequentemente citados é o da inter-relação entre intestino delgado e pele (Jones, 1973), a qual se pode manifestar de diferentes maneiras: (a) enteropatia primitiva com alterações cutâneas associadas (doença celíaca, sprue tropical, má absorção pós-gastrectomia), (b) doença primitiva da pele associada a má absorção — «enteropatia dermatogénica» (eczema, psoríase), (c) doença específica da pele associada a uma alteração particular do intestino (dermatite herpetiforme) e (d) enteropatia e alterações cutâneas com uma possível causa comum (esclerose sistémica, acrodermatite enteropática).

A mucosa do intestino delgado constitui uma interface vulnerável entre o homem e o seu meio ambiente, sendo o seu epitélio formado apenas por uma única camada de células (Figs. 1 e 2) que separam o meio interior de uma grande variedade de agentes potencialmente antigénicos existentes no lume intestinal, tais como, produtos de digestão, drogas, microorganismos, aditivos químicos e enzimas (Walker, 1981; Udall e Walker, 1982).

A barreira epitelial constitui a primeira linha de defesa contra a entrada no organismo de tais substâncias. A principal defesa da superfície epitelial é constituída pelos anticorpos intestinais (nomeadamente IgAs), cuja função dominante é a exclusão imunológica (Swarbrick e colab., 1979). Uma segunda linha de defesa é constituída pelos macrófagos e plasmócitos da lâmina própria e pelas células de Kupffer do fígado (Walker, 1982). Outros factores não imunológicos contribuem também para proteger a superfície mucosa, tais como, barreira ácida gástrica, sais biliares, muco, movimentos peristálticos, secreções intestinais, enzimas pancreáticos e flora bacteriana intestinal.

Assim, múltiplas causas podem influenciar a captação e transporte de macromoléculas, nomeadamente deficiência local de anticorpos,

alterações da barreira mucosa, disfunção lisozómica, diminuição da acidez gástrica e da digestão enzimática intraluminal (Udall e Walker, 1982; Walker, 1982). O conceito de que o tracto gastro-intestinal do adulto normal é uma barreira impermeável a macromoléculas está ultrapassado (Editorial, 1978; Walker, 1982). De facto, sabe-se ser grande a quantidade de macromoléculas que podem atravessar a barreira epitelial, as quais são biológica e antigenicamente activas (Walker, 1981, 1982). Assim, no recém-nascido, o transporte selectivo intestinal de imunoglobulinas maternas, após a sua ligação a receptores da membrana localizados no intestino delgado proximal, é um facto actualmente bem conhecido e responsável pela indução da imunidade passiva (Jakoi, 1982). Igualmente, e por mecanismo idêntico, pode verificar-se transferência de imunocomplexos (Abrahamson, 1979), a qual pode representar um processo de transporte facilitado para antigénios e desempenhar um papel importante no desenvolvimento de fenómenos imunológicos locais e sistémicos (Walker, 1982). A penetração da barreira celular por macromoléculas, potencialmente imunogénicas, pode fazer-se por quatro mecanismos (Editorial, 1978; Goldstein e colab., 1979; Jakoi, 1982; Kaplan, 1981; Udall e Walker, 1982): através das junções intercelulares, por endocitose mediada por receptores, por ligação não selectiva de proteínas extracelulares a gotas líquidas (células M) e por penetração directa da membrana celular (vírus, toxinas, bactérias). O transporte aumentado de macromoléculas actuando como antigénios ou como substâncias biologicamente activas pode estar associado a grande variedade de doenças (Walker, 1982), incluindo hepatopatias (Udall e colab., 1982), doenças inflamatórias do intestino (Walker e Isselbacker, 1974) e artrite (Commentary, 1979).

Se o intestino delgado pode influenciar outros aparelhos e sistemas, também, por outro lado, pode estar envolvido em muitas doenças primariamente não digestivas. Apontamos já as relações entre intestino delgado e pele. No Quadro I, são referidas algumas doenças com possível repercussão sobre o intestino delgado.

O nosso estudo teve por finalidade avaliar as alterações funcionais e morfológicas do intestino delgado em doenças de carácter sistémico. Neste sentido, e tendo em mente a vastidão do problema, seleccionámos dois grandes grupos de doenças sistémicas: doenças do colagéneo e diabetes. A nossa escolha assentou em dois princípios fundamentais: (a) a escassez de trabalhos sobre as alterações do intestino delgado nas doenças mais frequentes e consequente falta de sistematização dos resultados e (b) na possibilidade de se obter no nosso hospi-

tal um número significativo de doentes bem estudados e com diagnóstico seguro.

A presença no mesmo doente de manifestações articulares e digestivas pode ocorrer essencialmente em três situações distintas: (a) manifestações articulares em doenças primitivas do tubo digestivo; (b) manifestações articulares e digestivas pertencendo habitualmente ao quadro clínico de uma determinada doença; (c) manifestações digestivas em doenças primitivas do tecido conjuntivo.

Em muitas destas situações a razão da coexistência de sintomas articulares e digestivos é desconhecida. Contudo, o seu estudo pode revestir-se de grande importância para a interpretação patogénica da doença causal e seu diagnóstico. Por outro lado, as manifestações digestivas podem ser únicas ou as mais salientes em doentes com conectivites, verificando-se também o inverso nas enteropatias primitivas.

O envolvimento articular em patologia do foro digestivo é um facto bem conhecido. É o que acontece nas doenças inflamatórias do intestino (Greenstein e colab., 1976), **na doença de Whipple** (Maizel e colab., 1970), **e nas enteropatias infecciosas** (Vartiainen e Hurri, 1964; Weir e colab., 1979).

Por outro lado há doenças (ex.: síndrome de Behçet, sarcoidose) que não são primariamente, nem conectivites, nem enteropatias e em cujo quadro clínico se incluem classicamente sintomas digestivos e articulares.

As doenças do tecido conjuntivo com repercussão no tubo digestivo e que seleccionámos para o nosso estudo (artrite reumatóide, lupus eritematoso disseminado e esclerose sistémica) classicamente incluídas no mesmo grupo de doenças (conectivites), diferem contudo em muitos aspectos, e a sua etiopatogenia não foi ainda claramente definida (Hughes, 1979). **Todas estas doenças se caracterizam por alterações inflamatórias, fibrosantes e degenerativas, com incidência variável e envolvendo múltiplos órgãos (doenças multissistémicas), causando assim grande variedade de síndromes clínicos.**

O envolvimento do aparelho digestivo nas conectivites, mais frequentemente numas que noutras, é um facto bem conhecido (Couris e colab., 1964; Drake e colab., 1964; Hughes, 1979; Hoare e Hawkins, 1976; Marshal, 1956; Matolo e Albo, 1965; O'Neill, 1961; Patterson e Wierzbinski, 1962; Roseman e Sleisenger, 1978; Toivonen e colab., 1964). **No entanto, o mecanismo patogénico de tal envolvimento não está, na maior parte dos casos, esclarecido, particularmente no que diz respeito ao intestino delgado.** ■

Quadro I. Intestino Delgado em Doenças Primariamente não Digestivas

DOENÇA	CLÍNICA	RADIOLOGIA
Abetalipoproteinemia	Diarreia. Esteatorreia.	Sem alterações significativas.
Acrodermatite Enteropática	Diarreia. Má absorção.	Sem alterações significativas.
Amiloidose	Envolvimento do tracto GI (40 a 70% dos casos) Diarreia, má absorção, GEE, ulceração e isquemia intestinal.	Dilatação das ansas c/ apagamento das pregas. «Jejunização» ileal. Trânsito intestinal atrasado.
Carcinoma Medular da Tiróide	Diarreia aquosa. Esteatorreia infrequente. Dor abdominal.	Aceleração do trânsito intestinal.
Cirrose Biliar Primária	Semelhante à da DC.	Sem alterações significativas.
Cirrose Hepática	Má absorção. Infecções intestinais.	Sem alterações significativas.
Deficiência Proteico-Calórica	Má absorção. Gastroenteropatia exsudativa.	Sem alterações significativas.
Dermatite Herpetiforme	Semelhante à da DC.	Sem alterações significativas.

apo-B = apoproteína B. TG = triglicerídeos. gg = gotas de gordura. RE = retículo endoplásmico. GI = gastrointestinal. GEE = gastroenteropatia exsudativa. DC = doença celíaca. II = infiltrado inflamatório.

PATOGÉNESE	MORFOLOGIA	REFERÊNCIAS
Défice de apo-B. Incapacidade no transporte de TG ressíntetizados e na formação de quilom. e LDL.	Arquitectura vilositária normal. Vacuolização dos enterócitos. Acumulação de gg em cisternas alargadas de RE. Ausência de LDL no Golgi, EI e linfócitos.	Kayden, 1972; Marshak e Lindner, 1976; Muller, 1982.
Deficiência de zinco.	Alterações inespecíficas da arquitectura vilositária. Células de Paneth anormais (corpos de inclusão na ME).	Bohane e colab., 1977; Hambidge e Walravens, 1982; Shiner, 1983.
Lesão vascular. Alteração da motilidade, estase, proliferação bacteriana. Insuficiência exócrina do pâncreas.	Arquitectura vilositária normal ou alterada. Deposição de amiloide nos vasos. Hemossiderose.	Green e colab., 1961; Marshak e Lindner, 1976.
Prostaglandinas (?). Calcitonina (?).	Normal ou atrofia das vilosidades.	Isaacs e colab., 1974.
Não referida.	Normal ou atrofia das vilosidades. Aumento do II (linfócitos).	Olsson e colab., 1982.
Baixa concentração luminal dos ácidos biliares. Deficiência de IgAS. Linfoestase. Expansão do volume intravascular (?).	Edema das vilosidades. Dilatação do EI.	Astaldi e Strosseli, 1960; Miura e colab., 1982; Pelletier e colab., 1982.
Défices nutricionais. Proliferação bacteriana. Infestação parasitária. Imaturidade celular (?). Protecção imunológica inadequada da mucosa.	Graus variáveis de atrofia vilositária. Redução das células de Paneth. Microvilosidades anormais. Aumento dos lisozomas. Acumulação de gg intracitoplasmáticas. Redução dos quilom. no EI e LP. MB espessada. Deposição subepitelial de colagéneo e material denso.	Freeman e colab., 1979; Shiner, 1983.
Semelhante à da DC (?).	Semelhante à da DC (2/3 dos casos).	Brow e colab., 1971; Fry e colab., 1973.

LDL = lipoproteínas de baixa densidade. EI = espaço intercelular. ME = microscopia electrónica. IgAS = imunoglobulina A secretora. LP = lâmina própria. MB = membrana basal. Quilom. = quilomicrons.

Quadro I. (Continuação)

DOENÇA	CLÍNICA	RADIOLOGIA
Distrofias Musculares	Diarreia. Má absorção. Dor abdominal.	Dilatação das ansas. Diminuição da motilidade. Atraso do trânsito intestinal.
Doença por Citomegalovírus	Diarreia. Má absorção.	Sem alterações significativas.
Doença de Fabry	Diarreia aquosa. Má absorção (rara). Dores abdominais recorrentes.	Padrão tipo sprue.
Doença Granulomatosa Crónica	Má absorção.	Sem alterações significativas.
Doenças Neoplásicas Extra-Gastro-Intestinais	Má absorção.	Sem alterações significativas.
Doenças da Pele («Enteropatia Dermatogénica»)	Má absorção. Gastroenteropatia exsudativa.	Sem alterações significativas.
Doença de Tangier	Má absorção (rara).	Sem alterações significativas.
Doenças Víricas (hepatite, parotidite, mononucleose)	Diarreia. Má absorção.	Sem alterações significativas.

LP = lâmina própria. gg = gotas de gordura. IgA = imunoglobulina A. IgD = imunoglobulina D.

PATOGÉNESE	MORFOLOGIA	REFERÊNCIAS
Defeito das membranas celulares. Disfunção do músculo liso.	Fragmentação, redução de tamanho e infiltração gorda das fibras musculares lisas.	Nowak e colab., 1982.
Não referida.	Graus variáveis de atrofia vilositária. Inclusões intranucleares e citoplasmáticas. Infiltração histiocitária difusa.	Henson, 1972.
Disfunção neuro-muscular. Estase intestinal. Crescimento bacteriano.	Deposição de material osmiofílico amorfo nas células ganglionares do plexo de Meissner, fibras musculares lisas, vasos capilares e linfáticos. Macrófagos da LP c/gg.	O'Brien e colab., 1982.
Defeito enzimático congénito das células fagocitárias.	Macrófagos pigmentados (PAS+) e vacuolizados na LP.	Ament e Ochs, 1973.
Não referida.	Anormalidades (raras) da arquitectura vilositária.	Creamer, 1964; Klipstein e Smarth, 1969.
Défices nutricionais. Alterações circulatórias. Proliferação bacteriana. Deficiência da função exócrina do pâncreas.	Alterações mínimas da arquitectura vilositária.	Jones, 1973; Marks e Shuster, 1971.
Metabolismo anormal dos quilomicrons. Acumulação anormal de esteres de colesterol.	Histiocitos (PAS+) com conteúdo lipídico.	Partin e Schubert, 1969.
Agressão vírica.	Atrofia das vilosidades (hepatite). Células multinucleadas de Warthin-Finkeldey (parotidite). Células linfóides atípicas. Infiltração histiocitária difusa. Aumento dos plasmócitos IgA e IgD (hepatite).	Sheehy e colab., 1964; Søltoft e Søeberg, 1972; Watson e Parkin, 1970.

Quadro I. (Continuação)

DOENÇA	CLÍNICA	RADIOLOGIA
Fibrose Cística	Manifestações digestivas (85 a 90% dos casos). Má absorção.	Sem alterações significativas.
Hemocromatose	Não referida.	Sem alterações significativas.
Hiperparatiroidismo	Diarreia. Má absorção. Dores abdominais.	Sem alterações significativas.
Hipertiroidismo	Diarreia. Má absorção (60% dos casos). Intolerância à lactase.	Aceleração do trânsito intestinal.
Hipoparatiroidismo	Diarreia. Má absorção.	Sem alterações significativas.
Hipotiroidismo	Má absorção.	Hipomotilidade. Atonia.
Histoplasmose	Sintomatologia digestiva (20% dos casos). Diarreia. Má absorção. Gastroenteropatia exsudativa.	Lesões granulomatosas, pseudopolipoides, estenosantes.
Linfangiectasia	Má absorção. Gastroenteropatia exsudativa.	Linfangiograma - - linfáticos hipoplásticos. Espessamento difuso das pregas. Hipersecreção.

LP = lâmina própria. Fe = ferro. PGs = prostaglandinas. CCK = colecistoquinina.

PATOGÉNESE	MORFOLOGIA	REFERÊNCIAS
Muco abundante e aderente à superfície. Redução de enzimas citoplasmáticas. Insuficiência exócrina do pâncreas.	Arquitectura vilositária normal. Aumento da celularidade e edema da LP. Dilatação das glândulas de Brunner.	Marshak e Lindner, 1976; Park e Grand, 1981.
Não referida.	Deposição de Fe nos enterócitos. Macrófagos pigmentados dispersos pela LP e em redor dos vasos.	Astaldi e colab., 1966.
Hipercalcemia. Pancreatopatia.	Não referida.	Eversmann e colab., 1967.
Hiperactividade do músculo liso. Hipersensibilidade intestinal à serotonina e PGs.	Normal ou hiperplasia das vilosidades.	Thomas e colab., 1973.
Hipocalcemia. Alteração na libertação de CCK. Diminuição luminal de sais biliares e enzimas pancreáticas.	Normal.	Heubi e colab., 1983.
Não referida.	Normal ou atrofia parcial das vilosidades. Aumento do II.	Duret e Bastenie, 1971.
Alterações dos linfáticos (?)	Vilosidades alargadas e atrofiadas. Macrófagos infiltrando a LP c/ partículas fúngicas encapsuladas.	Bank e colab., 1965.
Alterações dos linfáticos.	Distorção das vilosidades. Linfáticos dilatados (mucosa e submucosa). EI dilatados. Lipófagos. Aumento de II da LP. Gotas lipídicas nos enterócitos, EI e LP. Quilom. (jejum) no lume dos linfáticos e espaços extracelulares. Microvilosidades normais ou alteradas. Vacuolização.	Bujanover e colab., 1981; Olmsted e Madwell 1976 (b).

II = infiltrado inflamatório. EI = espaço intercelular Quilom = quilomicons.

Quadro I. (Continuação)

DOENÇA	CLÍNICA	RADIOLOGIA
Macroglobulinemia de Waldenstrom	Diarreia. Má absorção. Gastroenteropatia exsudativa.	Floculação do bário. Dilatação das ansas. Espessamento das pregas. Nodularidade.
Mastocitose Sistémica	Manifestações digestivas (50% dos casos). Diarreia. Má absorção. Dor abdominal.	Padrão mucoso nodular. Edema. Espessamento das pregas (lesões tipo urticária).
Síndrome de Behçet	Diarreia. Má absorção. Dores abdominais. Hemorragias digestivas.	Dilatação. Segmentação. Espessamento das pregas.
Síndromes de Imunodeficiência	Diarreia. Má absorção. Má nutrição. Infecções recorrentes.	Padrão variável: segmentação e floculação do bário; lesões polipoides; tipo sprue.
Síndrome de Sézary	Diarreia.	Sem alterações significativas.
Tuberculose	Diarreia. Má absorção. Gastroenteropatia exsudativa. Dor abdominal.	Tipos: hiperplástico (+frequente); ulcerativo; ulcero-hiperplástico; neoplásico.

LP = lâmina própria. EI = espaço intercelular. ME = microscopia electrónica.

PATOGÉNESE	MORFOLOGIA	REFERÊNCIAS
Bloqueio na absorção. Obstrução linfática.	Arquitectura vilositária alterada. Deposição extracelular de material amorfo granular, eosinófilo, na LP (macroglobulinas). Alargamento dos EI. Aumento do infiltrado plasmocitoide. Histiócitos vacuolizados.	Brandt e colab., 1981; Marshak e Lindner, 1976.
Alto teor tecidular em histamina (hipersecreção gástrica, insuficiência pancreática, lesão da mucosa intestinal).	Normal ou atrofia das vilosidades. Infiltração de mastócitos na LP, muscularis mucosae e submucosa.	Ammann e colab., 1976; Marshak e Lindner, 1976.
Vasculite. Alterações dos linfáticos. Pancreatopatia.	Lesões vasculares de tipo leucocitoclástico. Linfangiectasias.	Asakura e colab., 1973; Rogé e Durand, 1982.
Giardíase. Proliferação bacteriana. Falência da barreira imunitária.	Padrão tipo sprue. Diminuição ou ausência de plasmócitos na LP. Giardia.	Ament e Rubin, 1972; Marshak e Lindner, 1976; Webster, 1976.
Infiltração da parede intestinal.	Linfócitos atípicos (ME).	Cohen e colab., 1977.
Deficiência proteica. Proliferação bacteriana. Infestação parasitária.	Normal ou atrofia das vilosidades.	Fung e colab., 1970; Schulze e colab., 1977.

I.2.1 artrite reumatóide

INTRODUÇÃO

A ARTRITE REUMATÓIDE (AR) É A CONECTIVITE MAIS FREQUENTE, REVESTINDO-SE DE ENORME IMPORTÂNCIA SOCIO-ECONÓMICA (Hughes, 1979). Contrariamente às outras doenças do colagéneo, tem uma localização predominantemente musculoesquelética. De início insidioso (poliartropatia simétrica), atinge particularmente o sexo feminino e qualquer grupo etário, manifestando-se, no entanto, mais frequentemente por volta da 4.ª década (Hughes, 1979).

A etiologia e patogénese da AR não são conhecidas. Factores imunológicos (Paget e Gibofsky, 1979), genéticos (Paget e Gibofsky, 1979; Stastny, 1978) e infecciosos (Alspaugh e Henle, 1979) são referidos como implicados na etiopatogénese da doença.

A AR, apesar de ser uma doença predominantemente articular, pode acompanhar-se de manifestações sistémicas (Gordon e colab., 1973; Hart, 1969, 1970; Hoare e Hawkins, 1976; Hollingsworth e Saykaly, 1977; Hurd, 1979). As manifestações extra-articulares correlacionam-se geralmente com títulos altos de factor reumatóide (FR)

e agravam o prognóstico da doença (Gordon e colab., 1973; Hurd, 1979). □

CLÍNICA

O envolvimento do intestino delgado na AR tem recebido pouca atenção por parte dos diferentes autores, sendo praticamente ignorado em importantes revisões sobre as manifestações extra-articulares da doença (Gordon e colab., 1973; Hart, 1970; Hollingsworth e Saykaly, 1977).

Má absorção intestinal foi observada em alguns doentes com AR. Um teste anormal da D-xilose é a alteração mais frequentemente referida (Dyer e colab., 1971; Gamble e colab., 1969; Joske e Curnow, 1962; Petterson e colab., 1970). Petterson e colab. (1970) estudaram 22 doentes verificando má absorção, de uma ou mais substâncias, em 16 dos 22 casos. Na série de Dyer e colab. (1971), 40 % dos doentes apresentavam esteatorreia e 23% má absorção da D-xilose. Neste trabalho é sugerido que a má absorção possa contribuir para as alterações metabólicas e nutricionais observadas, frequentemente, nas fases de actividade da doença, embora a incidência da má nutrição, avaliada por parâmetros hematológicos e bioquímicos, excedesse a da má absorção. Para outros autores (Cockel e colab., 1971) é pouco provável que a má absorção seja a causa das alterações bioquímicas observadas em doentes com AR. Convém, no entanto, salientar que a interpretação das variações de alguns componentes séricos como a albumina, o cálcio e o ferro, é difícil, uma vez que são múltiplas as possíveis causas de tais variações, desde a própria doença em si, até à terapêutica utilizada (Cockel e colab., 1971; Kendall, 1977).

Má absorção intestinal foi também descrita em doentes nos quais se verificou associação de AR e amiloidose (Babb e colab., 1967; Cohen e Loery, 1963; Lake e Andrews, 1968; Petterson e Wegelius, 1972).

Hipoalbuminemia é uma alteração referida por alguns autores em doentes portadores de AR. Segundo Wilkinson e colab. (1965) esta alteração bioquímica seria resultante de hipercatabolismo, englobado num estado hipermetabólico generalizado, relacionado com a actividade da doença e independente da corticoterapia. Para Plantin e Strandberg (1974) a hipoalbuminemia seria resultante de um quadro de gastroenteropatia exsudativa. As perdas proteicas, pequenas mas significativas, poderiam resultar de lesão vascular, por amiloide, em doentes com AR de longa duração. Tomé Ribeiro (1971 a, b)

verificou diferentes causas de hipoalbuminemia: diminuição de síntese, hipercatobolismo e gastroenteropatia exsudativa.

A vasculite constitui uma das complicações da AR, manifestando-se geralmente em doentes com artrite grave, com altos títulos de factor reumatóide, e com nódulos subcutâneos (Mongan e colab., 1969; Schmid e colab., 1961), e, em casos raros, pode assumir características idênticas às descritas noutras colagenoses (Matolo e Albo, 1971). Manifesta-se mais frequentemente como uma vasculite leucocitoclástica típica das pequenas vénulas, predominante a nível da pele — infartos periungueais (Hughes, 1979).

Embora as formas com sintomatologia clínica evidente sejam raras, a vasculite reumatóide pode afectar quase todos os órgãos, incluindo o tracto gastro-intestinal (Scoot e colab., 1981). O envolvimento do intestino delgado pela vasculite reumatóide pode originar complicações graves e potencialmente fatais, incluindo hemorragia gastro-intestinal consecutiva a úlceras isquémicas múltiplas (Lindsay e colab., 1973), hemorragia intraperitoneal (Adler e colab., 1962), infarto e perfuração intestinal (Bienenstock e colab., 1967). Nalguns casos foram descritos quadros de abdómen agudo consecutivos a pancreatite (Lindsay e colab., 1973), peri-esplenite e infarto esplénico (Sinclair e Cruikshank, 1956). □

PATOLOGIA

Exceptuando alguns casos isolados (Prier e colab., 1980), não foi referida até hoje nenhuma alteração morfológica significativa do intestino delgado em doentes com AR, contrariamente ao verificado noutras colagenoses (Rosson e Yesner, 1965; Siurala e colab., 1965; Weisman e colab., 1981).

Siurala e colab. (1965) realizaram biópsia jejunal em 18 de 20 doentes com AR, tendo verificado normalidade estrutural em 14 e aumento do infiltrado inflamatório em 4 casos.

Em 5 de 6 doentes com AR, Binder e colab. (1966) referem normalidade histológica e histoquímica.

No estudo de Petterson e colab. (1970) 9 de 22 doentes realizaram biópsia jejunal. Foram encontradas alterações histológicas mínimas e, em 4 casos, infiltração perivascular por amiloide. Em 6 de 10 doentes com curvas achatadas de tolerância à glicose, havia também diminuição da enzima lactase.

Em 13 de 28 doentes, Dyer e colab. (1971) não encontraram alterações histológicas, excepto em 3 casos que evidenciavam aumento do

infiltrado inflamatório. O estudo ultrastrutural da mucosa jejunal em 4 doentes não mostrou alterações.

Todos os casos descritos na literatura de associação de AR, amiloidose e má absorção, apresentavam padrão vilositário normal (Babb e colab., 1967; Cohen e Loery, 1963; Lake e Andrews, 1968; Petterson e Wegelius, 1972).

Prier e colab. (1980) descreveram 2 casos de poliartrites crónicas seronegativas associadas a uma atrofia total das vilosidades. Nestes 2 casos, a enteropatia caracterizou-se pela sua latência clínica e ausência de esteatorreia. □

PATOGÉNESE

A patogénese das manifestações extra-articulares da AR é mal conhecida, muito particularmente em relação ao intestino delgado.

Em cerca de 2/3 de 186 doentes com AR, particularmente nas formas mais activas, foi referida elevada presença nas fezes de flora intestinal anaeróbia constituída por estirpes atípicas de Clostridium perfrigens do tipo A, e em 78% destes doentes, verificou-se a presença de anticorpos contra a α-toxina do Clostridium perfrigens (Olhagen e Mansson, 1968). Com base nestes achados e nos trabalhos de outros autores, Olhagen (1970) sugeriu que os «síndromes reumáticos» poderiam ter uma etiologia infecciosa com ponto de partida intestinal. No entanto, as alterações provocadas pelo Clostridium perfrigens a nível da mucosa intestinal (McDonel e colab., 1978) não foram descritas em doentes com AR. Segundo Bennett (1978), os proteoglicanos com ponto de partida no lume intestinal podem desempenhar papel patogénico de relevo.

Défices vitamínicos, particularmente da vitamina B_{12} e ácido fólico e má nutrição, descritos em doentes com AR (Gough e colab., 1964), poderão eventualmente estar incriminados na patogénese da má absorção. Partridge e Duthie (1963) chamaram a atenção para a incidência elevada de anemia perniciosa em doentes com AR. Estudos posteriores vieram, contudo, demonstrar que a incidência de anemia perniciosa na AR não é superior à da população em geral (Carter e colab., 1968; Pitcher e colab., 1970). Foroozan e Trier (1967) descreveram alterações morfológicas em material de biópsia jejunal, em 8 doentes com anemia perniciosa. Verificaram vilosidades mais curtas, megaloblastose e megalocitose das células epiteliais, diminuição do número de mitoses nas criptas e aumento do infiltrado celular da lâmina própria. Após a administração de vitamina B_{12} todas estas alterações desapareceram. Clinicamente a anemia perniciosa não se

acompanhou de sintomas digestivos significativos. Lindenbaum e colab. (1974) verificaram, para além das alterações morfológicas já descritas, má absorção intestinal da D-xilose, das gorduras e da vitamina B_{12}, assim como diminuição da actividade enzimática intestinal. Estes parâmetros voltaram ao normal após administração de vitamina B_{12}, excepto em 2 casos, nos quais a normalização da absorção da vitamina B_{12} só se verificou após terapêutica com tetraciclina. Pelo contrário, no trabalho de Arvanitakis e colab. (1977) foi verificada normalidade dos enzimas da bordadura em escova, assim como da absorção intestinal (xilose e vitamina B_{12}). No entanto, e pela primeira vez, verificaram diminuição da absorção e aumento da secreção de água e electrólitos. Na opinião destes autores, tal perturbação resultaria de proliferação bacteriana anormal com a consequente desconjugação dos sais biliares e aumento do teor em ácidos gordos hidroxilados. As alterações morfológicas a nível da mucosa rectal em doentes com anemia perniciosa, são idênticas às descritas no intestino delgado (Helmann, 1978).

Também, em relação com o défice em ácido fólico, foram descritas alterações morfológicas idênticas (Hermos e colab., 1972).

A má nutrição proteico-calórica pode causar alterações funcionais e morfológicas do intestino delgado (Freeman e colab., 1979; Herskovic, 1969). No entanto, esta má nutrição não é habitual nos doentes com AR.

O envolvimento pancreático parece ser um achado excepcional em doentes com AR (Petterson e colab., 1970), embora se admita que a insuficiência exócrina subclínica possa ser relativamente frequente (Ludwig e colab., 1977). Anticorpos contra as células dos ductos (Ludwig e colab., 1977), corticoterapia (Schrier e Bulger, 1965) e vasculite (Hoare e Hawkins, 1976) têm sido apontadas como causas de disfunção pancreática.

A possível acção patogénica das drogas utilizadas no tratamento da AR é de difícil avaliação, tendo em vista, nomeadamente, a grande variabilidade dos esquemas terapêuticos utilizados e a escassez de estudos relativos aos efeitos laterais sobre o intestino delgado. Em relação aos corticosteróides, estão descritas perturbações na absorção e transporte de água e electrólitos (Sandle e colab., 1981) e alterações estruturais e enzimáticas da mucosa intestinal, variáveis consoante a via e o tempo de duração da administração (Ananna e colab., 1979). Enquanto, relativamente à mucosa gástrica, parece haver uma diminuição na capacidade de renovação celular e no índice mitótico (Max e Menguy, 1970), o mesmo não parece verificar-se no intestino.

O ácido acetilsalicílico pode também causar lesões no intestino, traduzidas por erosão focal do topo das vilosidades e extrusão dos enterócitos (Ivey e colab., 1979), assim como alteração da permeabilidade intestinal (Kingham e colab., 1976). A aspirina e a indometacina podem alterar o teste da D-xilose, embora por mecanismos diversos: a aspirina interferindo na função renal e a indometacina na absorção intestinal (Kendall e colab., 1971).

A AR é provavelmente a causa mais frequente de amiloidose sistémica reactiva (Glenner, 1980; Husby, 1975). A amiloidose constitui uma causa importante de morbilidade e mortalidade na AR juvenil (Smith e colab., 1968). O envolvimento do intestino delgado pela substância amiloide, embora descrito, não foi ainda devidamente avaliado.

Diarreia (Sinclair e Cruickshank, 1956) e má absorção (Babb e colab., 1967; Cohen e LeRoy, 1963; Lake e Andrews, 1968; Petterson e Wegelius, 1972) foram descritas em doentes com AR e amiloidose. Com excepção do trabalho de Petterson e Wegelius (1972), a má absorção parece ser uma complicação rara desta associação. Estes autores verificaram elevada incidência de má absorção, particularmente da lactose.

A deposição da substância amiloide verifica-se especialmente na parede dos vasos da submucosa, embora também possa ser observada na lâmina própria e muscularis mucosae. Em todos os doentes estudados, a arquitectura vilositária foi normal. Distúrbios circulatórios e motores poderão estar incriminados na patogénese da má absorção nestes doentes (Petterson e Wegelius, 1972).

O diagnóstico definitivo de amiloide justifica a colheita de material por biópsia e a utilização de colorações especiais. Os métodos não invasivos, embora promissores (DeBeer e colab., 1982), não foram ainda completamente avaliados. Uma vez que a infiltração perivascular torna os vasos sanguíneos mais rígidos, as biópsias hepática e renal comportam riscos de hemorragia (Hollingsworth e Saykaly, 1977). Daí recorrer-se frequentemente à biópsia rectal cuja positividade ronda os 75-85% (Blum e Sohar, 1962). Também a biópsia jejunal é muito útil na pesquisa de substância amiloide (Green e colab., 1961; Petterson e Wegelius, 1972).

A biópsia jejunal pode ser feita através de cápsula de biópsia (Glenner, 1980; Green e colab., 1961; Petterson e Wegelius, 1972) ou por enteroscopia (Vitaux e colab., 1981).

Imunocomplexos circulantes (ICs) têm sido implicados na patogénese da vasculite reumatóide (Mongan e colab., 1969; Scott e colab., 1981) sendo discutível o possível efeito da corticoterapia (Parker e Thomas, 1959).

A biópsia rectal foi proposta como um meio de diagnóstico, fácil e sem riscos, para demonstrar a presença de vasculite em doentes clinicamente suspeitos (Schneider e Dobbins, 1968). No entanto, a vasculite reumatóide não tem sido considerada uma causa patogénica de má absorção intestinal nos doentes com AR.

Por último, e salvo raras excepções (Prier e colab., 1980), não estão descritas alterações da arquitectura vilositária que eventualmente pudessem explicar os síndromes de má absorção descritos em alguns doentes com AR. As únicas alterações da mucosa jejunal descritas dizem respeito à presença de amiloide, diminuição da enzima lactase e aumento do infiltrado inflamatório da lâmina própria.

No trabalho de Prier e colab. (1980) é sugerida uma relação entre a enteropatia e as manifestações articulares, idêntica à verificada noutras situações como colite ulcerosa, doença de Crohn e doença de Whipple.

Da revisão da literatura pode concluir-se que são escassos os estudos sobre as alterações funcionais e morfológicas do intestino delgado em doentes com AR, e que o mecanismo patogénico da má absorção é desconhecido. □

TRATAMENTO

Não existe nenhum tratamento específico para as alterações resultantes do envolvimento do intestino delgado na AR.

Shatin (1964 a) refere melhoria da sintomatologia articular em doentes sujeitos a dieta sem gluten e rica em proteínas e suplementos vitamínicos. No entanto, Binder e colab. (1966) não verificaram qualquer resposta à dieta sem gluten em 6 doentes com AR. Como referimos anteriormente, Prier e colab. (1980) descrevem 2 casos de poliartrite crónica seronegativa associada a enteropatia, com resposta à dieta sem gluten.

Num doente com AR associada a amiloidose e má absorção no qual os tratamentos «convencionais» tinham falhado, Lake e Andrews (1968) ensaiaram, com sucesso, D-penicilinamina (1,8 g/dia) e piridoxina (50 mg/dia), obtendo uma melhoria notável do síndrome de má absorção.

Nas situações de vasculite reumatóide, tem sido advogado o uso de agentes imunossupressores e plasmaferese (Abel e colab., 1980; Scoot e colab., 1981). Nas formas de vasculite com complicações intestinais graves, deve tentar-se a intervenção cirúrgica (Lindsay e colab., 1973), sendo proposto por alguns autores o tratamento anticoagulante precoce antecedendo a cirurgia (Adler e colab., 1962). ■

I.2.2 lupus eritematoso disseminado

INTRODUÇÃO

O LUPUS ERITEMATOSO DISSEMINADO (LED) É UMA DOENÇA MULTISSISTÉMIca na qual anomalias imunológicas se associam a processos inflamatórios e destrutivos. Atinge particularmente os jovens, entre os 15 e os 35 anos, e o sexo feminino (Dubois e Tuffanelli, 1964; Estes e Christian, 1971; Harvey e colab., 1954; Hughes, 1979). Cerca de 12% dos casos podem ter início em idades mais avançadas (Baker e colab., 1979). A sua etiologia é desconhecida, se exceptuarmos o síndrome tipo-lupus induzido por drogas (Christian, 1982; Morley e Hughes, 1982).

Tendo em vista a notável diversidade em termos clínicos, fisiopatológicos e prognóstico, há quem considere o LED não uma doença mas um síndrome (Christian, 1982). A doença pode manifestar-se de uma forma crónica, com exacerbações e remissões espontâneas ou de uma forma aguda, com prognóstico, por vezes, reservado.

No LED são atingidas principalmente as estruturas vasculares, nomeadamente as pequenas arteríolas e as vénulas pós-capilares, assim como as superfícies serosas (Weisman e Zvaifler, 1980).

Nefrite lúpica e envolvimento do sistema nervoso constituem as principais causas de morbilidade e mortalidade (Dubois e colab., 1974; Estes e Christian, 1971; Harvey e colab., 1954), embora doença renal grave ocorra numa pequena percentagem de doentes (Morley e Hughes, 1982).

A etiopatogenia da doença é complexa, particularmente no tocante às lesões extraglomerulares, podendo envolver factores genéticos, imunológicos, hormonais e ambienciais, estes possivelmente víricos (Reynolds e Panem, 1981). Uma evidência indirecta da etiologia infecciosa resulta do achado de anticorpos linfocitotóxicos (frequentemente associados com infecções víricas) não somente em 80% dos doentes com LED, mas também em 50% dos seus contactos familiares (Morley e Hughes, 1982).

Não existem ainda critérios de diagnóstico perfeitamente estabelecidos (Cohen e colab., 1971), uma vez que se desconhece a etiologia desta doença (Canoso e Cohen, 1979). □

CLÍNICA

Os doentes com LED apresentam frequentemente sintomas gastro-intestinais, os quais podem ocorrer, segundo diferentes autores, em cerca de 10 a 60% dos casos (Brown e colab., 1956; Dubois e Tuffanelli, 1964; Harvey e colab., 1954; O'Neill, 1961; Siurala e colab., 1965).

A frequência com que os sintomas gastro-intestinais constituem a forma de apresentação da doença, varia entre 0.4 a 2% (Dubois e Tuffanelli, 1964). Qualquer zona do tubo digestivo pode ser atingida pela doença. Os sintomas digestivos podem ser leves, crónicos ou recorrentes, ou serem tão graves que simulem uma emergência médica (Couris e colab., 1964; Musher, 1972; Pollak e colab., 1958). Os sintomas mais frequentes são dor abdominal, anorexia, emagrecimento, náuseas, vómitos, distenção abdominal e diarreia a qual se pode manifestar em cerca de 20% dos casos (Brown e colab., 1956;

Dubois e Tuffanelli, 1964; Dubois e colab., 1974; Harvey e colab., 1954; O'Neill, 1961).

A dor abdominal é um sintoma muito frequente no LED (O'Neill, 1961), sendo o diagnóstico diferencial complexo, devido não só à variabilidade de apresentação, como à acção da corticoterapia (Case Records of the Massachusetts General Hospital — case 47, 1976; O'Neill, 1961). Por vezes, pode constituir um sintoma «major» (Pollak e colab., 1958), ou preceder as manifestações clássicas da doença (Pachas e colab., 1971). Pode ser localizada ou difusa, atingindo em alguns casos grande intensidade, simulando abdómen cirúrgico (Harvey e colab., 1954; Pollak e colab., 1958). Nalguns doentes a dor pode ser causada por peritonite lúpica, com peri-hepatite e peri-esplenite (Soffer e Bader, 1952), ou por pancreatite, associando-se à dor, neste caso, febre, náuseas, vómitos e diarreia (Harvey e colab., 1954) sintomatologia que, por vezes, se repete por crises (Bruce e Sircus, 1959). A dor pode resultar também de peritonite bacteriana, primitiva ou secundária a perfuração intestinal (Lipsky e colab., 1975), estando indicado realizar uma parencentese para estabelecer o diagnóstico diferencial entre peritonite médica e cirúrgica (Musher, 1972).

Segundo Bruce e Sircus (1959), o LED com envolvimento intestinal pode ser suspeitado se, num indivíduo jovem, principalmente do sexo feminino, se instalar um quadro de ataques recorrentes de obstrução intestinal aguda transitória, com íleo segmentar radiológico, diarreia, febre e leucocitose. Segundo estes autores o íleo resulta provavelmente de uma reacção inflamatória aguda da parede intestinal, com efeito directo nos plexus nervosos intramurais. A obstrução poderá resultar de obliteração do lume por edema maciço da parede.

Má absorção intestinal foi descrita em doentes com LED (Bazinet e Marin, 1971; Kurlander e Kirsner, 1964; Pachas e colab., 1971; Siurala e colab., 1965; Weiser e colab., 1981). Esta complicação não parece guardar relação com a gravidade da doença, podendo ser mascarada pela administração prévia de corticosteroides (Siurala e colab., 1965).

A má absorção, se bem que não completamente estudada em todos os trabalhos publicados (Bazinet e Marin, 1971; Kurlander e Kirsner, 1964; Pachas e colab., 1971; Siurala e colab., 1965; Takagi e colab., 1983; Trentham e Masi, 1976; Tsukahara e colab., 1980; Waldman e colab., 1969; Weiser e colab., 1981; Weisman e colab., 1981), parece ser generalizada, uma vez que as três provas que têm sido utilizadas — D-xilose, Schilling e Van Kamer — apresentam valores anormais.

Hipoalbuminemia, com inversão na relação albumina/globulina, é uma alteração bioquímica observada com relativa frequência em

doentes com LED (Bazinet e Marin, 1971; Kurlander e Kirsner, 1964; Pachas e colab., 1971; Takagi e colab., 1983; Tretham e Masi, 1976; Tsukahara e colab., 1980). A baixa de albumina sérica e o aumento de globulina gama, são alterações que parecem depender fundamentalmente, da actividade da doença (Soffer e Bader, 1952). O aumento da permeabilidade vascular observado em doentes com LED (Marks e colab., 1972; Norton e colab., 1968) poderá explicar a hipoalbuminemia. Esta «permeabilidade capilar» anormal é responsável, segundo Marks e colab. (1972), pelo «edema periódico espontâneo».

Alguns autores têm chamado a atenção para o papel da gastroenteropatia exsudativa na patogénese da hipoalbuminemia (Weiser e colab., 1981). No entanto, em raras ocasiões (Pachas e colab., 1971; Waldman e colab., 1969) se quantificou a perda de proteínas por técnicas radioisotópicas apropriadas.

A vasculite lúpica pode complicar-se de atonia gástrica, ulcerações gastro-intestinais e hemorragia digestiva (Bruce e Sircus, 1959; Dubois e Tuffanalli, 1964; Harvey e colab., 1954), infarto (Case Records of the Massachusetts General Hospital — case 25, 1978; Couris e colab., 1964; Matolo e Albo, 1971) e perfuração intestinal (Estes e Christian, 1971; Matolo e Albo, 1971; Pollak e colab., 1958; Zizik e colab., 1975). Outras complicações incluem serosite aguda focal (Bitran e colab., 1976; Lipsky e colab., 1975), ascite (Schocket e colab., 1978), pancreatite (Pollak e colab., 1958), íleo (Brown e colab., 1956; Dubois e colab., 1974), invaginação intestinal (Hermann, 1967) e peritonite (Mortensen e Gormsen, 1952).

A vasculite lúpica, originando isquemia e disfunção da motilidade intestinal pode ser responsável pelo desencadear de um quadro de pseudo-obstrução intestinal, o qual foi descrito em doentes com LED (Brown e colab., 1956; Faulk e colab., 1978; Harvey e colab., 1954). Nestes casos, o estudo de material de autópsia evidenciou hemorragias focais da submucosa e arterite dos vasos intestinais.

Pneumatose cistóide intestinal foi também descrita em doentes com LED (Freiman e colab., 1975). Por último, as manifestações intestinais podem também ser resultantes da associação entre LED e doença inflamatória não específica do intestino (Kurlander e Kirsner, 1964). □

PATOLOGIA

Alterações do padrão vilositário do intestino delgado foram observadas em alguns doentes (Bazinet e Marin, 1971; Siurala e colab.,

1965; Takagi e colab., 1983; Weiser e colab., 1981; Weisman e colab., 1981).

Siurala e colab. (1965) verificaram em dois doentes com LED, atrofia das vilosidades (parcial num caso e total noutro) e infiltrado inflamatório predominantemente de linfócitos e plasmócitos. Infiltrado rico em eosinófilos foi também observado, o qual parece ser particularmente influenciado pela corticoterapia.

Bazinet e Marin (1971) encontraram no doente por eles descrito com má absorção intestinal, vilosidades curtas e alargadas e, na lâmina própria, edema e infiltrado predominantemente inflamatório. Os vasos do córion não evidenciavam lesões de vasculite.

Weisman e colab. (1981) descreveram, num doente do sexo masculino, com 33 anos de idade, com diarreia grave associada a um síndrome de má absorção intestinal, encurtamento e alargamento das vilosidades, com diminuição da relação citoplasma-núcleo, diminuição do número de células mucosas e aumento do infiltrado inflamatório da submucosa. Encontraram também, por técnica de imunofluorescência, depósitos granulares de C_3 e IgG a nível da parede das pequenas arteríolas, no tecido submucoso e, com menor expressão, nos capilares justa-epiteliais.

Weiser e colab. (1981) descreveram, pela primeira vez no LED, numa doente de 22 anos de idade, com hipoalbuminemia marcada, venulite intestinal ao nível da submucosa e muscularis externa. A observação pela microscopia óptica (MO), evidenciou infiltrado celular, principalmente constituído por macrófagos e polimorfonucleares junto das vénulas da submucosa e muscularis externa, e, nas vilosidades intestinais, espessamento das membranas basais epitelial (MBE) e vascular (MBV). Na microscopia electrónica (ME) foi evidente o envolvimento da parede das veias e vénulas da submucosa por células infiltrantes, assim como espessamento da LB epitelial (LBE), com aumento do colagéneo ao nível da LB e do córion epitelial. O estudo por imunofluorescência revelou a deposição de C_3, quer na parede das veias da submucosa e muscularis externa, quer na LBE, e aumento dos plasmócitos da lâmina própria contendo IgG e IgM.

Takagi e colab. (1983) verificaram vilosidades curtas, edema, infiltração leve de plasmócitos e linfócitos, com formação de folículos linfóides na lâmina própria e ausência de linfangiectasia ou vasculite. □

PATOGÉNESE

A patogénese das lesões extraglomerulares no LED é mal conhecida. O LED e a AR são as conectivites nas quais os fenómenos de vasculi-

te são mais frequentes (Christian e Sergent, 1976; Fauci e colab., 1978; Nydegger e Lambert, 1980). Cerca de 20% dos doentes com LED apresentam manifestações de vasculite dérmica (Estes e Christian, 1971) e manifestações sistémicas idênticas às da panarterite nodosa, embora com menor frequência, podem também ocorrer (Estes e Christian, 1971).

A vasculite lúpica parece, assim, desempenhar um papel primordial nas lesões orgânicas e tecidulares observadas em diferentes territórios nos doentes com LED (Case Records of the Massachusetts General Hospital — case 25, 1978; Weisman e Zvaifler, 1980). As várias camadas da parede intestinal não são afectadas da mesma maneira pela redução do aporte sanguíneo (Weisman e Zvaifler, 1980). A mucosa é a mais sensível, podendo resultar ulcerações superficiais, não visíveis no estudo radiográfico com bário. Progressivamente menos atingidas serão as camadas muscular, submucosa e serosa. O compromisso da circulação conduzirá, na submucosa, a edema e hemorragia, resultando espessamento e um padrão radiológico do delgado de tipo nodular e na muscular, a uma resposta peristáltica alterada, com possibilidade de dilatação e íleo (Brentjens e colab., 1977).

O LED poderá ser considerado como equivalente, no homem, à doença do soro crónica da cobaia (Brentjens e colab., 1977). Na doença do soro crónica induzida experimentalmente na cobaia, ICs depositam-se regularmente nos vasos sanguíneos da parede intestinal e noutros locais extraglomerulares, com excepção da pele (Brentjens e colab., 1977). Tal deposição de ICs no intestino delgado é acompanhada de edema da mucosa e submucosa, infiltrado inflamatório, desgranulação de polimorfonucleares neutrófilos e de mastócitos e espasmo das células musculares lisas da mucosa. À deposição de tais ICs correspondem, na ME e nas mesmas áreas, «depósitos opacos aos electrões», sugerindo que tais depósitos contêm complexos antigénio-anticorpo (Accini e colab., 1978). Estes achados põem em evidência que, em cobaias com doença do soro crónica, ICs podem localizar-se na parede intestinal e causar lesões. A localização dos «depósitos opacos aos electrões» leva a admitir que os ICs atinjam o intestino atravessando a parede dos capilares. O LED é considerado por muitos autores, uma doença por ICs (Fries, 1977; Koffler, 1974). A deposição de ICs a nível intestinal em doentes com LED, foi já demonstrada por alguns autores (Brentjens e colab., 1977; Weiser e colab., 1981; Weisman e colab., 1981).

Má absorção intestinal e gastroenteropatia exsudativa são manifestações que, como afirmámos anteriormente, podem surgir no decurso da doença. Poder-se-á admitir que a deposição de ICs na mucosa in-

testinal desempenhe um papel importante na patogénese destas alterações, assim como nas restantes complicações gastro-intestinais (Case Records of the Massachusetts General Hospital — case 25, 1978). Weiser e colab. (1981) descreveram, pela primeira vez, fenómenos de venulite intestinal, à qual se associava espessamento da MB das células epiteliais e também dos vasos do córion. Tais alterações podem conduzir a um aumento da permeabilidade capilar (Marks e colab., 1972; Norton e colab., 1968) e do epitélio intestinal, como consequência da lesão da MB (Fillit e colab., 1978). Nos doentes com LED, a demonstração da diminuição da capacidade de solubilização dos ICs, relacionada com a baixa actividade do complemento (Agnello, 1978), pode ser um factor importante de manutenção dos ICs a nível tecidular (Aguado e colab., 1981).

Poder-se-ão ainda admitir outros mecanismos patogénicos de má absorção. A amiloidose secundária, contrariamente ao verificado por alguns autores na AR (Petterson e Wegelius, 1972), raramente ocorre no LED (Huston, 1981; Webb e colab., 1979). Em nenhum dos casos publicados de má absorção em doentes com LED, foi pesquisada a presença de amiloide na mucosa rectal. Estase do conteúdo intestinal, resultante da motilidade anormal (Harvey e colab., 1954), com o consequente crescimento de uma flora bacteriana anormal (Isaacs e Kim, 1979), pode ser um factor a ter em conta. Insuficiência pancreática foi também descrita em doentes com LED (Dubois e Tuffanelli, 1964; Siurala e colab., 1965). □

TRATAMENTO

Siurala e colab. (1965) verificaram, em doentes com má absorção marcada, uma melhoria das manifestações digestivas com dieta sem gluten, mantendo-se inalteradas as outras manifestações sistémicas da doença. No entanto, Weisman e colab. (1981) verificaram uma total ineficácia, com o uso de dietas sem gluten e sem lactose. A maior parte dos autores refere, contudo, uma resposta positiva à administração dos corticosteroides (Bazinet e Marin, 1971; Pachas e colab., 1971; Takagi e colab., 1983; Trentham e Masi, 1976; Weiser e colab., 1981; Weisman e colab., 1981). Situações mais graves, originando um quadro de abdómen cirúrgico, impoêm uma observação cuidadosa no sentido de se verificar da necessidade de recorrer ou não à cirurgia (Couris e colab., 1964; Matolo e Albo, 1971).

Pode concluir-se, dizendo que não há actualmente um tratamento específico para as manifestações digestivas no LED, mas sim a necessidade de um correcto tratamento da doença, conforme a sua evolução e gravidade. ■

I.2.3 esclerose sistémica

INTRODUÇÃO

A ESCLERODERMIA, MAIS CORRECTAMENTE DESIGNADA DESDE GOETZ (1945) por esclerose sistémica progressiva (ESP) ou simplesmente por esclerose sistémica (ES), é uma doença multissistémica crónica, de gravidade e evolução variáveis e de etiologia desconhecida. Alterações vasculares, afectando particularmente a microvascularização, com a consequente diminuição do fluxo sanguíneo nutricional, constituem a característica dominante da doença (Campbell e LeRoy, 1975; Maricq e LeRoy, 1979; Norton e Nardo, 1970; WinKelmann, 1976).

Atinge particularmente o sexo feminino e os grupos etários entre os 30 e os 60 anos, iniciando-se nas mãos, acompanhando-se de fenómenos de Raynaud, de artralgia ou artrite e, por vezes, de poliartrite simétrica e envolvendo frequentemente órgãos internos.

É, provavelmente, a doença do colagéneo que mais frequentemente afecta o tubo digestivo. Segundo alguns autores (Mazzei e colab., 1972; Tuffanelli e Winkelmann, 1961), o envolvimento do tracto digestivo constitui uma manifestação sistémica importante, seguindo-se, em frequência, às manifestações cutâneas e articulares. Assim, admite-se que alterações do aparelho digestivo possam ocorrer em cerca de 75% dos casos de ES com envolvimento visceral, constituindo uma causa «major» de morbilidade (Bluestone e colab., 1969; Strosberg e colab., 1977). □

CLÍNICA

O intestino delgado é, a seguir ao esófago, o órgão mais vezes atingido (Abrams, e colab., 1954; Bluestone e colab., 1969; Clinical Conference, 1980; Cobden e colab., 1980; Goldgraber e Kirsner, 1957; Horswell e colab., 1961; Hoskins e colab., 1962; Leneman e colab., 1962; Malkinson e Rothman, 1956; McBrien e Lokhart-Mummery, 1962; Myers, 1979; Olmsted e Madeweel, 1976 a; Peachey e colab., 1969; Poirier e Rankin, 1972; Reinhardt e Barry, 1962; Rosenthal, 1957; Rosson e Yesner, 1965; Schuffler e Beegle, 1979; Sommerville e colab., 1959). A radiologia desempenhou um importante papel no diagnóstico do envolvimento do intestino delgado na ES (Hale e Schatzki, 1944). A expressão radiológica foi estabelecida (Heinz e colab., 1963; Olmsted e Madewell, 1976 a), e consiste em dilatação das ansas, hipomotilidade, amontoado de pregas (válvulas conniventes apertadamente justapostas), pregas não espessadas, ausência de hipersecreção intestinal e saculação tipo haustras cólicas. A maioria dos autores refere que as principais alterações, particularmente a dilatação intestinal, se observam a nível do duodeno (Hale e Schatzki, 1944; Malkinson e Rothman, 1956; Reinhardt e Barry, 1962). É importante chamar a atenção para a possibilidade de envolvimento intestinal, por vezes de prognóstico reservado, em doentes com escassas ou nulas manifestações cutâneas, o que pode dificultar o diagnóstico da doença (Crown, 1961; Rodnan e Fennell, 1962; Treacy e colab., 1962). O envolvimento do intestino delgado não guarda relação com a extensão e a gravidade da doença (Cobden e colab., 1980).

A sintomatologia clínica resultante do envolvimento do intestino delgado na ES traduz-se habitualmente por flatulência, distensão abdominal, náuseas, vómitos, obstipação e diarreia crónica ou intermitente (Peachey e colab., 1969). Existe a possibilidade de os sintomas iniciais da doença poderem ser resultantes do envolvimento do intestino delgado (Leneman e colab., 1962; Poirier e Rankin, 1972; Rodnan e Fennell, 1962; Treacy e colab., 1962). Se há envolvimen-

to cólico concomitante, a obstipação pode ser o sintoma dominante ou alternar com crises de diarreia (Peachey e colab., 1969). Nos doentes com diarreia, mas nem sempre associada a ela, pode manifestar-se um síndrome de má obsorção (Atlas, 1968; Horswell e colab., 1961; Leneman e colab., 1962; Sonneveldt e colab., 1962).

De todos os síndromes digestivos consecutivos ao comprometimento do delgado na ES, o mais complexo é, sem dúvida, o da má absorção, uma vez que pode resultar da existência de um ou de vários mecanismos, por vezes mal definidos e de difícil estudo.

A má absorção, manifestando-se particularmente por esteatorreia (Alpert e Warner, 1968; Atlas, 1968; Cliff e colab., 1966; Horswell e colab., 1961; Kahn e colab., 1966; Leneman e colab., 1962; McBrien e Lokhart-Mommery, 1962; Meihoff e colab., 1968; Rosenthal, 1957; Salem e colab., 1966; Scudamore e colab., 1968; Sonneveldt e colab., 1962), ocorre em 10 a 30% dos doentes com ES (Cobden e colab., 1980) e pode contribuir para a má nutrição encontrada em alguns casos (Horswell e colab., 1961; Hoskins e colab., 1962; Sonneveldt e colab., 1962), a qual foi apontada como causa primária de morte (Piper e Helwig, 1955; Poirier e Rankin, 1972).

A má absorção ocorre raramente como primeira manifestação da doença embora possa constituir um sintoma «major» (Abrams e colab., 1954; Horswell e colab., 1961; Leneman e colab., 1962; Piper e Helwig, 1955; Poirier e Rankin, 1972).

A ES é considerada uma das causas de pseudo-obstrução intestinal crónica secundária (Faulk e colab., 1978). As alterações da motilidade intestinal, conduzindo ao síndrome de pseudo-obstrução, serão resultantes da atrofia focal das camadas musculares e da deposição, na muscularis mucosae, submucosa e serosa, de tecido conjuntivo fibroso densamente hialinizado (Greenberger e colab., 1968; Heinz e colab., 1963; Hoskins e colab., 1962). Os plexos nervosos são normais. A deposição de ceroides (Hoskins e colab., 1962) e o crescimento bacteriano anormal (Schuffler e Beegle, 1979) têm um papel duvidoso neste síndrome.

A pneumatose cistóide intestinal foi descrita em doentes com ES e envolvimento do intestino delgado (Meihoff e colab., 1968; Nueller e colab., 1972), agravando, segundo alguns (Meihoff e colab., 1968), o prognóstico da doença.

A perfuração espontânea do intestino delgado em doentes com ES foi descrita pela primeira vez por Regan e colab. (1977), sendo o segundo caso descrito mais recentemente por Battle e colab. (1979). Em ambos os casos a perfuração surgiu em áreas com substituição

total da parede intestinal por colagéneo, com fibrose perivascular e transmural, a qual conduziu provavelmente a isquemia localizada, com o consequente desenvolvimento de ulceração e perfuração. Esta complicação pode ser tratada cirurgicamente com sucesso (Battle e colab., 1979). Outras complicações incluem a estenose e a invaginação não obstrutiva transitória (Horowitz e Meyers, 1973). □

PATOLOGIA

As principais alterações do intestino delgado consistem em atrofia da camada muscular e aumento do tecido conjuntivo, com fibrose da muscularis mucosae, submucosa e serosa (Morson e Dawson, 1979). Espessamento, fragmentação e deposição de colagéneo (Rosson e Yesner, 1965; Salem e colab., 1966) e presença de células musculares lisas (CML) multinucleadas (Cobden e colab., 1980) são outras alterações da muscularis mucosae.

Segundo D'Angelo e colab. (1969) e Schuffler e Beegle (1979), a fibrose da mucosa não é uma característica frequente, contrariamente à opinião de outros autores (Greenberger e colab., 1968; Hoskins e colab., 1962; Marshall, 1956).

Na ES as fibras musculares estão reduzidas em número, sendo mais atingida a camada circular, com conservação da estrutura das fibras restantes (Schuffler e Beegle, 1979). A principal alteração consiste na substituição do músculo liso por colagéneo, sem degenerescência vacuolar prévia do músculo, nem reacção inflamatória ou aumento do número de fibroblastos. À medida que o músculo é substituído por colagéneo, a camada muscular torna-se progressivamente mais fina. Schuffler e Beegle (1979) admitem que as CML da parede intestinal, semelhantemente aos fibroblastos, podem constituir a principal fonte local produtora de colagéneo na ES. Tal propriedade das CML tem sido posta em evidência noutras situações (Gee e Kiviat, 1975; Madri e Furthmayr, 1980; Ross e Klebanoff, 1971).

Em material de biópsia intestinal, os achados dos diferentes autores variam consideravelmente. Assim, num grande número de casos, não são observadas alterações da mucosa, ou apenas se refere a presença de um escasso infiltrado inflamatório da lâmina própria (Bluestone e colab., 1969; Cobden e colab., 1980; Heinz e colab., 1963; Horswell e colab., 1961; Kahn e colab., 1966; McBrien e Lokhart-Mummery, 1962; Salem e colab., 1966). No entanto, Rosson e Yesner (1965) chamaram particularmente a atenção para a esclerose periglandular ou «collagenous encapsulation» das glândulas de Brunner, que observaram em 6 de 8 doentes com ES. Os autores

verificaram deposição de colagéneo peri e intralobular, referindo a importância deste achado em doentes com síndrome de má absorção de etiologia obscura. Estas alterações são idênticas às descritas por Hoskins e colab. (1962) em material de autópsia, e por Salem e colab. (1966) num doente com envolvimento extenso do delgado e má absorção, sem manifestações cutâneas. Cobden e colab. (1980) observaram também alterações morfológicas idênticas se bem que numa percentagem (2 em 17 doentes) muito inferior à descrita por Rosson e Yesner. Outras alterações observadas num reduzido número de casos incluem atrofia parcial das vilosidades (Cobden e colab., 1980), edema e fibrose da lâmina própria (Cobden e colab., 1980; Morson e Dawson, 1979), dilatação linfática (Morson e Dawson, 1979) e alterações dos pequenos vasos arteriais da submucosa (Battle e colab., 1979; Leneman e colab., 1962). □

PATOGÉNESE

Várias causas têm sido propostas para explicar a diarreia e a esteatorreia observadas nestes doentes, nomeadamente: alterações gástricas, insuficiência pancreática, alterações da motilidade intestinal, proliferação bacteriana anormal, alterações da permeabilidade da parede intestinal, disfunção imunitária e agressão iatrogénica. Referimos de seguida algumas destas causas:

ALTERAÇÕES GÁSTRICAS

Alterações da motilidade gástrica e consequente estase são raramente observadas, sendo o estômago o órgão menos vezes atingido pela doença. No entanto, a diminuição da secreção gástrica referida por alguns autores (Scudamore e colab., 1968) pode ser um factor predisponente de proliferação bacteriana anormal, uma vez que a barreira ácida gástrica constitui um factor importante no controle da proliferação bacteriana intestinal (Drasar e colab., 1969).

ALTERAÇÕES DA MOTILIDADE INTESTINAL

Alterações da motilidade intestinal têm sido referidas por numerosos autores (Greenberger e colab., 1968; Hoskins e colab., 1962; Poirier e Rankin, 1972; Thompson e Summers, 1976), podendo atingir cerca de 40% dos doentes com ES (D'Angelo e colab., 1969).

Situações graves de atonia intestinal foram descritas nestes doentes (Hoskins e colab., 1962; Malkinson e Rothman, 1956; Myers,

1979; Poirier e Rankin, 1972; Treacy e colab., 1962), podendo predispor ao aparecimento de ulceração hemorrágica, infarto ou perfuração intestinal. Os sintomas de disfunção gastro-intestinal podem constituir a primeira manifestação da doença (Poirier e Rankin, 1972; Rodnan e Fennell, 1962; Treacy e colab., 1962) e a dilatação intestinal pode atingir qualquer dos seus segmentos (Heinz e colab., 1963; Peachey e colab., 1969).

A disfunção motora parece resultar de uma diminuição da excitabilidade intestinal a estímulos mecânicos e hormonais (DiMarino e colab., 1973). Por estudos manométricos, constata-se uma redução da frequência das «ondas lentas» após estimulação mecânica (distensão), admitindo-se uma desordem inicial da via intrínseca colinérgica (DiMarino e colab., 1973). Greenberger e colab. (1968), descreveram ausência virtual de conexões entre as fibras musculares, num estudo ultrastrutural do músculo liso. No entanto, tal alteração pode constituir um artefacto de técnica, devido ao emprego de gluteraldeído como fixador (Schuffler e Beegle, 1979). A resposta mioeléctrica normal à secretina e pentagastrina é considerada sinal de bom prognóstico (DiMarino e colab., 1973), ocorrendo esteatorreia particularmente nos doentes que não respondem ao estímulo hormonal.

As alterações da motilidade, idênticas ao longo do tubo digestivo, compreendem duas fases (Clinical Conference, 1980). Na primeira fase, teriam importância as alterações dos mecanismos reguladores neurais, verificando-se redução da amplitude das contracções peristálticas esofágicas, ausência de resposta mecânica à distensão do intestino delgado e ausência de resposta gastro-cólica. Numa segunda fase, em que se verifica já atrofia do músculo liso, haverá ausência de peristaltismo esofágico, presença de refluxo ácido gastro-esofágico, marcado atraso de esvaziamento gástrico, dilatação do intestino delgado e do cólon e falta de resposta à estimulação com betanecol e metoclopramida.

PROLIFERAÇÃO BACTERIANA ANORMAL

Os trabalhos de vários autores (Alpert e Warner, 1968; Atlas, 1968; Cliff e colab., 1966; Cobden e colab., 1980; Kahn e colab., 1966; Marshall, 1956; McBrien e Lokhart-Mummery, 1962; Salem e colab., 1966) apontam a proliferação bacteriana anormal como causa principal da má absorção nos doentes com ES, verificando-se então um quadro tipo síndrome do intestino delgado contaminado (Isaacs e Kim, 1979). A hipomotilidade intestinal, uma alteração frequente em doentes com ES, originando estase, predispõe à proliferação bacteriana anormal (Ament e colab., 1972). As bactérias intestinais, particularmente as anaeróbias, originam desconjugação dos

sais biliares (Drasar e colab., 1966). Daqui resulta interrupção da circulação entero-hepática destes sais, absorção não iónica dos sais biliares livres, diminuição da sua concentração luminal, baixa da concentração micelar crítica e consequente alteração da digestão, solubilização e absorção dos lipídeos (Ament e colab., 1972). A proliferação bacteriana anormal, além de ser causa da má absorção das gorduras, tem sido também responsabilizada pela má absorção das proteínas, hidratos de carbono, água e electrólitos, vitamina B_{12}, ácido fólico e ferro (Isaacs e Kim, 1979) e por alterações da mucosa intestinal (Ament e colab., 1972; Gracey e colab., 1974). Alguns autores responsabilizaram também a proliferação bacteriana anormal pelas alterações estruturais observadas ao nível do intestino delgado em doentes com ES (Schuffler e Beegle, 1979).

ALTERAÇÃO DA PERMEABILIDADE INTESTINAL

A fibrose da parede intestinal descrita por alguns autores como um dado patológico importante (Leneman e colab., 1962; Poirier e Rankin, 1972), poderá ser responsável pela alteração da permeabilidade intestinal.

Cobden e colab. (1980), utilizando o teste de celobiose-manitol, admitem que a má absorção não parece ser resultante da alteração da permeabilidade, sendo a causa mais provável, para estes autores, a proliferação bacteriana anormal.

Valores anormais do teste da D-xilose foram encontrados por vários autores (Bluestone e colab., 1969; Cobden e colab., 1980; Poirier e Rankin, 1972; Rosson e Yesner, 1965; Salem e colab., 1966), apontando-se como causas possíveis dessa má absorção, proliferação bacteriana anormal, alteração do trânsito intestinal, alteração da função renal, atraso do esvaziamento gástrico e alteração da permeabilidade da mucosa. Em trabalho recente (Clinical Conference, 1980) é admitido como causa mais provável de má absorção da xilose uma diminuição na permeabilidade intestinal, resultando muito provavelmente da deposição de colagéneo na submucosa. Esta anomalia explicaria, igualmente, o achado nestes doentes de curvas achatadas de tolerância à glicose (Gil, 1952) e valores baixos de ácido fólico sérico (Bluestone e colab., 1969).

A má absorção das gorduras poderia também ser resultante, entre outras causas, de alteração da parede intestinal (Rosenthal, 1957).

DISFUNÇÃO PANCREÁTICA

Os trabalhos de Scudamore e colab. (1968) e particularmente o de Dreiling e Soto (1976) chamam a atenção para a possibilidade da di-

minuição de secreção pancreática em doentes com ES, independentemente da terapêutica aplicada. □

TRATAMENTO

O diagnóstico do envolvimento do intestino delgado na ES é importante no sentido de se corrigirem, com precocidade e correctamente, as alterações resultantes de um síndrome de má absorção, particularmente a má nutrição, a perda de peso e a anemia.

Quando o intestino delgado está comprometido, a terapêutica não antibiótica (corticosteróides, suplementos nutritivos, vitaminas) ensaiada em alguns doentes, revelou-se em geral ineficaz (Abrams e colab., 1954).

No que respeita à terapêutica antibiótica, o seu sucesso tem variado em muitas das séries publicadas. Em alguns casos (Marshall, 1956; McBrien e Lokhart-Mummery, 1962) após resposta inicial favorável, seguiu-se recorrência. Outros autores (Kahn e colab., 1965; Salen e colab., 1966) referem uma resposta favorável e prolongada com o uso de antibióticos, recomendando particularmente este tratamento em doentes com má absorção (Kahn e colab., 1966). Nos doentes com esteatorreia, nos quais a proliferação bacteriana não seja evidenciada por técnicas apropriadas, é lícito ensaiar-se a terapêutica antibiótica. O antibiótico utilizado com mais sucesso tem sido a tetraciclina (Alpert e Warner, 1968) na dose de 250 mg de 6-6 horas, pelo período de 10 a 14 dias. Nos doentes que necessitem de tratamento prolongado, devem utilizar-se diferentes antibióticos alternadamente, para obstar ao aparecimento de resistência bacteriana (Myers, 1979).

Se esta terapêutica falhar, poder-se-á recorrer a dietas elementares, ao uso de triglicerídeos de cadeia média e, por último, nomeadamente em situações de má nutrição grave, ao uso de nutrição parenteral total (Clinical Conference, 1980).

Se o tratamento conservador se revelar ineficaz, poder-se-á então recorrer à cirurgia, particularmente nos casos com dilatação intestinal grave em áreas limitadas, estando descritos alguns casos com sucesso (Marshall, 1956; McBrien e Lokhart-Mummery, 1962).

O tratamento de outras situações, nomeadamente a pseudo-obstrução intestinal e a pneumatose cistóide intestinal será, tanto quanto possível, conservador (Forgacs e colab., 1973), não sendo, no entanto, de excluir o tratamento cirúrgico, mas apenas em casos muito seleccionados (Greenberger e colab., 1968), uma vez que a cirurgia pode acompanhar-se de complicações fatais (Greenberger e colab., 1968; Rodnan e Fennell, 1962). ■

I.3 Intestino delgado na diabetes mellitus

INTRODUÇÃO

A DIABETES MELLITUS (DM) É UMA DOENÇA METABÓLICA E DE ETIOLOGIA multifactorial cuja característica comum é a ocorrência de intolerância à glicose e hiperglicemia. Actualmente consideram-se dois tipos fundamentais de diabetes (Genuth, 1982): tipo I ou diabetes insulino-dependente, no qual existe uma clara associação com antigénios de histocompatibilidade, e tipo II ou diabetes não insulino-dependente. Estes dois tipos «major» constituem provavelmente entidades distintas em termos etiológicos, patogénicos, clínicos e terapêuticos.

A DM pode evoluir com complicações, nomeadamente micro e macroangiopatia e neuropatia, com as consequentes repercussões sistémicas que são razão de acentuada morbilidade.

O envolvimento do tracto gastro-intestinal na DM é um facto bem conhecido, podendo traduzir-se por manifestações agudas ou crónicas (Scarpello e Sladen, 1978). As manifestações agudas, acompanhando situações de acidose diabética traduzem-se por anorexia, náuseas, vómitos, hemorragia digestiva e dor abdominal intensa, sugerindo, por vezes, um quadro de abdómen agudo. As manifestações crónicas são as que têm suscitado maior interesse de estudo.

Contrariamente ao envolvimento do esófago e do estômago, geralmente assintomático, o envolvimento do intestino delgado em doentes diabéticos acompanha-se, frequentemente, de sintomatologia clínica, nomeadamente diarreia. □

CLÍNICA

A diarreia diabética (Goldstein e colab., 1970 b; Katz e Spiro, 1966; Malins e French, 1957; Whalen e colab., 1969) constitui, se-

gundo alguns autores, uma verdadeira entidade clínica, por vezes incapacitante e grave (François e Mouriquand, 1958). Diarreia associada a diabetes grave («diarrhoea of diabetes») foi descrita pela primeira vez por Bargen e colab. (1936) que a consideraram «intratável». Posteriormente Rundles (1945) chamou a atenção para a sua associação com neuropatia do SNA. As características clínicas desta diarreia foram claramente estabelecidas após os trabalhos de Sheridan e Bailey (1946). Caracteriza-se por ser profusa, habitualmente líquida, com múltiplas dejecções diárias, frequentemente nocturna («nocturnal diabetic diarrhoea») — (Kats e Spiro, 1966; Muri, 1953; Sheridan e Bailey, 1946), com urgências, por vezes tenesmo, incontinência fecal, particularmente durante o sono, e restos de alimentos por digerir. Geralmente a diarreia não se acompanha de dores abdominais e não se verifica deplecção electrolítica (Vinnik e colab., 1962). Tem uma evolução caprichosa com períodos de agravamento e remissão espontâneas. As refeições, assim como os factores emocionais e psíquicos, podem desencadear crises de diarreia. A diarreia ocorre particularmente em diabéticos jovens, do sexo masculino e insulino-dependentes, de controle terapêutico difícil, com neuropatia grave, manifestando-se alguns anos após o início da diabetes. Os doentes com diarreia diabética não apresentam, caracteristicamente, má absorção generalizada nem alterações da função exócrina do pâncreas e a mucosa jejunal apresenta-se normal (Malins e French, 1957; Malins e Mayne, 1969; Whalen e colab., 1969).

Berge e colab. (1956) verificaram que a diarreia se apresentava por vezes sob a forma da esteatorreia, tendo Wruble e Kalser (1964) proposto que a «esteatorreia diabética» fosse considerada uma entidade clínica distinta. Predomina em diabéticos jovens, do sexo masculino, com neuropatia e diabetes mal controlada, apresentando estes doentes, frequentemente, complicações sistémicas. Habitualmente verifica-se diarreia persistente, embora nem sempre à esteatorreia se associe a diarreia. O trânsito intestinal é geralmente normal. A esteatorreia surge sem evidência de insuficiência pancreática exócrina ou doença celíaca e não se acompanha de má absorção de outras substâncias (Berchtold e colab., 1971; Kats e Spiro, 1966; Tomkin, 1973; Whalen e colab., 1969).

Embora o número de casos descritos seja relativamente escasso, vários autores chamaram a atenção para a coexistência, no mesmo doente, de diabetes e doença celíaca (DC), quer no adulto (Bossack e colab., 1957; Duret e colab., 1967; Ellenberg e Bookman, 1960; Green e colab., 1962; Katz e Spiro, 1966 ; Malins e Mayne, 1969; Sprague, 1962; Taxay e colab., 1960; Vinnik e colab., 1962) quer na criança (Birkbeck, 1969; Walker-Smith e Grigor, 1969). Walsh e colab., (1978) referem aumento de incidência da diabetes em

doentes com DC, francamente superior à da população em geral, o que não foi verificado por outros autores (Carter e colab., 1959). Green e colab. (1962) apontam as características desta associação: (a) esteatorreia evoluindo no contexto de um síndrome de má absorção global e antecedendo o diagnóstico de diabetes, (b) diarreia de longa duração com exacerbações e remissões espontâneas, (c) ausência de neuropatia periférica e visceral, (d) défices nutricionais e (e) resposta clínica satisfatória obtida com dieta sem glúten. A biópsia jejunal constitui o método de escolha no diagnóstico desta situação, ao evidenciar uma mucosa com atrofia total ou parcial das vilosidades. O diagnóstico diferencial entre esteatorreia diabética e diabetes associada a sprue celíaco, embora nem sempre possível, é importante, tendo em vista a terapêutica e o prognóstico. Também a ocorrência simultânea de diabetes e dermatite herpetiforme, foi descrita por alguns autores (Holt e Blackwell, 1980).

Flutuações nos níveis da glicemia observadas em doentes com diabetes e diarreia poderão ser devidas a alterações da absorção intestinal. O estudo da absorção intestinal por técnica de perfusão foi realizado no animal de experiência, na diabetes induzida por drogas, e no homem. No animal de experiência existe evidência a favor de aumento da absorção de glucose nas fases aguda e crónica (Levinson e Englert, 1970; Schedl e Wilson, 1971). Na diabetes genética o transporte dos monossacarídeos parece ser normal (Ramaswamy e colab., 1980). No homem os resultados são variáveis, sendo normal a absorção da glucose na maior parte dos casos, raramente se revelando aumentada (Vinnik e colab., 1965). □

PATOLOGIA

Na DM experimental do rato o estudo do intestino delgado mostra ausência de alterações na fase aguda (Schedl e Wilson, 1971) e hiperplasia da mucosa na fase crónica (Lorenz-Meyer e colab., 1977). Igualmente na diabetes genética verifica-se crescimento anormal da mucosa intestinal (Ramaswamy e colab., 1980).

Nomeadamente desde a introdução da biópsia jejunal na prática clínica (Shiner, 1956), foi possível avaliar o grau de envolvimento do intestino delgado na DM. Contudo, o emprego desta técnica nos doentes diabéticos, particularmente nos que apresentam manifestações de neuropatia, levanta problemas de ordem técnica. São conhecidas as dificuldades ou insucessos na realização da biópsia jejunal. Assim, Taxay e colab. (1960), referem 8 tentativas falhadas no estudo de um doente com diabetes e má absorção, e Sumi e Finlay (1961) refe-

rem igualmente dificuldades na progressão da cápsula de biópsia até ao jejuno, atribuindo-a à disfunção neuropática.

Vinnik e colab. (1962) separaram os doentes com diarreia e diabetes em dois grupos (Quadro II). No grupo com quadro típico de diarreia diabética, com ou sem esteatorreia, a mucosa jejunal evidencia geral-

Quadro II. Diarreia Diabética e Diabetes Associada a Doença Celíaca

Diarreia Diabética	Doença Celíaca e Diabetes Mellitus
Doentes jovens	Sem predominância de sexo ou idade
Diabetes de longa duração	Diabetes ligeira e estável
Diabetes precedendo a diarreia	Diarreia precedendo a diabetes
Diabetes insulino-dependente	Diabetes bem controlada
Neuropatia grave	Ausência de neuropatia
Remissões e exacerbações espontâneas	Quadro clínico e bioquímico sugestivo de DC
Ausência de má absorção generalizada	Má absorção generalizada
Esteatorreia < 15g/dia	Esteatorreia > 15g/dia
Sem distúrbios hidro-electrolíticos	Deficiências nutricionais
Diarreia «intratável»	Resposta à dieta sem gluten
Patogénese desconhecida	Base genética comum (?)
Mucosa jejunal normal	Mucosa jejunal atrófica

DC = doença celíaca.

mente um padrão normal, observando-se apenas, nalguns casos, aumento do infiltrado inflamatório da lâmina própria (Berge e colab., 1956; Bridwell e Whitehouse, 1961; Buchan, 1962; Corsini e colab., 1967; Vinnik e colab., 1965; Whalen e colab., 1969; Wruble e Kalser, 1964). O outro grupo é constituído pelos doentes com diabetes e DC associadas. No entanto, tal separação nem sempre é evidente. Assim, Hindle e Creamer (1965) verificaram, em dois doentes diabéticos, alterações histológicas sugestivas de sprue celíaco, manifestando-se a diarreia muitos anos depois do início da diabetes. Atrofia grave da mucosa do delgado foi observada por Drewes e Olsen (1965) em 1 de 4 doentes com esteatorreia. Tratava-se de um homem de 48 anos, com duração de diabetes de 11 anos e início de

diarreia há 4, com manifestações marcadas de retinopatia e nefropatia. Associada a essa atrofia, havia sinais evidentes de microangiopatia intestinal. Ellenberg (1963) descreveu 5 casos de má absorção em doentes com «diarreia diabética». A biópsia jejunal revelou alterações sugestivas de sprue celíaco. No entanto, o autor não distingue claramente se se trata de um síndrome de má absorção primitivo associado à diabetes ou de um síndrome de má absorção secundário à doença. Num estudo recente, Riecken e colab. (1979) realizaram uma análise quantitativa tridimensional em material de biópsia intestinal de doentes diabéticos bem controlados e sem manifestações digestivas, tendo verificado as seguintes alterações: (a) vilosidades mais curtas e mais largas, (b) criptas ampliadas, (c) redução na relação altura das vilosidades/comprimento das criptas (d) aumento do número de células epiteliais por unidade de comprimento das vilosidades (hiperplasia mucosa). Este trabalho demonstra o envolvimento do intestino delgado na DM, mesmo na ausência de manifestações digestivas, o que pode levar a admitir que as alterações morfológicas poderão anteceder e ser a causa das alterações funcionais.

A actividade enzimática intestinal apresenta-se geralmente aumentada na diabetes experimental (Caspary, 1973; Olsen e Rogers, 1971). No homem os resultados são variáveis: Tandon e colab. (1975) referem aumento, enquanto que Riecken e colab. (1979) encontraram diminuição da actividade da sucrase (como nos casos da mucosa jejunal tipo sprue); por seu lado, Caspary e colab. (1974) não verificaram alterações em relação às dissacarídases, fosfatase alcalina e hidrólases peptídicas. □

PATOGÉNESE

A patogénese das alterações da função gastro-intestinal em doentes diabéticos, nas formas agudas e crónicas, não foi ainda claramente estabelecida. São múltiplas as causas descritas na literatura. Referir-nos-emos, mais detalhadamente, às causas que têm sido objecto de maior número de estudos.

NEUROPATIA DO SISTEMA NERVOSO AUTÓNOMO

Para além das manifestações de neuropatia periférica traduzindo-se, particularmente, por polinevrite de predomínio sensitivo, os doentes diabéticos exibem, por vezes, um quadro de neuropatia visceral, o qual se pode manifestar na ausência de sinais neurológicos periféricos (Pappo e colab., 1972). Efectivamente, os doentes diabéticos po-

dem apresentar manifestações de disfunção do SNA traduzidas por diarreia de predomínio nocturno com incontinência fecal, bexiga neurogénica, ejaculação retrógrada, perda da libido, impotência sexual, hipotensão ortostática, alterações do ritmo cardíaco, perturbações vasomotoras e sudurais e disfunção pupilar.

Um quadro idêntico de diarreia foi observado noutras situações com envolvimento do SNA, como nos síndromes pós-vagotomia (Condon e colab., 1974) e pós-simpaticectomia (Malins e French, 1957). No entanto, na diarreia pós-vagotomia, as perturbações motoras são relativamente pouco importantes, sendo atribuído um papel patogénico significativo aos ácidos biliares (Allan e colab., 1974) e na diarreia pós-simpaticectomia, a disfunção é passageira, desaparecendo num curto espaço de tempo (Bingham e colab., 1950).

A associação de atraso do esvaziamento gástrico com alteração da motilidade e do padrão mucoso do intestino delgado sugere neuropatia visceral (Katz e Spiro, 1966).

Apesar da associação entre diarreia diabética e neuropatia visceral ser, em muitos casos, evidente, os estudos anatomopatológicos realizados são escassos e inconclusivos. Nestes doentes, a função miogénica intestinal parece estar preservada (Cohen, 1981). Os estudos da motilidade a nível do intestino delgado, em doentes com diabetes e diarreia, mostram uma resposta diminuída à distensão, mas uma resposta normal à administração de catecolaminas e drogas colinérgicas, o que leva a admitir que existe uma alteração da enervação simpática aferente, estando as vias eferentes, parassimpática e simpática, intactas (Drewes, 1971; McNally e colab., 1969; Whalen e colab., 1969). Estudos em material de autópsia, em doentes com neuropatia diabética, mostram tumefacção dendrítica dos gânglios simpáticos pré e paravertebrais e neuróneos simpáticos gigantes, o que pode traduzir perda de integridade da função pós-ganglionar (Low e colab., 1975; Riemann e Schmidt, 1981). Riemann e Schmidt (1981) verificaram correlação entre as alterações do SNA observadas apenas nos doentes diabéticos com neuropatia (semelhantes às descritas no abuso dos laxativos) e os sintomas clínicos. Noutros estudos (Malins e French, 1957; Vinnik e colab., 1962) não foram encontradas alterações dos nervos simpáticos torocolombares e dos nervos pré-sagrados. Igualmente foi descrita integridade histológica do tronco do pneumogástrico, dos nervos esplâncnicos, da medula e dos núcleos motores do vago (Hensley e Soergel, 1968). Em raras ocasiões foram encontradas outras alterações, tais como lesões desmielinizantes dos nervos esplâncnicos (Low e colab., 1975), alterações dos plexos intraparietais (François e Mouriquand, 1958) e alterações degenerativas dos gânglios celíacos (Rundles, 1945). Muito recentemente,

Chang e colab. (1983) afirmaram que a diarreia diabética pode resultar de uma alteração na absorção de água e electrólitos a nível ileal, resultante da perda da enervação adrenérgica dos enterócitos.

A patogénese da neuropatia visceral nos diabéticos é mal conhecida, o que se deve, particularmente, à escassez e dificuldade do estudo do SNA. Admite-se que fenómenos de microangiopatia (Riemann e Schmidt, 1981) e distúrbios metabólicos (Bousser, 1980), possam desempenhar papel importante. Um aspecto que deverá merecer, no futuro, uma atenção especial diz respeito ao possível compromisso da enervação intrínseca intestinal, a qual parece desempenhar um importante papel no controle da motilidade (Vantrappen e colab., 1977).

ALTERAÇÕES DA MOTILIDADE INTESTINAL

Alteração da motilidade intestinal foi verificada em muitos doentes através do estudo radiológico (Berge e colab., 1956). No entanto, os resultados obtidos com a técnica radiológica «standard» evidenciam umas vezes, trânsito rápido (Malins e French, 1957; Sumi e Finlay, 1961; Whalen e colab., 1969) e outras trânsito normal ou lento (Katz e Spiro, 1966; Malins e Mayne, 1969; Muri, 1953; Vinnik e colab., 1962). A utilização de outras técnicas para estudo da motilidade e do trânsito intestinal, nomeadamente o balão quimográfico (McNally e colab., 1969; Whalen e colab., 1969) e os «marcadores-corantes» (McNally e colab., 1969; Vinnik e colab., 1962) deram também resultados variáveis.

A importância da aceleração do trânsito na patogénese da diarreia diabética é controversa. Os aspectos que favorecem este mecanismo (Bernier e colab., 1979) nem sempre se verificam, isto é, não existe uma relação directa entre o peso das fezes e o encurtamento do trânsito intestinal e raramente se verifica uma resposta satisfatória ao uso de frenadores da motilidade do intestino. Por outro lado, e nas diarreias motoras em geral, é discutível se a aceleração do trânsito originará má absorção (Bernier e colab., 1979), admitindo alguns autores que um trânsito rápido apenas se acompanhará, eventualmente, de má absorção das gorduras e perda de electrólitos.

A diminuição da motilidade intestinal (McNally e colab., 1969) pode conduzir a proliferação bacteriana anormal com todas as suas consequências (Isaacs e Kim, 1979).

A regulação da motilidade intestinal é muito complexa, envolvendo factores neurais, humorais e miogénicos ainda incompletamente conhecidos (Weisbrodt, 1983). Nos doentes diabéticos, a etiopatogéne-

se da disfunção motora a nível do esófago (Smith, 1974), estômago (Feldman e colab., 1979), intestino delgado (Low e colab., 1975) e cólon (Battle e colab., 1980) não é ainda conhecida, embora muitos autores apontem a neuropatia do SNA como a causa responsável (Katz e Spiro, 1966; Rundles, 1945).

CRESCIMENTO BACTERIANO ANORMAL

Vários factores têm sido considerados como potencialmente importantes na distribuição normal da flora gastro-intestinal tais como, secreções (gástrica, biliar, muco, imunoglobulinas), factores físicos (pH, potencial de oxidação-redução), interacções metabólicas, factores mucosos e motilidade gastro-intestinal (Isaacs e Kim, 1979). Provavelmente, as alterações da motilidade constituirão o factor primário determinante (Isaacs e Kim, 1979). Os trabalhos de Vantrappen e colab. (1977) estabeleceram uma clara correlação entre desordens motoras do intestino delgado alto («complexo motor interdigestivo») e crescimento bacteriano anormal.

Tal como noutras situações que se acompanham de alteração da motilidade intestinal, como a esclerodermia (Kahn e colab., 1966; Salem e colab., 1966) e a pseudo-obstrução intestinal idiopática (Faulk e colab., 1978), também na diabetes o crescimento bacteriano anormal tem sido apontado como uma das causas de diarreia (Goldstein e colab., 1970 b; Gracey, 1979). Tal hipótese assenta em dois tipos de provas:

Provas Indirectas — Malins e French (1957) foram os primeiros autores a chamar a atenção para o efeito benéfico resultante do emprego de antibióticos (clortetraciclina), ao verificarem melhoria sintomática em 16 de 22 doentes com diarreia diabética. Posteriormente, outros autores comprovaram também este achado (Goldstein e colab., 1970 b; Green e colab., 1968; Sumi e Finlay, 1961). Essa resposta ao uso de antibióticos de largo espectro sugere a existência de uma flora bacteriana anormal. No entanto, noutros estudos, não foi possível confirmar o efeito benéfico dessa terapêutica (Vinnik e colab., 1962; Whalen e colab., 1969). Alguns autores referem que a melhoria na absorção da vitamina B_{12} após o uso de antibióticos (Scarpello e Sladen, 1978) pode ser explicada por um síndrome do intestino contaminado (Gracey, 1979). O mesmo se pode dizer em relação à má absorção da xilose (Goldstein e colab., 1970 a). Desconjugação dos sais biliares em doentes com diarreia diabética foi demonstrada

através do teste do 14C-glicocolato, o que constitui, também, um dado indirecto de proliferação bacteriana (Scarpello e colab., 1976).

Provas Directas — são escassos os trabalhos nos quais se realizou um estudo apropriado da flora intestinal em doentes diabéticos (Goldstein e colab., 1970 b; Sumi e Finlay, 1961; Vinnik e colab., 1962; Whalen e colab., 1969). Malins e French (1957) verificaram a existência de flora bacteriana anormal em cultura de fezes. Sumi e Finlay (1961) descreveram um caso clínico no qual foi encontrado, a nível gástrico, flora bacteriana anormal. Vinnik e colab. (1962) estudaram 5 doentes diabéticos com diarreia, verificando proliferação bacteriana anormal no jejuno em 2 doentes. Whalen e colab. (1969) não encontraram colonização bacteriana anormal em 12 dos 13 doentes estudados. Somente num caso havia proliferação anormal. Neste doente o tratamento com tetraciclina suprimiu a flora intestinal, mas os sintomas persistiram. O estudo de Goldstein e colab. (1970 b) diz respeito a 10 doentes com diabetes e diarreia, apresentando 3 destes doentes proliferação bacteriana anormal a nível do jejuno.

Destes estudos pode concluir-se que o papel atribuído ao crescimento bacteriano anormal se baseia principalmente em dados indirectos, e que a presença de uma flora intestinal atípica nos doentes com diabetes e diarreia parece ser um achado pouco comum. Será necessário recorrer ao estudo sistemático e apropriado da flora bacteriana intestinal, no sentido de se avaliar correctamente qual o seu papel na diarreia diabética.

INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA

Insuficiência da função exócrina do pâncreas foi descrita em doentes com diarreia e/ou esteatorreia diabética (Vacca e colab., 1964), embora a maioria dos autores não apoie esta hipótese patogénica (Aktan e Klotz, 1958; Bargen e colab., 1936; Berge e colab., 1956; Malins e French, 1957; Vinnik e colab., 1962). A resposta terapêutica ao uso de fermentos pancreáticos revelou-se geralmente ineficaz (Berge e colab., 1956; Corsini e colab., 1967; Vinnik e colab., 1962), podendo eventualmente agravar o quadro clínico (Sprague, 1962).

Numa criança com 5 anos de idade, Penny e colab. (1971) verificaram a associação de DM, pancreatite, má absorção e défice em IgA, para a qual não encontraram explicação. Fisher e colab. (1982) descreveram, num doente com 17 anos de idade, a associação complexa

de deficiência selectiva em IgA e do seu componente secretor, anticorpo anti-intestinal, insuficiência pancreática, DM, anemia perniciosa e candidíase intestinal, admitindo como factor central da patogénese destas desordens um defeito na regulação imunológica.

Diversos mecanismos patogénicos têm sido apontados como responsáveis pela disfunção exócrina do pâncreas, nomeadamente, infiltração de gordura ou infiltrado inflamatório rodeando os ilhéus de Lengerhans, episódios repetidos de infarto com fibrose subsequente do tecido pancreático, falta de acção trófica da insulina e inibição da secreção por acção da glucagenina (Frier e colab., 1976).

MÁ ABSORÇÃO DOS ÁCIDOS BILIARES

A má absorção dos ácidos biliares em doentes diabéticos pode resultar de proliferação bacteriana anormal (Isaacs e Kim, 1979), acção das biguanidas (Caspary e colab., 1977), ou reabsorção deficiente a nível do íleum terminal (Meinders e colab., 1981). A má absorção dos ácidos biliares foi implicada na etiopatogenia da diarreia diabética, uma vez demonstrado o efeito benéfico da colestiramina (Condon e colab., 1974), chamando-se a atenção para a semelhança com a diarreia pós-vagotomia, na qual o papel dos ácidos biliares foi já demonstrado (Allen e colab., 1974). No entanto, estudos posteriores (Scarpello e colab., 1976) põem em dúvida este mecanismo patogénico da diarreia diabética, confirmando a sua participação na diarreia pós-vagotomia.

ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS DO INTESTINO DELGADO

Não se encontrou ainda uma explicação satisfatória para as alterações morfológicas descritas no intestino delgado em doentes com DM.

Na diabetes experimental do rato, as alterações observadas na fase crónica parecem resultar de hiperfagia (Riecken e colab., 1979) e/ou do aumento na síntese dos ácidos nucleicos (Miller e colab., 1977).

No homem, várias causas poderão ser consideradas: (a) crescimento bacteriano anormal consecutivo a hipomotilidade intestinal (McNally e colab., 1969), (b) acção agressora directa dos hipoglicemiantes orais (Longstreth e Newcomer, 1975), (c) hiperglucagenemia (Riecken e colab., 1979), (d) acção da insulina (Moog e Goellner, 1982) e (e) amiloidose (Westemark e Grimellus, 1973). A possível acção agressora dos hipoglicemiantes orais não foi confirmada em todos os

estudos. A administração de doses farmacológicas de glucagenina no rato induz um síndrome tipo sprue (Lorenz-Meyer e colab., 1977). As alterações da motilidade (Rayner e colab., 1981) e do fluxo sanguíneo intestinal (Várro e Csernay, 1966) induzidas pela glucagenina, podem contribuir para um crescimento anormal da flora bacteriana intestinal. A insulina parece exercer um efeito estimulante sobre as enzimas da bordadura em escova, desempenhando um papel fisiológico importante no desenvolvimento e maturação do epitélio intestinal (Menard e Malo, 1979). Segundo Weser e colab., (1981), o efeito hormonal (glucagenina, secretina, colecistoquinina) sobre a mucosa intestinal parece ser, fundamentalmente, mediado através da estimulação das secreções biliopancreáticas. Não parece existir actualmente demonstração de uma relação positiva entre DM e amiloidose (Melato e colab., 1980).

DIABETES E DOENÇA CELÍACA

Se bem que a natureza da associação entre diabetes e DC (síndrome de má absorção primário) não seja clara, a ocorrência simultânea das duas doenças sugere uma base genética comum, sendo de realçar a elevada incidência dos antigénios de histocompatibilidade HLA-B8 e DW3 na DC (Falchuk, 1979) e na DM insulino-dependente ou diabetes tipo I (Handwerger e colab., 1980). Em ambas as doenças o sistema imunitário parece desempenhar um papel de relevo, sendo particularmente conhecidas as associações clínicas da diabetes (Handwerger e colab., 1980) e da DC (Falchuk, 1979) com doenças de natureza auto-imune.

A associação entre DC e diabetes pode também ser consequência de perturbação na libertação de «GIP» (Glucose-dependent Insulinotropic Peptide), com a consequente anormalidade no metabolismo da glicose e alteração na libertação da insulina (Bloom e Polak, 1980).

A diabetes mellitus foi também descrita em associação com défice isolado de IgA e má absorção (Fisher e colab., 1982; Hagen e colab., 1975; Penny e colab., 1971; Van Thiel e colab., 1977; Zegers e colab., 1976). Em nenhum dos casos descritos foi possível reconhecer-se qual o mecanismo patogénico responsável pelas alterações observadas a nível do intestino delgado.

DEFICIÊNCIA DIETÉTICA E VITAMÍNICA

Deficiência dietética e vitamínica foi sugerida como causa de diarreia, particularmente após o sucesso terapêutico com extrato hepáti-

co e vitamina B_{12} (Martin, 1953). No entanto, a grande maioria dos autores considera-a, quando muito, uma causa adjuvante.

ALTERAÇÕES METABÓLICAS

Poderia admitir-se que o controle cuidadoso da diabetes fosse um factor importante na redução das complicações. No entanto, a melhoria da glicemia não produz geralmente modificações significativas na diarreia diabética (Malins e French, 1957; Hooymans e colab., 1982).

Sabe-se que a hipoglicemia, a qual pode ocorrer em diabéticos com neuropatia e diarreia (Riddle, 1981), estimula a libertação de hormonas intestinais (Floyd, 1980). No entanto, o possível envolvimento destas hormonas na patogénese da diarreia diabética não foi ainda avaliado.

Algumas delas, como a glucagenina, podem não só afectar a motilidade (Rayner e colab., 1981) como a morfologia intestinal (Lorenz-Meyer e colab., 1977).

MICROANGIOPATIA INTESTINAL

O espessamento, ou melhor dizendo, a reduplicação da MB dos capilares, descrita em doentes com DM (Aagenaes e Moe, 1961), constitui a característica principal da angiopatia diabética (Diani e colab., 1981). Tal espessamento pode ser uniforme ou adoptar uma disposição lamelar.

Esta alteração constitui uma lesão relativamente precoce do síndrome diabético, e está primariamente relacionada com duas manifestações clínicas significativas — retinopatia e nefropatia (Ashton, 1974; Kimmelstiel e colab., 1966). No entanto, parece tratar-se de um fenómeno generalizado, ocorrendo a nível de vários órgãos (Kilo e colab., 1972).

No hamster chinês diabético, foram postas em evidência, por MO e ME, alterações dos capilares do tracto gastro-intestinal.

Drewes e Olsen (1965) demonstraram, pela primeira vez, em doentes diabéticos alterações vasculares no intestino delgado, admitindo que a microangiopatia seja causa possível de disfunção intestinal, contrariamente à opinião de outros autores (Bojsen-Moller e colab., 1963; Pappo e colab., 1972; Whalen e colab., 1969).

Riecken e colab. (1979) consideram que as lesões de microangiopatia podem desempenhar um papel importante na patogénese da neuropatia visceral.

Deposição de proteínas plasmáticas, nomeadamente IgG e C_3 a nível da microvascularização do músculo esquelético, pele, pâncreas e rim, foi demonstrada na diabetes induzida experimentalmente no rato (Axe e colab., 1981). O significado de tal deposição é discutível.

Alterações vasculares podem também ser consecutivas a variações nos níveis das prostaglandinas (Mustard e Packhan, 1977). Baixa incidência de retinopatia diabética verificada em doentes com AR (Powell e Field, 1964) poderia ser interpretada como resultante da acção dos salicilatos sobre as prostaglandinas. □

TRATAMENTO

Em relação à diarreia diabética estão descritos muitos ensaios terapêuticos, não se tendo revelado nenhum deles suficientemente eficaz.

De todos os fármacos utilizados, os antibióticos foram, em alguns ensaios, os mais importantes (Malins e French, 1957; Sumi e Finlay, 1961), constituindo este facto, como afirmamos, um dado indirecto a favor da proliferação bacteriana anormal em doentes com diarreia e diabetes.

Outros autores chamaram a atenção para a utilização de drogas colinérgicas (Vinnik e colab., 1962) e de agentes simpaticomiméticos (Malins e French, 1957). Recentemente, Chang e colab. (1983) chamaram a atenção para o papel benéfico dos agonistas α-2-adrenérgicos.

O tratamento com vitaminas, ácido fólico e extracto hepático não se mostrou efectivo (Malins e French, 1957; Martin, 1953).

A administração de codeína, opiáceos, bismuto e corticosteróides teve resultados variáveis (Bridwell e Whitehouse, 1961; Ellenberg e Bookman, 1960; Malins e French, 1957). A administração de enzimas pancreáticas não se acompanhou geralmente de qualquer melhoria clínica.

Se bem que muitos autores tenham chamado a atenção para a importância do equilíbrio da diabetes (Buchan, 1962; Corsini e colab., 1967; Katz e Spiro, 1966; Wruble e Kalser, 1964), o controle da glicemia nem sempre se revelou eficaz (Malins e French, 1957).

Drogas com acção sobre a motilidade intestinal (loperamida, «Lomotil») foram ensaiadas com algum sucesso (Katz e Spiro, 1966; Scarpello e Sladen, 1978). Condon e colab. (1974) referiram melhoria sintomática com o uso de colestiramina, chamando a atenção para a semelhança com a diarreia pós-vagotomia, admitindo-se como factor etiológico da diarreia, a má absorção dos ácidos biliares. ■

II - material clínico

ESTUDAMOS 62 DOENTES DISTRIBUÍDOS DA SEGUINTE MANEIRA: ARTRITE Reumatóide, 22 doentes; Lupus Eritematoso Disseminado, 10 doentes; Esclerose Sistémica, 10 doentes; e Diabetes Mellitus, 20 doentes.

O diagnóstico da AR foi estabelecido de acordo com os critérios da ARA (Ropes e colab., 1958).

Catorze dos 22 doentes com AR eram do sexo feminino e 8 do sexo masculino (relação M:H—1.6:1), com idades compreendidas entre os 11 e os 64 anos (média de idades = 41.5). (Quadro III).

Em todos os doentes a AR apresentava-se em fase de actividade. O tempo decorrido entre a primeira manifestação da doença e o estudo realizado, variou entre 1 e 15 anos (média = 5.1). Durante o estudo todos os doentes estiveram submetidos a tratamento, nomeadamente com um ou mais dos seguintes fármacos: aspirina (3 casos), butazolidina (1 caso), indometacina (9 casos), ketoprofen (1 caso), sais de ouro (2 casos), ibuprofen (15 casos), corticosteróides (11 casos).

O diagnóstico do LED foi estabelecido de acordo com os critérios da ARA (Canoso e Cohen, 1979; Cohen e colab., 1971).

Seis doentes eram mulheres e 4 homens (relação M:H—1.5:1) com idades compreendidas entre os 16 e os 50 anos (média de idades = 35.9). (Quadro III).

O tempo decorrido entre as primeiras manifestações da doença e o estudo realizado, variou entre 1 e 14 anos (média = 4.3). Todos os doentes estiveram submetidos a tratamento prévio com uma ou mais das seguintes drogas: anti-inflamatórios não esteróides (10 casos), corticosteróides (7 casos), antimaláricos (1 caso), imunossupressores (2 casos) e anticonvulsivantes (2 casos). Num doente (caso 9) foi utilizada cimetidina para tratamento de gastrite erosiva.

O diagnóstico da ES foi estabelecido de acordo com os critérios da ARA (Masi e colab., 1980).

Estudámos 9 mulheres e 1 homem (relação M:H—9:1), com idades compreendidas entre os 22 e os 53 anos (média de idades = 41.8). (Quadro III).

O tempo decorrido entre o aparecimento da doença e o início do estudo variou entre 8 e 30 anos (média = 16.8). Todos os doentes estiveram submetidos a tratamento prévio com anti-inflamatórios não esteróides e corticoterapia, excepto 3 doentes a quem não foram administrados corticosteróides.

Estudámos 20 doentes, com DM, 6 mulheres e 14 homens (relação M:H—1:2.3) com idades compreendidas entre os 26 e os 69 anos (média de idades = 49.7), distribuídos da seguinte maneira: 12 doentes com DM tipo I, 6 com DM tipo II e 2 com diabetes secundária a pancreatite crónica calcificada. (Quadros III e VII).

O tempo decorrido entre as primeiras manifestações da doença e o estudo realizado variou entre 1 e 21 anos (média = 10.7). Todos os 20 doentes estudados referiram, no decurso da doença, diarreia mais ou menos intensa e persistente. ■

Quadro III. Material Clínico

Doença	N.º de Doentes	Sexo		Média de Idades
		F	M	
Artrite Reumatóide	22	14	8	41.5
Lupus Eritematoso Disseminado	10	7	3	35.9
Esclerose Sistémica	10	9	1	41.8
Diabetes Mellitus	20	6	14	49.7

Quadro IV. Doentes com Artrite Reumatóide

Doente n.º	Idade (anos)	Sexo	Duração da Doença (anos)	Envolvimento Sistémico		Tratamento
				Digestivo	Outros	
1	37	M	15	...	...	Ibuprofen
2	63	F	9	Obstipação	Cutâneo	Indometacina
3	18	F	4	...	...	Ketoprofen Corticosteróides
4	55	F	4	Dores abdominais Obstipação Diarreia	Cutâneo	Ibuprofen Indometacina Corticosteróides
5	23	M	13	...	Renal	Ibuprofen Corticosteróides
6	47	M	1	Diarreia	Cutâneo Renal	Ibuprofen
7	52	F	14	...	Cutâneo Pleural	Ibuprofen Indometacina
8	44	M	2	...	Pleural	Indometacina Sais de ouro
9	24	F	12	Diarreia	...	Indometacina Corticosteróides
10	35	F	5	Diarreia	Cutâneo	Ibuprofen Indometacina
11	11	M	1	...	...	Corticosteróides
12	48	M	3	...	...	Fenilbutazona Ibuprofen Indometacina Corticosteróides
13	55	M	2	Obstipação Diarreia	...	Ibuprofen
14	57	F	4	...	Cutâneo	Ibuprofen
15	64	F	5	...	Cutâneo Pleural	Ibuprofen
16	27	F	14	...	...	Corticosteróides
17	29	F	1	...	Renal	Aspirina Ibuprofen Corticosteróides
18	62	F	3	Diarreia	...	Indometacina Corticosteróides
19	60	M	4	...	...	Ibuprofen Indometacina Corticosteróides
20	31	F	3	...	...	Aspirina Ibuprofen Sais de Ouro
21	13	F	1	...	...	Aspirina Ibuprofen Corticosteróides
22	57	F	2	...	Cutâneo	Ibuprofen

... = não apresenta.

Quadro V. Doentes com Lupus Eritematoso Disseminado

Doente n.º	Idade (anos)	Sexo	Duração da Doença (anos)
1	40	F	14
2	40	M	1
3	42	F	4
4	48	M	3
5	36	F	1
6	50	M	1
7	31	F	10
8	19	F	1
9	37	F	7
10	16	F	1

* AINS = anti-inflamatórios não esteróides.

Envolvimento Sistémico		Tratamento
Digestivo	Outros	
Disfagia Diarreia Dores abdominais	Nervoso	AINS . Corticosteróides. Anticonvulsivantes.
Obstipação Dores abdominais	Renal	Corticosteróides. Imunossupressores (IMURAN®).
Disfagia Obstipação	Cardíaco	AINS.
Dispepsia	Renal	AINS. Corticosteróides.
Obstipação Diarreia	(Duvidoso)	AINS. Corticosteróides.
Diarreia	Pleuropulmonar	AINS. Corticosteróides.
Dispepsia	Pleuropulmonar	AINS. Corticosteróides. Imunossupressores (IMURAN®).
Dispepsia	Nervoso Pleuropulmonar Renal	AINS. Corticosteróides. Anticonvulsivantes.
Dispepsia (gastrite erosiva)	(Duvidoso)	Corticosteróides. Antimaláricos. Cimetidina.
Dispepsia	(Duvidoso)	AINS. Corticosteróides.

Quadro VI. Doentes com Esclerose Sistémica

Doente n.º	Idade (anos)	Sexo	Duração da Doença (anos)
1	53	F	30
2	44	F	29
3	41	F	14
4	34	F	12
5	48	F	13
6	42	M	8
7	45	F	29
8	22	F	8
9	39	F	20
10	50	F	5

AINS = anti-inflamatórios não esteróides.

Envolvimento Sistémico		Tratamento
Digestivo	Outros	
Obstipação Dores absominais	Cutâneo	AINS Corticosteróides
Diarreia Dores abdominais	Cutâneo Pleural Cardíaco	AINS Corticosteróides
Diarreia	Cutâneo	AINS Corticosteróides
Obstipação Dores abdominais Diarreia	Cutâneo Renal	AINS Corticosteróides
Disfagia Diarreia	Cutâneo Pulmonar Renal	AINS Corticosteróides
Disfagia Obstipação Diarreia	Cutâneo Pleural	AINS Corticosteróides
Disfagia Obstipação	Cutâneo Renal Pulmonar	AINS Corticosteróides
Dores abdominais Diarreia	Cutâneo Nervoso	AINS
Dispepsia	Cutâneo	AINS
Disfagia Dispepsia	Cutâneo	AINS

Quadro VII. Doentes com Diabetes Mellitus e Diarreia

Doente n.º	Idade (anos)	Sexo	Duração da Doença (anos)	Envolvimento Sistémico	Tipo
1	60	F	7	Neuropatia periférica. Hipertensão arterial.	II
2	44	M	13	Retinopatia. Nefropatia. Hipertensão arterial.	I
3	48	M	13	Retinopatia. Nefropatia. Neuropatia periférica.	I
4	50	F	15	Hipertensão arterial. Hiperlipidémia.	II
5	56	M	4	Hipertensão arterial. Neuropatia periférica.	II
6	44	M	21	Neuropatia periférica. Neuropatia do SNA . Nefropatia. Retinopatia.	I
7	54	M	5	Neuropatia periférica.	S
8	59	F	7	Neuropatia periférica.	I
9	69	M	14	Neuropatia e macroangiopatia periféricas.	II
10	53	M	1	Hiperlipidémia.	II
11	39	M	2	Neuropatia do SNA.	I
12	50	F	16	Neuropatia periférica.	I
13	67	F	11	Neuropatia e macroangiopatia periféricas. Retinopatia.	I
14	42	M	16	Retinopatia.	I
15	30	M	12	Neuropatia periférica. Neuropatia do SNA. Retinopatia.	I
16	64	F	15	Neuropatia periférica. Neuropatia do SNA. Retinopatia. Hiperlipidémia. Nefropatia.	I
17	26	M	10	Retinopatia. Nefropatia. Neuropatia do SNA.	I
18	35	M	4	...	I
19	62	M	17	Neuropatia periférica.	II
20	41	M	10	...	S

SNA = sistema nervoso autónomo. S = secundária. ... = não apresenta.

III - métodos

A COMPLEXIDADE E VARIEDADE DOS MECANISMOS DE DIGESTÃO E ABSORÇÃO dos alimentos no intestino delgado, implica, necessariamente, o uso de diferentes testes para estudo da função intestinal.

Estes podem ser classificados em dois grandes grupos: os que avaliam a digestão e os que avaliam a absorção (e a secreção) dos nutrientes. No entanto, tal separação é muitas vezes impossível e até artificial, não só porque aqueles mecanismos estão intimamente relacionados, mas também pelo facto de poderem ser avaliados simultaneamente pelo mesmo teste.

Nenhum teste isolado permite obter uma informação correcta sobre a disfunção do intestino delgado. Apesar da absorção dos diferentes elementos nutritivos se fazer em áreas «preferenciais», não existem locais «específicos» de absorção, exceptuando os da vitamina B_{12}. Além disso, os múltiplos factores que podem interferir na digestão e absorção dos alimentos e a considerável reserva funcional do intestino delgado são factores que dificultam a avaliação precoce da alteração da absorção (Booth, 1968).

Para estudo dos nossos doentes, utilizámos o seguinte protocolo:

1. estudo funcional

ABSORÇÃO INTESTINAL

TESTE DA D-XILOSE
ABSORÇÃO DA VITAMINA B_{12}
ABSORÇÃO DAS GORDURAS

ALTERAÇÕES SECUNDÁRIAS

Hemoglobina
Ferro sérico
Cálcio e lipídeos totais
Albumina

2. estudo radiográfico do intestino delgado

3. estudo imunológico (soro sanguíneo)

Doseamento das imunoglobulinas (IgA, IgG, IgM)
Complemento total (CH_{50}) e fracções do complemento (C_3, C_4)
Auto-anticorpos

4. estudo das fezes

Pesquisa de bactérias e parasitas

5. estudo morfológico

BIÓPSIA DO INTESTINO DELGADO
MICROSCOPIA ÓPTICA
MICROSCOPIA ELECTRÓNICA

1. estudo funcional

ABSORÇÃO INTESTINAL

As provas por nós utilizadas para estudo da absorção intestinal foram as seguintes:

TESTE DA D-XILOSE

A técnica utilizada para estudo da absorção da xilose foi a de Helmer e Fouts (1937). Após um jejum de 12 horas, permitindo-se apenas a ingestão de água neste período, o doente ingeria uma solução isotónica de 25 gr de xilose em 500 cc de água. O doente era solicitado a ingerir mais água (±500 cc) nas duas primeiras horas do exame. Colhia-se a urina durante 5 horas e uma amostra de sangue ao fim de duas horas de prova. Determinava-se então a quantidade de xilose na urina de 5 horas, de acordo com o método de Roe e Rice (1948). Consideraram-se normais valores na urina ≥ 5 gr/5 H e no sangue ≥ 30 mg/100 ml (Finlay e colab., 1964).

ABSORÇÃO DA VITAMINA B_{12} — TESTE DE SCHILLING

O teste de Schilling foi introduzido em 1953 (Schilling, 1953), sendo modificado posteriormente por Ellenbogen e colab. (1955). É considerado, ainda hoje, como o teste mais útil para avaliação da má absorção da vitamina B_{12} (Russel e Lee, 1978).

Princípio do método: utiliza a cianocobalamina ^{57}Co em solução aquosa, numa diluição tal que a dose a dar ao doente contenha 1 μ g de cianocobalamina com 0,5 Ci de ^{57}Co. Este método de avaliação da absorção da vitamina B_{12} envolve duas fases:

1.ª Fase (Prova simples): — É administrada por via oral, uma dose de cianocobalamina ^{57}Co diluída em 25 ml de água, e, decorrida 1 hora, uma injecção intramuscular de vitamina B_{12} não radioactiva (1 mg), juntando-se a urina durante 24 horas. Se os valores da absorção não forem normais (normal na urina ≥ 10%), o teste terá que ser repetido (decorridos pelo menos 7 dias) com adição do factor intrínseco (FI), a fim de diferenciar a anemia perniciosa da má absorção intestinal.

2.ª Fase (Prova com administração de factor intrínseco): — É administrada uma cápsula de FI juntamente com uma dose de cianocobalamina ^{57}Co igual à da 1.ª fase do teste e o processo é exactamente o mesmo. Mede-se o volume total da urina e separam-se 4 ml para um tubo de ensaio a fim de se contar a radioactividade neles contida. Calcula-se a percentagem da vitamina B_{12} eliminada na urina total.

ABSORÇÃO DAS GORDURAS

Estudo microscópico das fezes — É um exame útil e muito informativo, se devidamente realizado (Luk, 1979):

a) Pesquisa de gorduras neutras: junta-se às fezes água, álcool e uma solução saturada de Sudão III com 80 a 95% de álcool etílico. Em casos anormais observam-se 10 ou mais gotas de gordura de cor amarela ou laranja, devendo contar-se apenas as de diâmetro $\geq 10\mu$ m; **b)** Pesquisa de ácidos gordos: juntam-se primeiramente 3-4 gotas de ácido acético (36%) às fezes, e depois 3-4 gotas de Sudão III. Aquece-se a solução até começar a ferver e examina-se imediatamente de seguida: considera-se anormal quando se observam 10 ou mais glóbulos alaranjados de diâmetro $\geq 20\mu$ m.

Convém, no entanto, referir que a ausência de gotas de gordura não exclui a presença de esteatorreia, devido a variações no «output» fecal.

Determinação quantitativa da gordura fecal — A determinação quantitativa da gordura fecal foi realizada através da análise química das fezes, segundo o método de Van de Kamer e colab. (1949). **O método padrão determina os ácidos gordos, após hidrólise dos triglicerídeos, em fezes homogeneizadas. Os doentes mantiveram uma dieta com 70-100 g de gordura/dia, antes e durante a realização da prova. A recolha das fezes efectuou-se durante 3 a 5 dias consecutivos. A excreção fecal, no indivíduo normal, não deve exceder os 7 g/dia (20 mmol/24 H).** □

ALTERAÇÕES SECUNDÁRIAS

As determinações da hemoglobina (normal: 12-18 g/dl), do ferro sérico (normal: 60-160 μ g/dl), do cálcio (normal: 4.5-5.5 mEq/l), dos lipídeos totais (normal: 6-60 g/l) e da albumina (normal: $\geq$ 33 g/l), foram realizadas segundo as técnicas de rotina utilizadas nos laboratórios de Hematologia e Bioquímica do Hospital de S. João. ■

2. estudo radiográfico do intestino delgado

NOS NOSSOS DOENTES ESTE ESTUDO FOI REALIZADO NO SERVIÇO DE RADIOLOGIA do Hospital de S. João, segundo a técnica convencional após administração oral de bário (Nolan, 1981; Marshak e Lindner, 1976).

Na interpretação das imagens radiográficas atendeu-se fundamentalmente ao aspecto de conjunto, diâmetro das ansas e padrão das pregas.

Em todos os nossos casos se pesquisou a presença de segmentação, fragmentação, hipersecreção e dilatação, constituindo esta última alteração o principal sinal, não específico, de má absorção (Marshak e Lindner, 1976; Russel e Lee, 1978). ■

3. estudo imunológico

AS COLHEITAS DE SANGUE PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO IMUNOLÓGICO foram efectuadas aquando da realização dos restantes exames, sendo aquele estudo realizado nos Serviços de Imunologia e Reumatologia da Faculdade de Medicina do Porto e no Serviço de Hematologia do Hospital de S. João.

As imunoglobulinas séricas IgG (normal: 1300 ± 500 mg/100 ml), IgA (normal: 270 ± 180 mg/100 ml), IgM (normal: 155 ± 95 mg/100 ml) e as fracções do complemento C_4 (normal: 35 ± 15 mg/100 ml) e C_3 (normal: 110 ± 30 mg/100 ml) foram determinadas por imunodifusão radial, utilizando reagentes «Behringwerk» (Mancini e colab., 1965; Walton e Ellis, 1958).

O doseamento da actividde hemolítica total do complemento no sangue (normal: 42 ± 8 U/ml) foi efectuado segundo a técnica de Kabat e Mayer (1964).

A pesquisa dos factores anti-nucleares foi feita pela utilização da técnica de imunofluorescência indirecta (Nagaya e colab., 1969) e a determinação do factor reumatóide pela reacção de Waller-Rose (Andersen e colab., 1970).

A pesquisa das células LE foi realizada de acordo com a técnica de Dacie e Lewis (1975). ■

4. estudo das fezes

AS PESQUISAS DE BACTÉRIAS E PARASITAS NAS FEZES FORAM REALIZADAS segundo as técnicas de rotina do Laboratório de Bacteriologia do Hospital de S. João. ■

5. estudo morfológico

BIÓPSIA DO INTESTINO DELGADO

TODAS AS BIÓPSIAS JEJUNAIS FORAM REALIZADAS COM O CONSENTIMENTO dos doentes, após explicação prévia do tipo e finalidade do exame.

Certificávamos-nos sempre se o doente estava em jejum e se não existiam contra-indicações. Utilizámos em todos os doentes a cápsula de Crosby e Kugler (1957).

Raramente recorremos ao uso de sedação para realizarmos a biópsia jejunal.

Antes de iniciarmos o exame, verificámos sistematicamente se o aparelho se encontrava em boas condições de funcionamento.

Com o doente sentado, colocávamos a cápsula metálica na parte posterior da língua e com a ajuda de uma espátula, solicitávamos ao doente que deglutisse, habitualmente com a ajuda de água. Se existia sensibilidade exagerada da orofaringe, recorríamos ao uso de anestesia local com spray de xilocaína.

Após a introdução de cerca de 50/60 cm de sonda, o doente adoptava a posição de decúbito lateral direito. Ao fim de 15 a 30 minutos realizávamos o primeiro controlo radioscópico. Se a cápsula não ultrapassasse o píloro, administrávamos metoclopramida (5-11 mg e.v.). Uma vez ultrapassado o píloro e atingida a 1.ª ou 2.ª porção do duodeno, o doente deslocava-se para decúbito lateral esquerdo. Por vezes exercíamos pressão com a mão, sobre a área abdominal respectiva, no sentido de facilitarmos a progressão. Quando a cápsula atingia a transição duodeno-jejunal ou uma posição ligeiramente a jusante deste ponto, introduzíamos, por meio de uma seringa, um pouco de soro ou água através do cateter, para eliminar resíduos que eventualmente ocluissem o orifício da cápsula e depois um pouco de ar. De seguida, realizava-se a aspiração, utilizando uma seringa de 10 cc.

Certificávamo-nos se a cápsula «tinha disparado» tentando introduzir um pouco de ar ou realizando uma nova aspiração. No primeiro caso o ar não entrava, uma vez que o orifício da cápsula estava fechado, e no segundo caso, devido à pressão negativa que se criava, o êmbolo da seringa era aspirado espontaneamente. Estas manobras eram realizadas com muito cuidado para não traumatizar o fragmento seccionado. Finalmente retirava-se o instrumento de biópsia. Nesta fase atendíamos a alguns aspectos importantes. Se ao realizar o primeiro movimento de extracção se sentisse resistência, aguardava-se uns segundos e fazia-se nova tentativa. Caso a situação se modificasse, solicitava-se ao doente para beber um pouco de água e mudar de posição. Se a resistência se mantivesse, e após controle radioscópico do seu posicionamento, era de admitir (exceptuando as situações muito raras de encravamento) que o fragmento não se deslocara completamente da mucosa, isto é, que o corte pela faca não fora completo. Como havia perigo de hemorragia se forçássemos o deslocamento da cápsula, esperava-se o tempo suficiente até se deixar de sentir resistência. Na passagem do piloro, cardia e esfíncter superior do esófago por vezes sentia-se resistência. Deglutindo água, mudando o doente de posição ou dando uma «pancada seca» nas costas do doente, geralmente estes obstáculos eram ultrapassados com facilidade. É importante saber-se que quanto maior for a demora na retirada da cápsula, tanto maior poderão ser as alterações do fragmento por autólise. Uma vez a cápsula extraída, era imediatamente aberta e retirada primeiro a mola e em seguida a faca. O fragmento saía espontaneamente ou, tapando o orifício da cápsula, após se injectar soro através do tubo de polietileno. Por vezes, o fragmento ficava agarrado a um dos ganchos internos da cápsula (onde se fixa uma das extremidades da mola) e, nesse caso, com a ajuda de um instrumento rombo (utilizávamos o gancho que serve para montar a faca na cápsula) e com todo o cuidado, retirava-se o fragmento.

Colhíamos o material de biópsia sobre uma superfície apropriada — «placa de cera de dentista» — observando-o rapidamente com a ajuda de uma lupa, para uma orientação correcta, e de seguida seccionávamo-lo em dois fragmentos (microscopia óptica e electrónica). Cada fragmento era montado em material apropriado — «monofilament plastic mesh» —, ficando a secção de corte encostada a este material e a superfície vilositária livre. Usávamos este material uma vez que ele não deixava nenhum detricto aderente ao fragmento quando este era removido no laboratório para se realizarem os cortes seriados. Introduziam-se, então, os fragmentos nos líquidos de fixação respectivos. Se não se registassem demoras, o tempo gasto desde a secção do fragmento até à sua introdução no líquido de fixação não ultrapassava um a dois minutos. □

Após colheita do material, utilizávamos como fixador o líquido de Bouin *. Este, para além de facilitar o corte do material, produz menos artefactos de fixação que o formol (Lee e Toner, 1980). O material mantinha-se neste fixador durante pelo menos 2 horas, seguindo-se posteriormente as diferentes fases de desidratação e finalmente a inclusão em parafina. Realizávamos, então, um primeiro corte (5 μ m) com a finalidade de verificarmos a orientação das vilosidades. Se a orientação era correcta, iniciavam-se os cortes seriados. Caso contrário, procedia-se à reorientação do bloco de parafina.

Hemateína-eosina e ácido periódico-reagente de Schiff (PAS) eram as colorações que utilizávamos sistematicamente. Nalguns casos recorríamos a outras colorações: tricrómico de Masson, vermelho de congo, tioflavina-T e Sudão III.

O nosso material era avaliado sempre por dois observadores (Daniel Serrão e Vasconcelos Teixeira) desconhecendo o diagnóstico da doença. A cada lâmina era atribuído inicialmente um número de código, registando-se, em mapas próprios, todas as características morfológicas encontradas. Posteriormente, e após observação de todo o material, os resultados eram então agrupados por patologia e todas as lâminas reobservadas.

Procedemos à revisão de todas as biópsias jejunais por nós realizadas de 1972 a 1982, separando os casos considerados totalmente normais. Em todos estes casos normais foram também excluídas causas (ex.: tabaco, álcool, drogas) que eventualmente pudessem influenciar o padrão morfológico do intestino delgado. Ficamos assim com um grupo de 30 biópsias que constituiram o grupo padrão normal.

CARACTERÍSTICAS ANALISADAS

1. **Arquitectura Vilositária** — É essencial para uma boa interpretação da arquitectura vilositária, obter secções correctamente orientadas e realizadas no «core» central do fragmento colhido. A existência

* Líquido de Bouin — Composição: Solução aquosa de ácido pícrico ..... 750 cc
Formol (37-40%) ..... 200 cc
Ácido acético glacial ..... 50 cc

de uma fileira com 4 vilosidades normais é considerada como um bom critério de normalidade (Perera e colab., 1975).

É necessário excluir artefactos que possam dificultar a interpretação do material de biópsia. Esses artefactos podem resultar de: fixador utilizado, secções tangenciais, traumatismos, distorção do epitélio suprajacente pelas glândulas de Brunner ou nódulos linfóides, ausência de muscularis mucosae (biópsia superficial).

Considerámos que a arquitectura vilositária se encontrava alterada quando as vilosidades eram mais curtas e/ou de base mais larga.

2. **Epitélio de Superfície** — No epitélio de superfície registámos a existência de células de tipo colunar ou cuboidal, polaridade nuclear e alterações citoplasmáticas.

3. **Criptas** — Registámos a presença ou não de hiperplasia críptica e o número de figuras mitóticas.

4. **Membrana Basal** — Procurámos a presença de espessamento ou reduplicação das MB epitelial e vascular. Tal alteração referia-se à quantidade de material PAS-positivo avaliado semi-quantitativamente.

5. **Lâmina Própria** — Caracterizámos o infiltrado inflamatório quanto à intensidade e tipo celular predominante. Registámos também outras alterações, tais como edema e congestão capilar.

6. **Outras Características** — Registámos outras alterações significativas, as quais serão referidas nos diferentes grupos de patologia estudados.

AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS

Em termos morfológicos, e de acordo com Perera e colab. (1975), classificámos as alterações encontradas, no seu conjunto, em leves, moderadas e intensas.

Alterações leves: alternância de vilosidades normais e anormais, polaridade nuclear alterada, aumento de linfócitos intra-epiteliais e de figuras mitóticas, acentuação do infiltrado inflamatório da lâmina própria.

Alterações moderadas: vilosidades curtas, dilatadas e de base larga, epitélio de superfície de tipo cuboidal, aumento muito significativo do infiltrado inflamatório.

Alterações graves: ausência de vilosidades.

No estudo do nosso material seguimos «the method of blind-review» (Rubin e Dobbins, 1965). A fidelidade dos nossos resultados baseia-se, fundamentalmente, na grande experiência de um anátomo-patologista (Daniel Serrão), na ténica de colheita e processamento do material, na observação histológica exaustiva e na escolha do grupo de controle. □

MICROSCOPIA ELECTRÓNICA

Após colheita do fragmento de biópsia este era imediatamente imerso numa solução fixadora composta por glutaraldeído (3%) em cacodilato de sódio 0.1 M a pH 7.4 (Sabatini e colab., 1963).

Após fixação (cerca de 4 horas à temperatura ambiente) e lavagem durante a noite em cacodilato de sódio 0.1 M a 4°C, os fragmentos eram pós-fixados numa solução de tetroxido de osmio a 1% em cacodilato de sódio a 0.1 M (pH 7.2) e posteriormente numa solução aceto acetato de uranilo a 1% (pH 5) (Kellenberger e colab., 1958; Silva e colab., 1968; Silva e colab., 1971).

Após desidratação pelo etanol em concentrações sucessivas, permeação pelo oxipropileno e infiltração por Epon (Luft, 1961), os tecidos eram incluídos de forma orientada nesta resina. Os cortes ultra-finos, executados em áreas previamente seleccionadas — ao nível do terço médio das vilosidades — através de cortes semi-finos corados pelo azul de toluidina, eram montados em grelhas de buraco único revestidas com membrana de formvar e posteriormente contrastados pelo uranilo (Brody, 1959; Watson, 1958) e pelo chumbo (Reynolds, 1963).

Em alguns casos o fixador primário continha 1% de ácido tânico (Futaesaku e Mizuhira, 1974).

Em dois doentes portadores de DM (casos 15 e 16), foi feita a visualização ultrastrutural de lipídeos (Angermüller e Fahimi, 1982), tendo sido utilizado como controle material proveniente de uma das biópsias de um doente com esclerose sistémica.

As observações foram realizadas num microscópio electrónico Siemens 101. ■

IV - resultados

artrite reumatóide

SINTOMAS DIGESTIVOS

(Quadro IV) OITO DOS 22 DOENTES COM AR (36,4%) APRESENTAVAM sintomas digestivos. Alternância de obstipação e diarreia foi observada em 3 doentes um dos quais tinha sofrido gastrectomia por úlcera gástrica. Quatro doentes apresentavam apenas diarreia e outro doente apenas obstipação. Um dos doentes com alternância de obstipação e diarreia queixava-se de dores abdominais difusas. □

OUTRAS MANIFESTAÇÕES SISTÉMICAS

(Quadro IV) De entre as manifestações sistémicas são de referir: nódulos cutâneos (7 casos), síndrome de Raynaud (2 casos), pleuresia (3 casos), cardiopatia (1 caso) e nefropatia (3 casos). □

ABSORÇÃO INTESTINAL

(Quadro VIII) Catorze dos 22 doentes estudados (63,6%) apresentavam uma ou mais provas com resultados anormais. A prova mais vezes anormal foi a de Van Kamer (45,5%), seguindo-se por ordem de frequência o teste de Schilling (31,8%) e o da D-xilose (22,7%). Em relação ao teste de Schilling, dos 7 doentes com valores anormais, 5 realizaram a prova com factor intrínseco sendo a absorção da Vitamina B_{12} corrigida em 4 doentes. □

OUTROS PARÂMETROS LABORATORIAIS

Os valores da hemoglobina eram inferiores ao normal em 13 doentes, os do ferro sérico em 12, os da albumina sérica em 11, os do cálcio sérico em 4 e os dos lipídeos totais em 7 (Quadro VIII). Comparando simultaneamente o teste de Van Kamer e o doseamento dos lipídeos totais, verificámos que, em 13 doentes, havia correlação nas variações encontradas, isto é, em 9 doentes ambos os exames evidenciaram valores normais, e em 4 doentes o valor dos lipídeos era inferior ao normal e havia diminuição da absorção das gorduras.

O exame bacteriológico e parasitológico das fezes realizado em todos os doentes apena revelou, em 4 casos, a presença de ovos de ascaris e/ou trichuris trichiura.

No estudo imunológico realizado em 18 dos 22 doentes, verificámos algumas alterações (Quadro IX). A IgG apresentou-se elevada em 14 casos e normal em 4, a IgA elevada em 7 e normal em 11 e a IgM elevada em 5 e normal em 13 casos. As variações das imunoglobulinas séricas verificadas no nosso estudo são idênticas às descritas por outros autores (Paget e Gibofsky, 1979). O CH_{50} apresentou-se elevado em 4 casos e normal em 18, o C_4 normal em 15 e baixo num e o C_3 normal em 10 e baixo em 6 casos. □

ESTUDO RADIOLÓGICO

Não encontramos alterações significativas. □

ESTUDO HISTOLÓGICO

MICROSCOPIA ÓPTICA

Dos 22 doentes com estudo funcional, 18 foram submetidos a biópsia jejunal (Quadro X). A numeração referida no Quadro X, corresponde à dos doentes numerados de 1 a 18 no Quadro VIII.

Em 10 casos havia alteração da arquitectura vilositária com vilosidades curtas e de base larga (Fig. 3). No epitélio de superfície, as células de absorção eram do tipo colunar em todos os casos, excepto em 3,

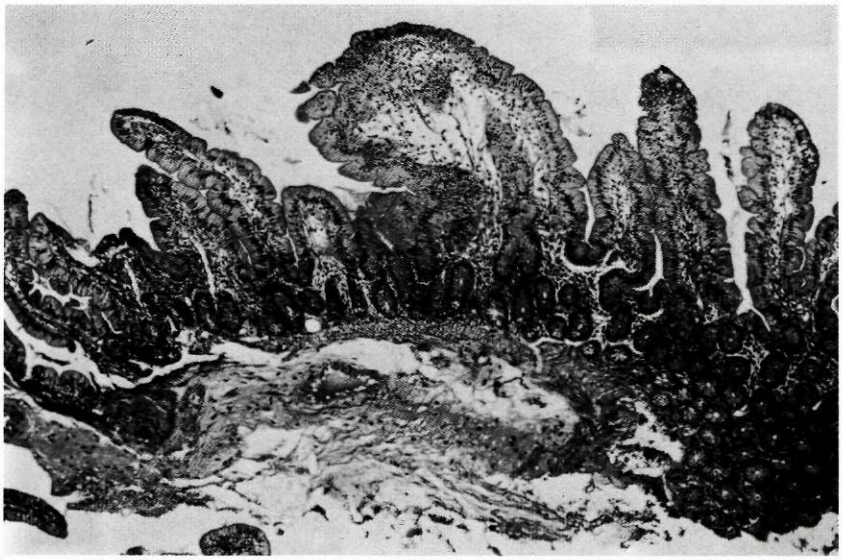


Fig. 3. Aspecto geral de fragmento de biópsia mostrando acentuada irregularidade na forma das vilosidades. (HE × 100)

em que se observavam células de tipo cuboidal (casos 6, 15 e 18), havendo um número elevado de linfócitos intra-epiteliais (Fig. 5). A polaridade nuclear apresentou-se alterada também nestes três casos. Hiperplasia das criptas (Fig. 4) foi observada em 2 casos (casos 6 e 15) e aumento da actividade mitótica foi evidente num caso (caso 6).

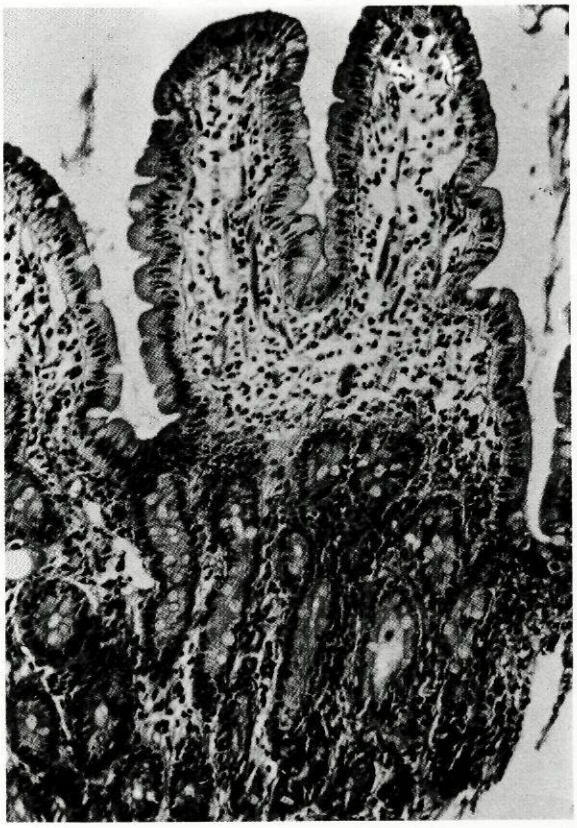


Fig. 4. Pormenor onde se pode notar fusão da base de duas vilosidades e hiperplasia das criptas. (HE × 200)

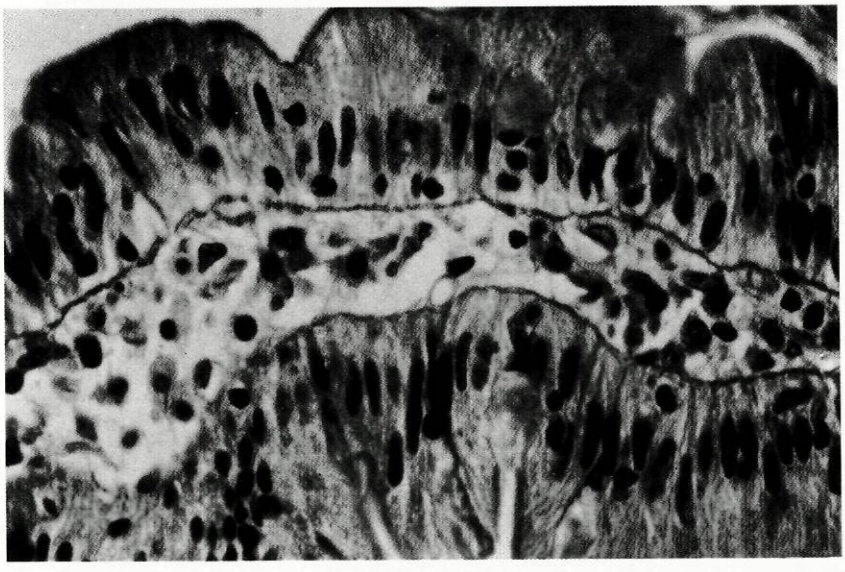


Fig. 5. Pormenor de uma vilosidade em corte longitudinal, mostrando infiltração de células mononucleadas na lâmina própria, grande número de linfócitos intra-epiteliais e espessamento da MB epitelial com aspecto espiculado. (HE × 400)

A MB epitelial (Figs. 5 e 6) evidenciou espessamento bem marcado em 4 casos (casos 2, 5, 14 e 15) acompanhando-se, num caso (caso 2), de espessamento evidente da MB vascular (Fig. 7).

Na lâmina própria verificou-se uma acentuação do infiltrado inflamatório (Fig. 5). Algumas células mononucleadas evidenciavam actividade fagocitária (Figs. 8 e 9).

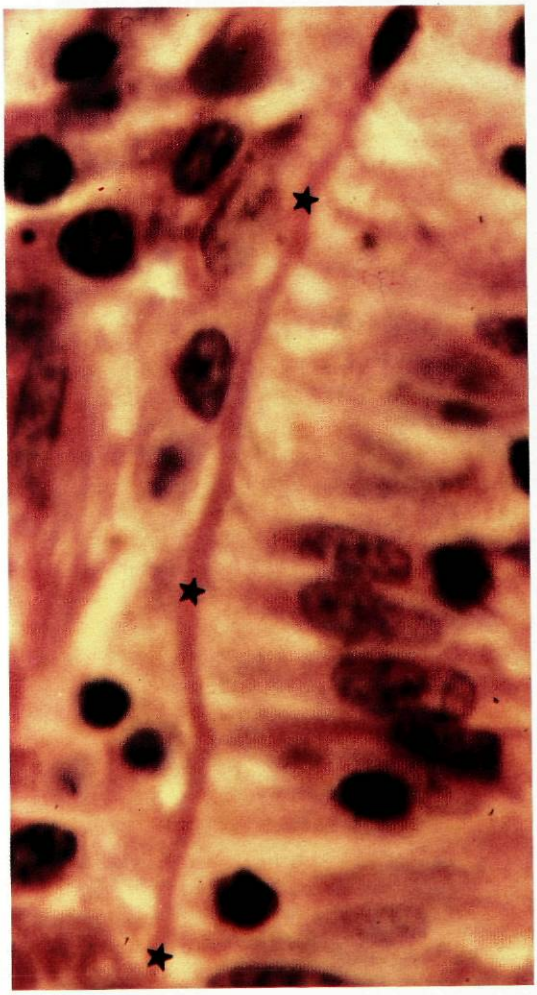


Fig. 6. Espessamento acentuado da MB epitelial. (★) (HE × 1000)

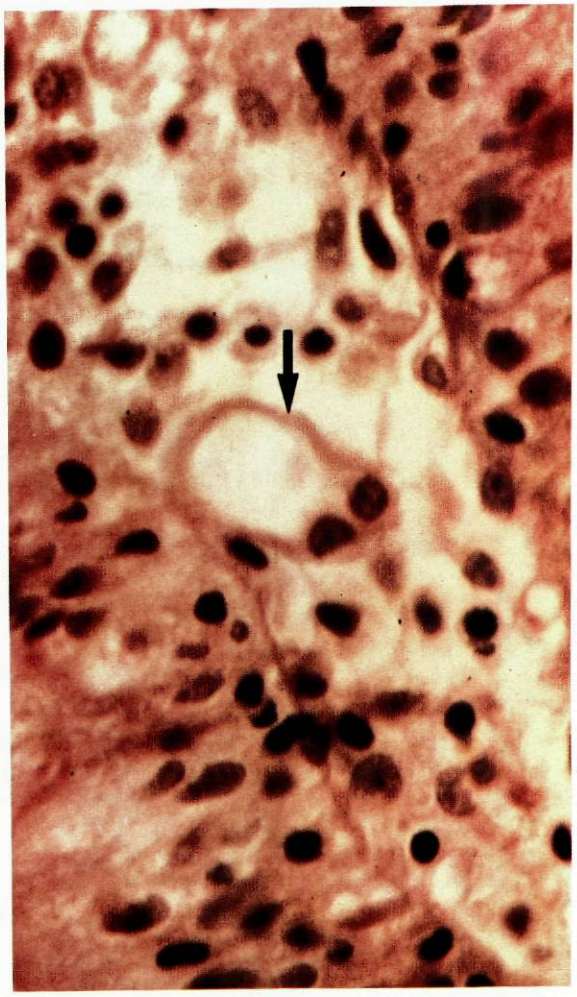


Fig. 7. Espessamento acentuado da MB vascular (➡) num capilar subepitelial. (HE × 400)

Em 3 casos (casos 2, 10 e 14) a colagenização secundária tornou estável a deformação, dando à vilosidade um aspecto rígido.

A pesquisa de substância amilóide, pelas técnicas do vermelho do Congo e da tioflavina T (Hobs e Morgan, 1963) foi sempre negativa nos 18 casos que realizaram biópsia jejunal.

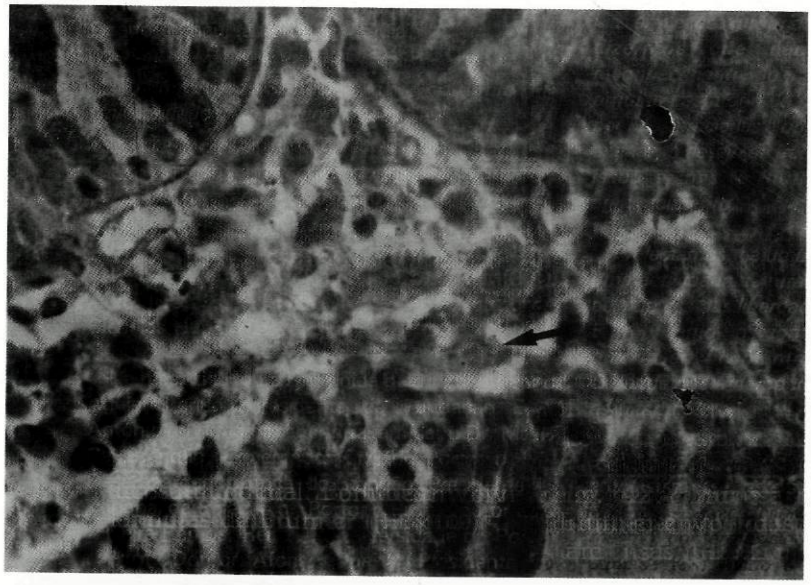


Fig. 8. Com o método de MacManus observa-se material fagocitado nas células mononucleadas (➡) e espessamento da MB epitelial. (PAS × 400)

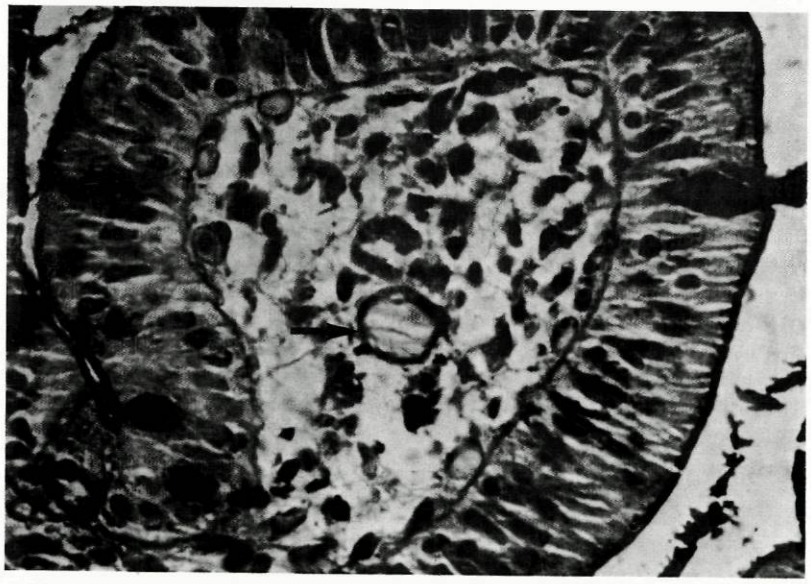


Fig. 9. Em corte transversal observa-se espessamento da MB vascular (➡) e igualmente infiltração de células mononucleadas com actividade fagocitária. (PAS × 400)

As células epiteliais de absorção das vilosidades tinham aspecto normal. As microvilosidades e os organitos intracelulares evidenciavam um padrão normal. Entre os enterócitos observavam-se numerosos teliolinfócitos (Fig. 10) caracterizados por apresentarem citoplasma



Fig. 10. Mucosa jejunal. Os enterócitos (E) mostram um aspecto normal. Entre eles observam-se numerosos teleolinfócitos (T), um dos quais, apresentando parte do citoplasma na lâmina própria (⟶), interrompe a LB (★). (Fixação: glutaraldeído-ácido tânico (×6.000)

claro, numerosos ribossomas livres e escasso retículo endoplásmico. As células epiteliais assentavam numa matriz extracelular modificada (Fig. 11). Esta matriz mascarava a LBE e era constituída por material fibrilar ou finamente granular e ainda por pequenos grupos dispersos de fibras de colagéneo. Estendia-se profundamente para a lâmina própria aí aparentando continuar-se na LB espessada dos vasos sanguíneos, sendo difícil distinguir a separação entre estas diversas zonas do material matricial.

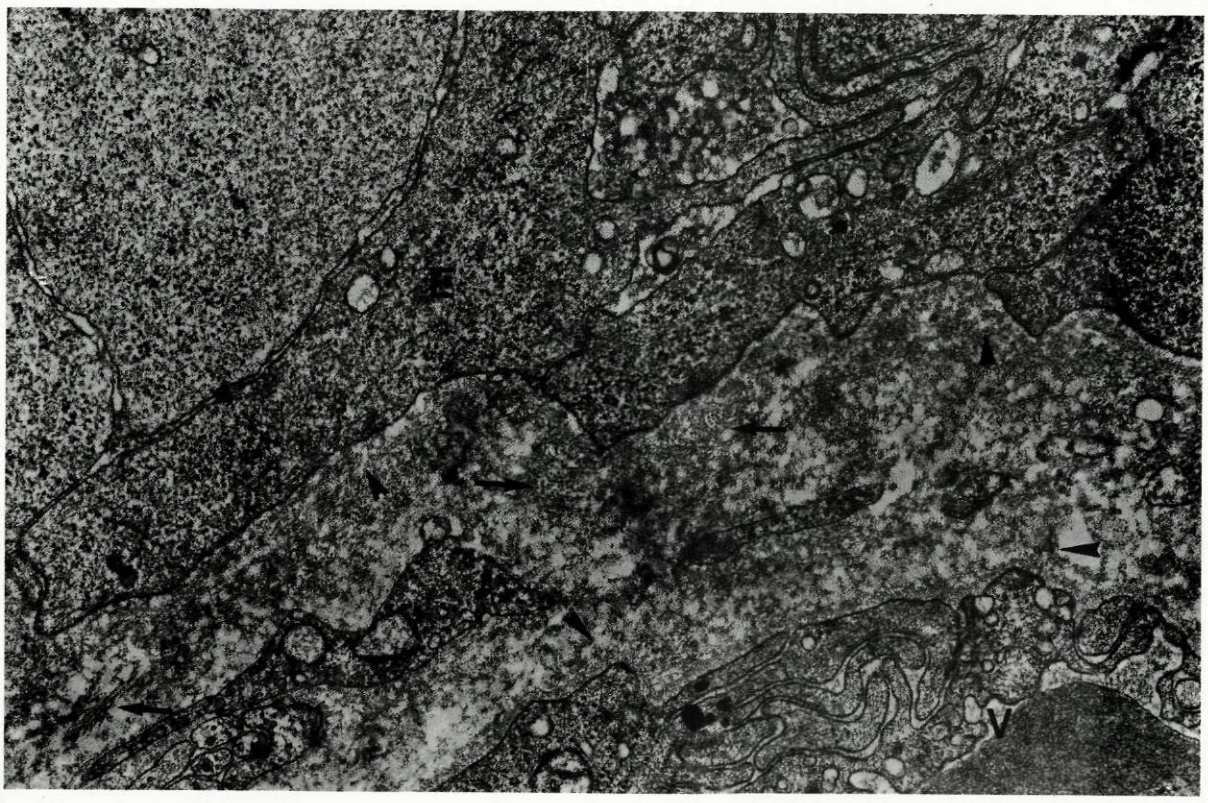


Fig. 11. Os enterócitos (E) assentam numa matriz extracelular alterada. Material matricial, com textura geral finamente granular ou fibrilar, e de onde em onde constituído por pequenos grupos de fibras de colagéneo (⟶), preenche o espaço entre os enterócitos e as células endoteliais do vaso capilar (V), mascarando as respectivas lâminas basais (➤), particularmente a epitelial. (×36.000)

Esta matriz extracelular quando tratada com ácido tânico (Fig. 12), além de evidenciar mais claramente os componentes fibrilar e granular, exibia áreas de textura mais grosseira com um arranjo que, ao corte, fazia lembrar porções de uma impressão digital. Revelava ainda a existência de material densamente «opaco aos electrões», relacionado com fibras de colagéneo.

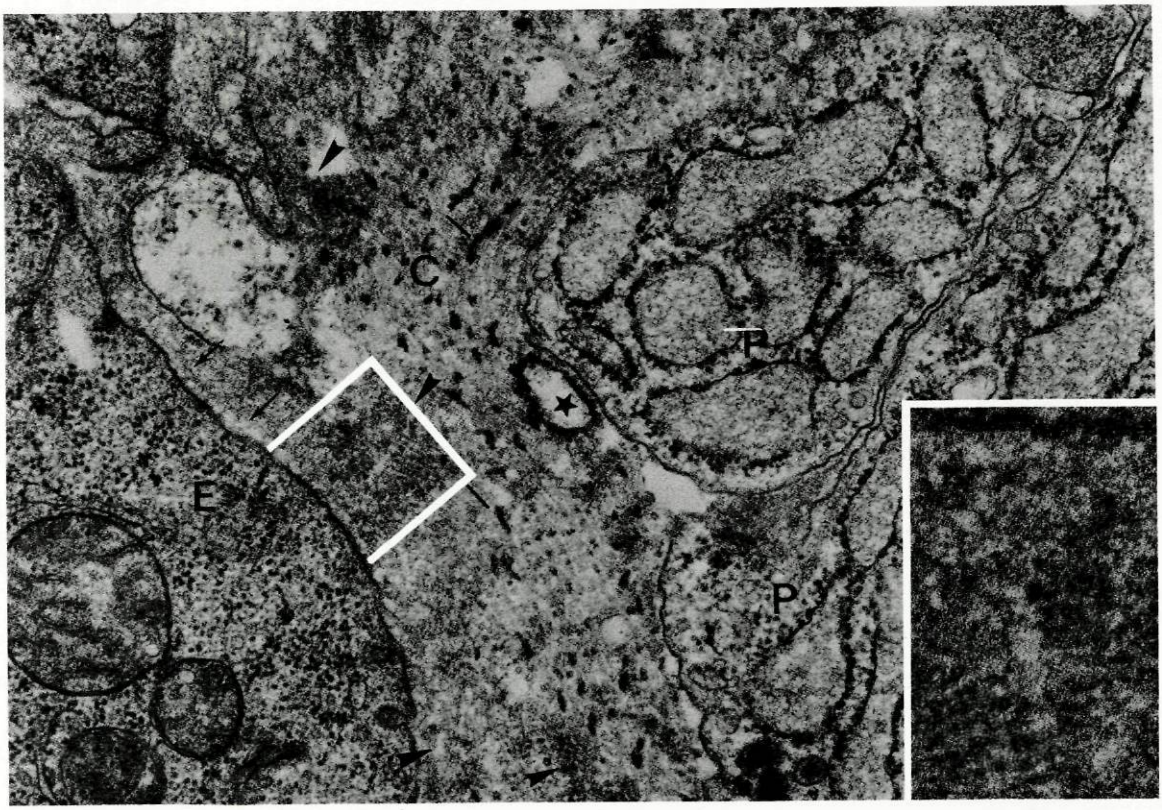


Fig. 12. Região subepitelial. A matriz extracelular preenche o espaço entre os enterócitos (E) e os plasmócitos (P). Na sua porção mais exterior é constituída por material finamente fibro-granulado, o qual impede a visualização da lâmina rara interna (⟶). De onde em onde, este material mostra uma textura mais grosseira, com um arranjo cujo perfil faz lembrar porções de uma impressão digital (➤). A camada mais interior desta matriz é constituída por feixes de fibras de colagéneo (C), com o qual se relaciona material muito denso aos electrões (⟶). Embebida no colagéneo observa-se, livre, uma cisterna de retículo endoplásmico rugoso (★) na estreita vizinhança de plasmócitos hiperactivos. (Fixação: glutaraldeído-ácido tânico ×51.000). Intercalado: maior ampliação do aspecto dermoglífico assinalado. (×132.000)

Alguns dos vasos sanguíneos apresentavam-se envolvidos por várias camadas de material fibrilar e granular (Fig. 13).



Fig. 13. Capilar da lâmina própria. O material peri-capilar dispõe-se num arranjo multilaminado (⟶). Está envolvido por plasmócitos em desagregação e por numerosas cisternas de retículo endoplásmico rugoso, livres no espaço extracelular (➡). (× 13.000)

Profundamente, na lâmina própria (Fig. 14), as células inflamatórias eram envolvidas por quantidades abundantes de diferentes tipos de fibras (colagéneo e provavelmente reticulina). Na lâmina própria ve-

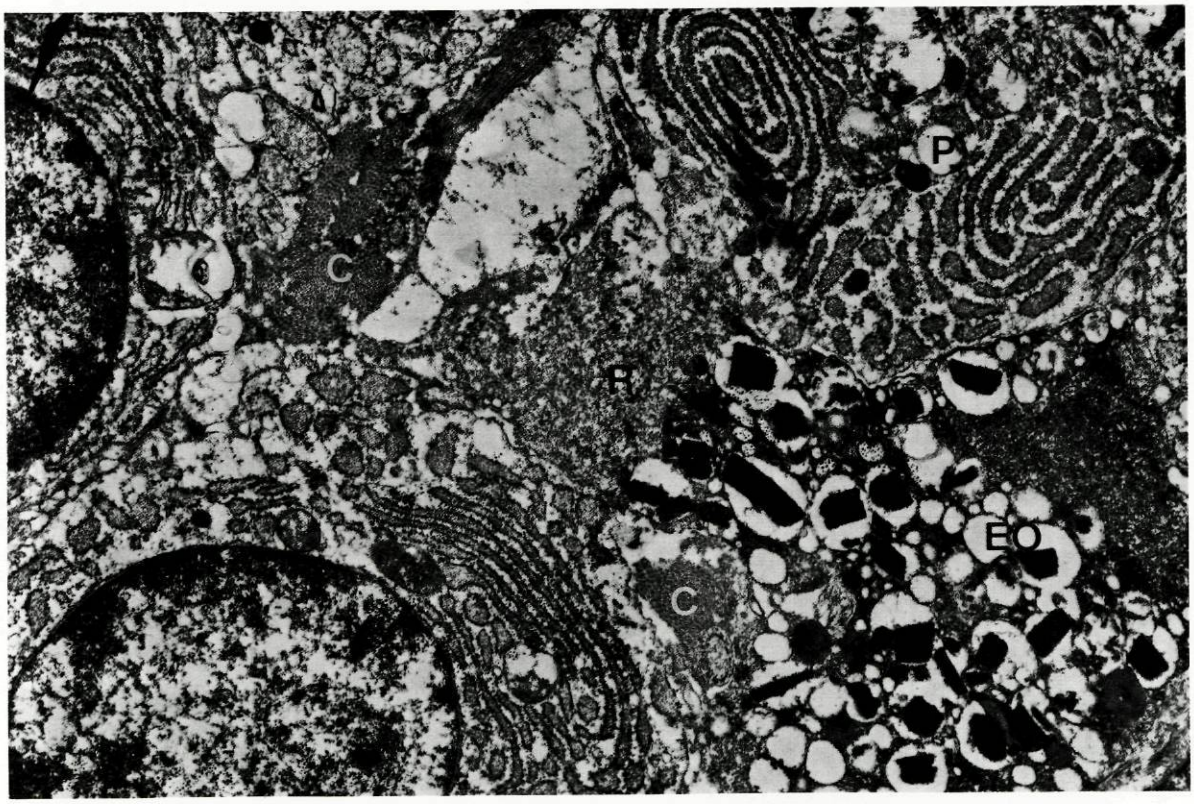


Fig. 14. Lâmina própria. Infiltrado inflamatório constituído por plasmócitos (P) e eosinófilos (EO). Estas células estão separadas por abundante material fibrilar (colagéneo — C e reticulina — R). (×14.000)

rificava-se intensa infiltração inflamatória, particularmente de plasmócitos (Fig. 15). Estes apresentavam-se em vários estados de matu-

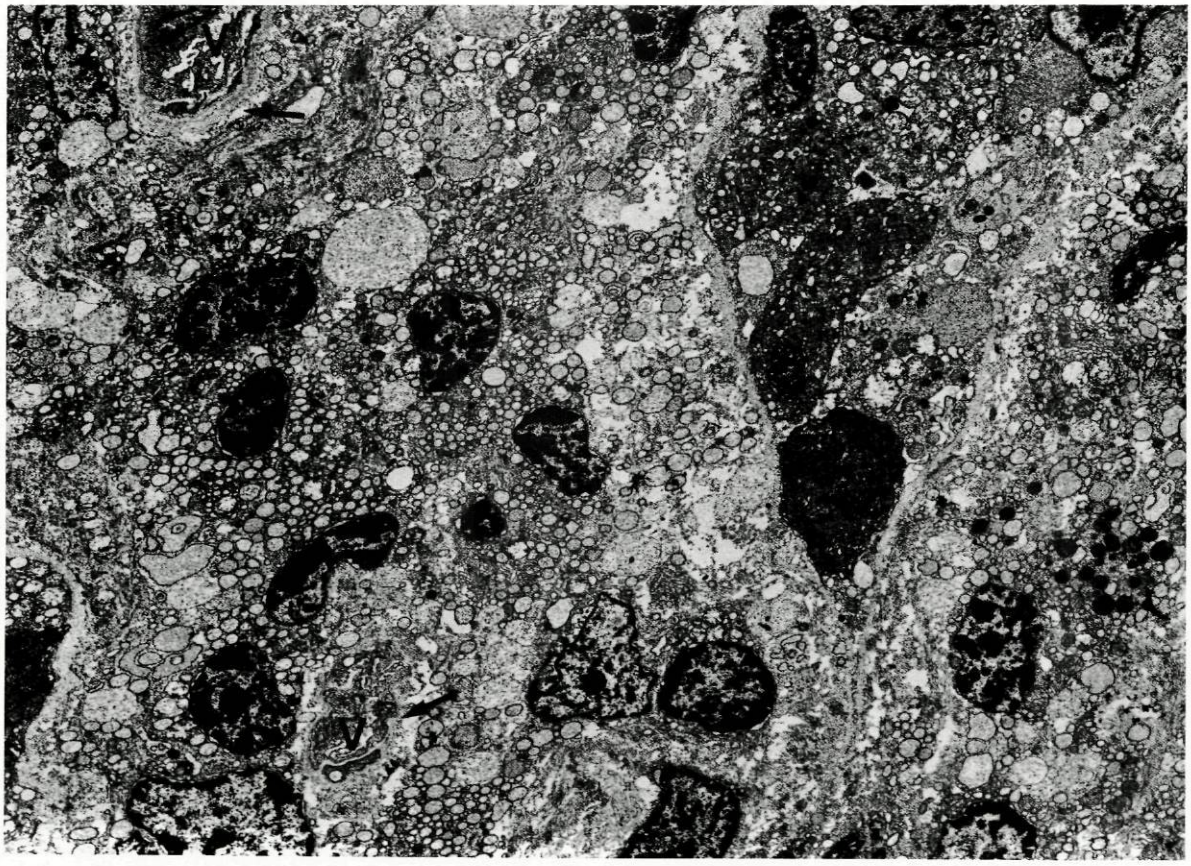


Fig. 15. Lâmina própria. Intenso infiltrado inflamatório com predomínio de plasmócitos. Vasos capilares (V) com membrana basal espessada (➡). (×3.800)

ração e actividade (Fig. 16), exibindo frequentemente gigantescas cisternas de retículo endoplásmico rugoso (Figs. 12 e 16). Algumas destas células mostravam-se desagregadas por rotura da membrana celular, nomeadamente quando localizadas na imediata vizinhança de vasos (Fig. 13). Plasmócitos hiperactivos ou suas cisternas extrusadas encontravam-se também justapostos aos enterócitos (Fig. 12). □

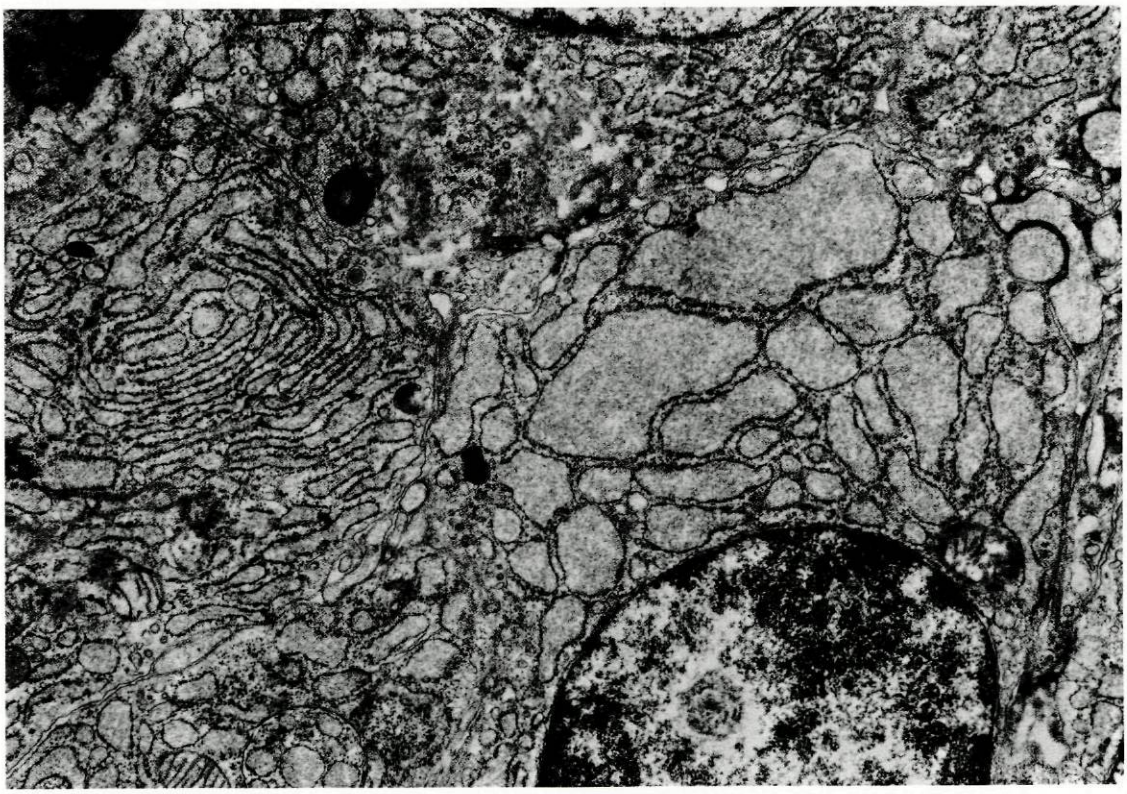


Fig. 16. Lâmina própria. Plasmócitos em diferentes fases de actividade. (×17.500)

Quadro VIII. Artrite Reumatóide

Doente n.º	Hb (g/dl)	Alb (g/l)	Lip. totais (g/l)	Fe (µg/dl)	Ca (mEq/l)	D-xilose (g/5h)	Schilling (%)	Van Kamer (g/24h)
1	13,7	39,6	6,8	60	4,5	6,1	11	4,8
2	12,2	32,5	7,5	72	4,5	6,3	5	6,2
3	11,3	39,0	4,9	52	4,7	5,8	13	5,0
4	11,5	30,2	6,5	87	5,0	7,1	14	4,8
5	14,3	31,2	3,9	60	4,6	5,9	12	5,4
6	11,1	30,6	6,2	88	4,5	5,5	11	3,1
7	14,0	33,4	6,9	70	5,4	4,8	5-13*	4,1
8	16,4	39,4	4,4	60	4,7	3,1	9-11.9*	7,7
9	7,6	35,1	8,2	23	4,5	2,4	13	5,0
10	10,7	29,4	4,5	61	5,0	6,8	11	13,6
11	10,7	37,0	6,7	30	5,1	4,9	13	9,3
12	11,3	31,5	4,0	60	5,0	7,1	21	4,9
13	14,8	33,4	7,8	90	4,7	5,2	15	18,6
14	10,6	27,2	8,4	26	5,0	7,0	13	5,8
15	13,6	35,0	6,8	60	4,5	8,2	6-15*	11,0
16	10,8	31,3	7,6	44	4,1	7,5	3-10*	2,1
17	11,1	25,5	7,4	33	4,7	6,9	13	4,8
18	13,7	36,5	7,5	70	3,8	7,4	5.3-7.7*	15,9
19**	14,7	33,9	5,1	62	4,5	3,9	11	8,8
20**	11,6	31,3	5,4	79	4,0	6,8	6	12,2
21**	10,6	28,3	7,1	42	4,3	7,2	14	8,2
22**	11,0	26,3	6,7	85	5,0	5,4	11	12,2

Alb = albumina. Ca = cálcio. Fe = ferro. Hb = hemoglobina. Lip. = lipídeos.
* = antes e depois da administração de factor intrínseco. ** = não realizaram biópsia jejunal.

Quadro IX. Artrite Reumatóide

Doente n.º	IgG (mg/100ml)	IgA (mg/100ml)	IgM (mg/100ml)	CH_{50} (U/ml)	C_3 (mg/100ml)	C_4 (mg/100ml)	RA	WR
1	2.034	184	136	40,1	60	38	—	—
2	1.400	400	90	46,4	83	41	+	+
3	1.700	240	85	39,0	75	42	—	—
4	2.200	500	290	33,0	50	35	+	+
5	...	...	...	50,0	90	41	+	+
6	1.910	300	270	38,4	...	...	+	+
7	990	300	180	42,4	...	...	+	+
8	2.120	508	284	50,0	100	39	+	+
9	1.890	470	253	39,3	50	37	—	—
10	...	...	...	52,6	120	39	+	+
11	1.900	500	180	40,0	65	37	—	—
12	2.100	510	253	40,5	75	35	—	—
13	1.720	423	235	37,6	...	...	+	+
14	1.880	400	230	41,6	85	35	+	+
15	...	...	...	47,0	120	43	+	+
16	1.920	390	200	36,6	88	12	—	—
17	1.931	400	241	51,2	...	...	+	+
18	...	...	...	52,0	...	...	—	—
19	2.110	523	250	40,8	99	32	+	+
20	2.210	450	249	47,6	97	40	—	—
21	2.200	455	220	54,0	138	42	—	—
22	1.900	230	99	45,4	...	...	+	+

RA = RA teste. WR = Waaler-Rose. ... = não realizado. — = negativo. + = positivo.

Quadro X. Artrite Reumatóide

Doente n.º	Arquitectura Vilositária	Epitélio de Superfície			
		Colunar	Cuboidal	Clarificação	Polaridade Nuclear
1	N	+	—	—	N
2	AN	+	—	—	N
3	AN	+	—	—	N
4	N	+	—	—	N
5	AN	+	—	—	N
6	AN	—	+	—	AN
7	N	+	—	—	N
8	N	+	—	—	N
9	N	+	—	—	N
10	AN	+	—	—	AN
11	N	+	—	—	N
12	AN	+	—	—	N
13	N	+	—	—	N
14	AN	+	—	—	N
15	AN	—	+	—	AN
16	AN	+	—	—	N
17	N	+	—	—	N
18	AN	—	+	—	AN

N = normal. AN = anormal. L = linfócitos. P = plasmócitos. MAC = macrófagos.

Criptas		Lâmina Basal		Lâmina Própria		
Hiperplasia	Figuras Mitóticas	Epitelial	Vascular	Infiltrado Inflamatório	Colagéneo	Edema
–	+	N	N	L+	–	–
–	+	AN	AN	L+	+	–
–	+	N	N	L+	–	–
–	+	N	N	L+	–	–
–	+	AN	N	L+P+	–	+
+	+	N	N	L+	–	+
–	+	N	N	L+	–	–
–	+	AN	N	L+P+	–	+
–	+	N	AN	L+	–	+
+	+	AN	N	MAC+	+	–
–	+	N	N	L+	–	–
–	+	N	N	P+	–	–
–	+	N	N	L+	–	–
–	+	AN	AN	L+	+	–
+	+	AN	AN	L+MAC+	–	–
–	+	N	N	L+	–	–
–	+	N	N	L+	–	–
+	+	N	N	L+MAC+	–	–

– = ausente. + = presente, aumentada, espessada.

Quadro XI. Artrite Reumatóide

Doente n.º	Membrana Basal		Complemento		
	Epitelial	Vascular	CH_{50} (U/ml)	C_3 (mg/100ml)	C_4 (mg/100ml)
2	+	+	N	N	N
5	+	N	N	N	N
8	+	N	N	N	N
9	N	+	N	↓	N
10	+	N	↑	N	N
14	+	+	N	N	N
15	+	+	N	N	N

N = normal. + = espessada. ↑ = aumentado. ↓ = diminuído.

*
* *

Não verificámos correlação entre as manifestações digestivas e outras manifestações sistémicas. Igualmente não existiu correlação entre o tempo de duração da doença e as alterações morfo-funcionais do intestino delgado.

O estudo comparativo a que nos referimos de seguida diz respeito apenas aos doentes numerados de 1 a 18 (Quadros VIII e X).

Nos 10 doentes com alteração da arquitectura vilositária verificámos má absorção intestinal em 5 (casos 2, 10, 15, 16 e 18), traduzida por valores anormais do teste de Schilling em 4 casos e da prova de Van Kamer em 3 casos.

Nos casos 7, 8, 9, 11 e 13 com provas de absorção anormais, verificámos que em 3 (casos 7, 11 e 13) não havia alterações da arquitectura vilositária nem das MB e que em 2, apenas se observaram alterações da MB epitelial (caso 8) ou da MB vascular (caso 9).

Só o estudo ultrastrutural permitiu pôr em relevo as importantes alterações da matriz extracelular (Figs. 11 e 12).

Com excepção de 2 casos (caso 8 e 9) as modificações das membranas basais foram verificadas apenas nos casos com alteração da arquitectura vilositária. No único caso com má absorção generalizada (caso 8), a arquitectura vilositária era normal mas a MB epitelial estava espessada.

Pode, portanto, concluir-se que nem sempre se verificou correlação entre as alterações funcionais (má absorção) e as morfológicas.

Não existia também correlação entre as variações do complemento (CH_{50}, C_4, C_3) e as alterações (espessamento, reduplicação) das membranas basais epitelial e vascular (Quadro XI). ■

lupus eritematoso disseminado

SINTOMAS DIGESTIVOS

(Quadro V) — TODOS OS 10 DOENTES APRESENTARAM COM MAIOR OU menor intensidade e por períodos variáveis, sintomas do foro digestivo: disfagia transitória (2 casos), dores abdominais (2 casos), obstipação (2 casos), diarreia (2 casos) e alternância de obstipação e diarreia (1 caso). □

OUTRAS MANIFESTAÇÕES SISTÉMICAS

(Quadro V) — O envolvimento de outros apararelhos e sistemas foi evidente em 7 doentes: pleuropulmonar (3 casos), cardíaco (1 caso), renal (3 casos) e nervoso (2 casos). □

ABSORÇÃO INTESTINAL

(Quadro XII) — Um ou mais testes de absorção revelaram-se anormais em 7 dos 10 doentes estudados. O teste mais vezes anormal foi o da D-xilose (5 casos), seguido do de Schilling (3 casos) e do de Van Kamer (2 casos). Em dois dos 5 casos com teste de D-xilose anormal, existia nefropatia associada. Nos três casos com teste de Schilling anormal, a adição de factor intrínseco normalizou os valores num doente. □

OUTROS PARÂMETROS LABORATORIAIS

Alterações nos níveis da hemoglobina foram encontrados em 3 doentes, do ferro sérico em 4, da albumina em 4, da calcémia em 3 e dos lipídeos totais em 2 (Quadro XII).

O exame bacteriológico e parasitológico das fezes revelou a presença de ascaris (2 casos) e trichuris trichiura (2 casos).

Variações nos níveis das imunoglobulinas foram verificadas em alguns doentes (Quadro XIII). A IgG apresentou-se elevada em 4 casos, a IgA num caso e a IgM elevada em 3 e baixa num caso. Hipocomplementemia foi verificada em 70% dos casos: valores baixos de CH_{50} em 5 casos, de C_4 em 3 casos e de C_3 em 7 casos. □

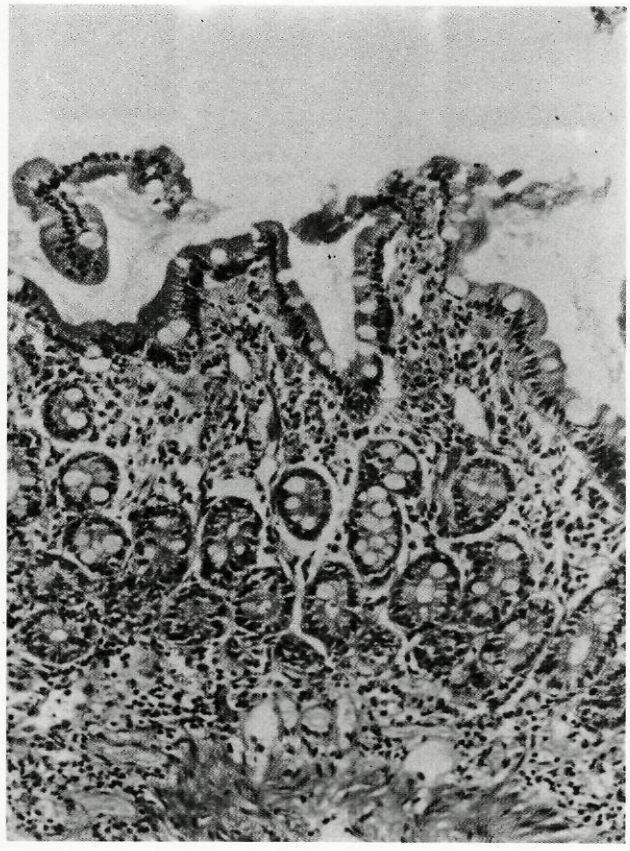
ESTUDO RADIOLÓGICO

Não se encontraram alterações dignas de registo. □

ESTUDO HISTOLÓGICO

MICROSCOPIA ÓPTICA

A arquitectura vilositária apresentou-se alterada em 8 dos 10 doentes estudados (Quadro XIV), traduzindo-se por vilosidades irregulares, mais curtas e por vezes de base alargada (Fig. 17).



No epitélio de superfície observaram-se as seguintes modificações: células epiteliais cúbicas (2 casos), clarificação do citoplasma (4 casos), polaridade nuclear alterada, com núcleos picnóticos e dispostos a diferentes níveis (2 casos), extrusão celular (3 casos) e exsudação intensa (1 caso). Num dos casos (caso 1),a par dos fenómenos de extrusão celular, foi evidente no PAS, a escassez de células mucosas do epitélio de superfície, comparando com outras áreas adjacentes do mesmo fragmento de biópsia. É de salientar também a presença (casos 3 e 7) de vacúolos subepiteliais («bleb») (Fig. 18). Hiperplasia das criptas foi evidente em 2 doentes (casos 3 e 6), ambos com alteração

Fig. 17. Mucosa com vilosidades curtas e de base larga; infiltrado discreto e aspecto condensado da lâmina própria. (HE × 200)

marcada de arquitectura vilositária, num padrão de tipo hiperregenerativo (Riecken e Martin, 1973).

Nos casos 3, 6, 9 e 10 observaram-se muitas «células claras» a nível das criptas. A presença de tais células merece um estudo mais aprofundado, que ultrapassa o âmbito deste trabalho.

A membrana basal epitelial evidenciou alterações estruturais em 6 dos 10 doentes estudados. Essas alterações, traduzidas ao microscópio de luz por espessamento ou reduplicação (Figs. 19 e 20), pare-



Fig. 18. Extremidade de uma vilosidade com vesícula intra-epitelial com células linfóides e algum material eosinófilo no interior. Notar à esquerda o início do descolamento epitelial (⟶). (HE × 400)

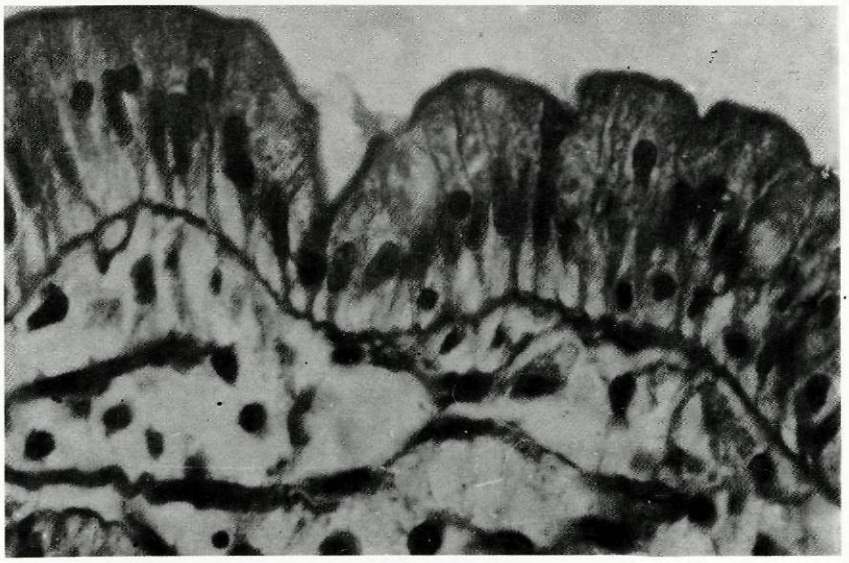


Fig. 19. Espessamento da MB. (HE × 400)

cem ser devidas a colagenização secundária (PAS negativo), tendo sido observados com maior expressão num dos casos (caso 5), numerosos fibroblastos dispostos ao longo da MBE. A membrana basal vascular evidenciou também alterações idênticas em 6 doentes, coincidindo em 3 casos com a modificação estrutural da MBE (Figs. 21, 22 e 23).

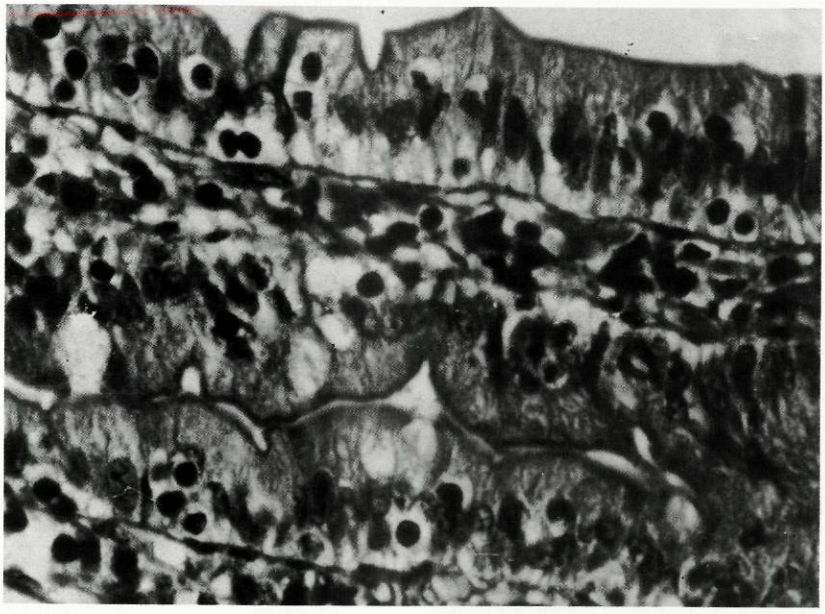


Fig. 20. Além de espesamento da MB, nota-se grande número de linfócitos intra-epiteliais. (HE × 400)

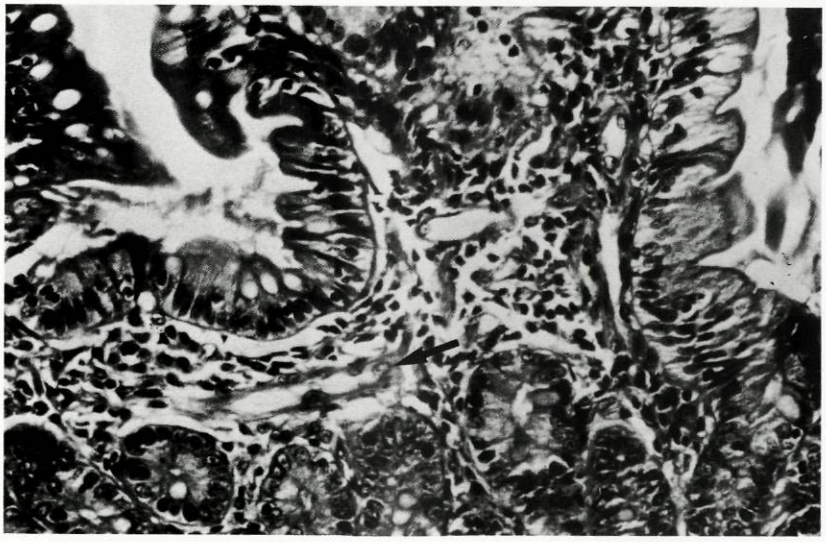


Fig. 21. Aspecto da lâmina própria com alguns vasos capilares de parede espessada, fibrilar. (⟶) (HE × 200)

O infiltrado inflamatório da lâmina própria revelou-se sempre pouco marcado. A ausência de inflamação marcada em situações nas quais se admite a participação de ICs é um facto conhecido e não exclui a possibilidade de lesões funcionais concomitantes (Brentgens e Andres, 1982).

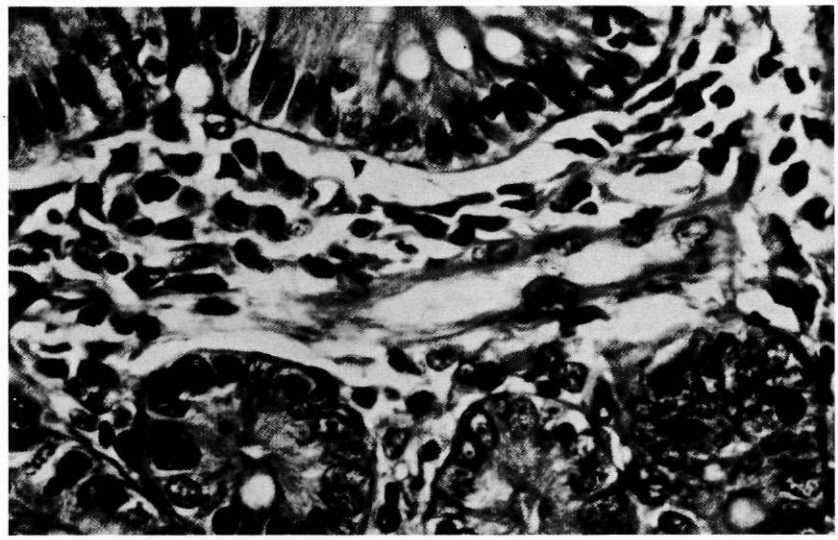


Fig. 22. Pormenor de um capilar arteriolar da lâmina própria com tumefacção endotelial e aspecto fibrilar da estrutura da parede. (HE × 400)

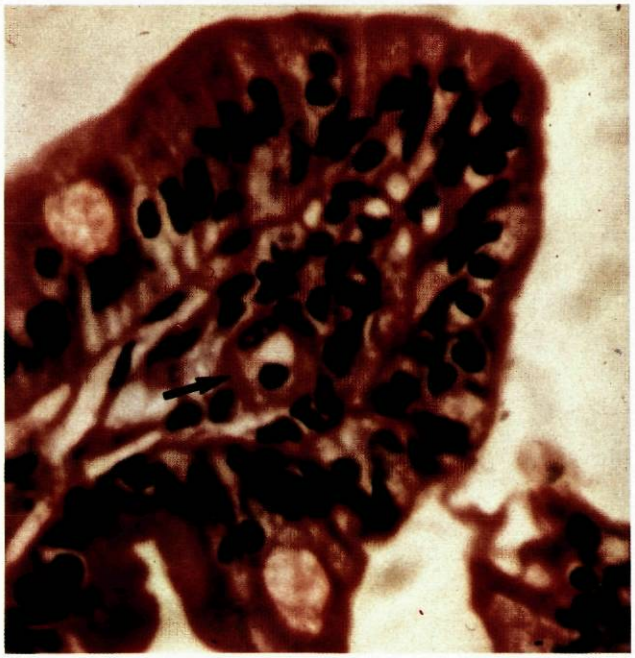
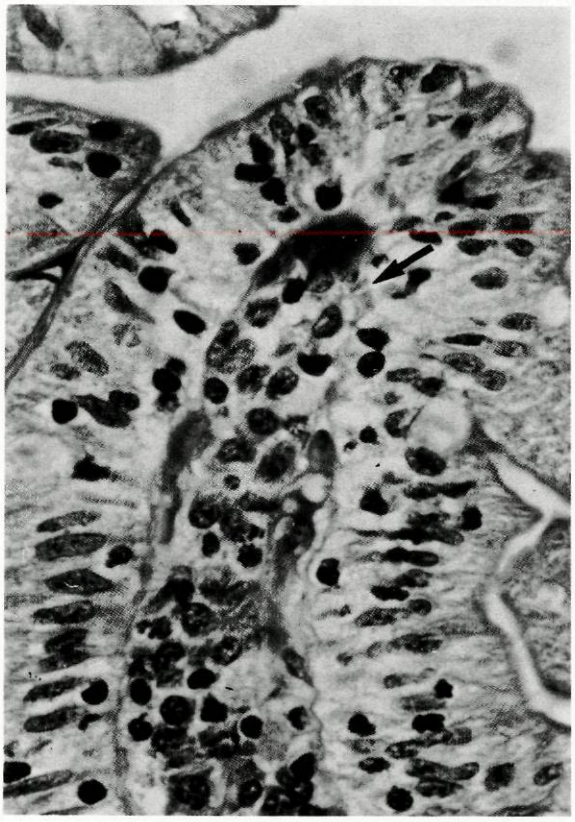


Fig. 23. Notar na lâmina própria um capilar de parede muito espessa, hialina (➡) (HE × 400)

Edema do eixo conjuntivo (3 casos) e congestão capilar (6 casos) foram igualmente observados (Fig. 24).



Em 4 casos observaram-se imagens tipo «wire-loop» (Figs. 25, 26 A e B) semelhantes às descritas a nível renal. Pudemos ainda verificar que as alterações vasculares não se limita-

Fig. 24. Extremidade de uma vilosidade com congestão capilar acentuada e aspecto de «dissolução» da MB (⟶); infiltrado muito abundante de linfócitos sob e entre as células epiteliais. No eixo vilositário predominam os plasmócitos. (HE × 400)

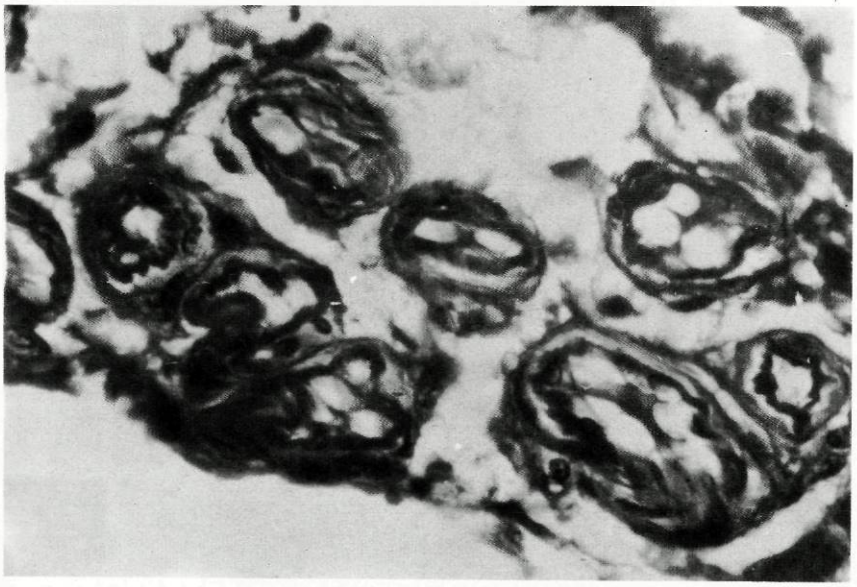


Fig. 25. Grupo de capilares de parede espessada com separação muito nítida entre a basal e os restantes elementos conjuntivos da parede. (HE × 400)

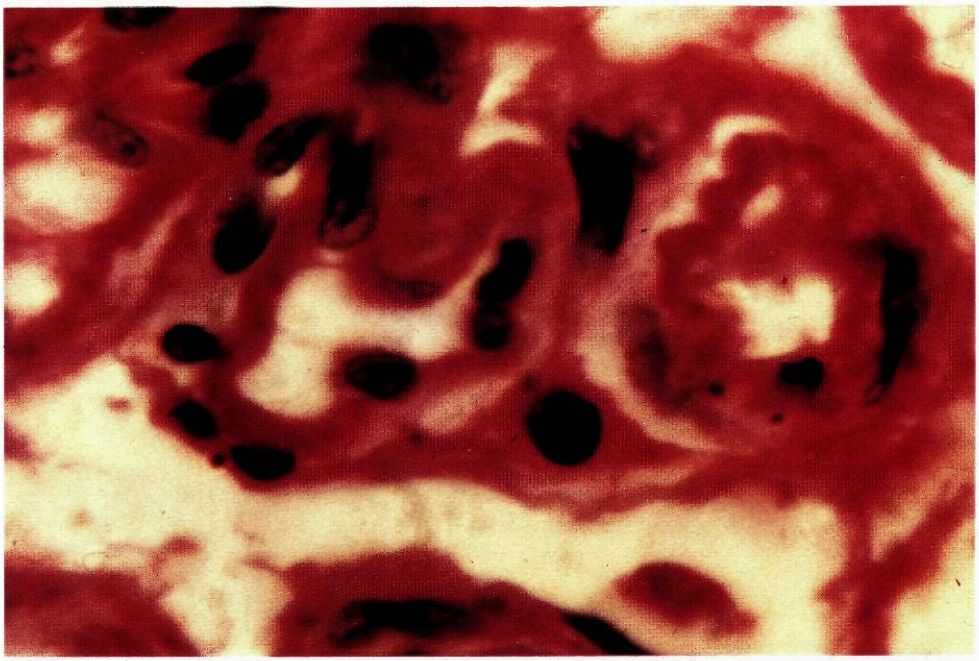


Fig. 26 A▲ Fig. 26 B▼

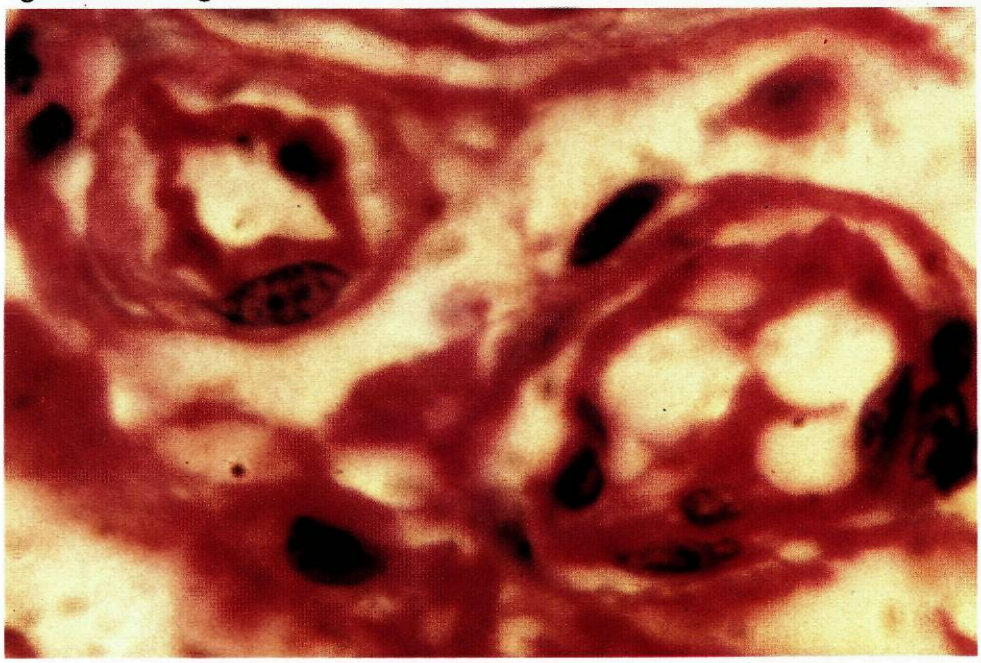


Fig. 26 A e B. Pormenores da alteração vascular mostrando um espessamento homogéneo, hialino e ondulado da MB. (HE × 400)

vam apenas aos capilares arteriais, mas envolviam igualmente vénulas pós-capilares (Fig. 27).

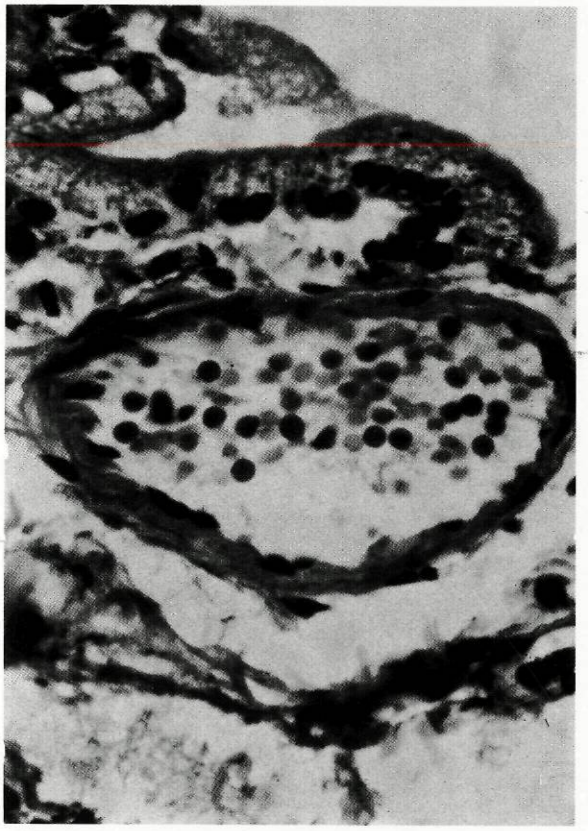


Fig. 27. Veia de médio calibre da submucosa (relação com o epitélio é artefacto), de parede espessada e fibrilar. (HE × 400)

MICROSCOPIA ELECTRÓNICA

Os enterócitos tinham aspecto normal evidenciado, nomeadamente, pela observação das microvilosidades e dos organitos intracelulares.

A análise ultrastrutural, sobretudo quando efectuada com resolução apropriada, revelou diversas alterações da matriz extracelular justa-epitelial e justa-endotelial (Figs. 28 a 32). Todos os 10 casos estudados apresentavam as LB epitelial e vascular alteradas. A expressão dessa alteração era, no entanto, variável e consistia na maior ou menor preponderância de diversas anormalidades estruturais.

Por vezes era patente um espessamento da lâmina densa (Fig. 28). Só num caso (Fig. 29) a lâmina densa se confinava à espessura normal (200 Å).

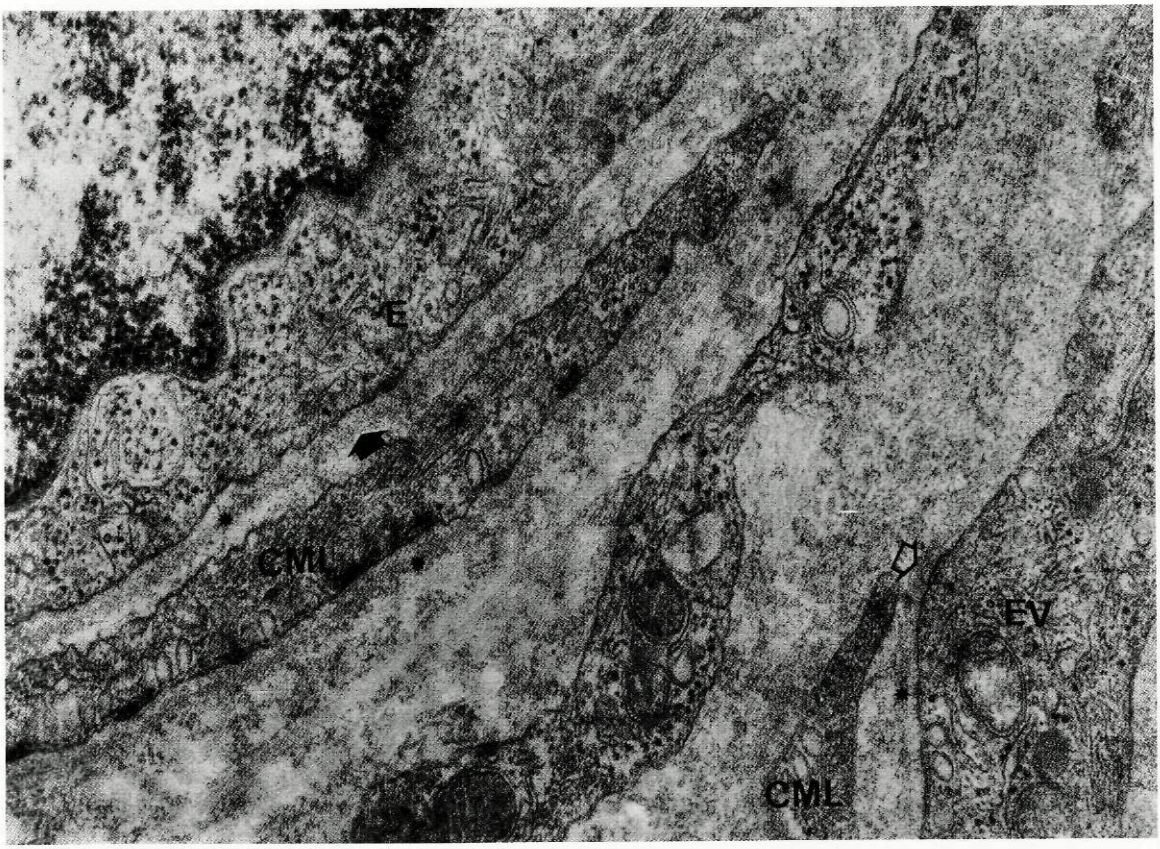


Fig. 28. Espaço compreendido entre epitélio (E) e endotélio capilar (EV). Junto das lâminas basais epitelial (▲) e endotelial (△) observam-se células musculares lisas (CML). As lâminas densas (✱) das lâminas basais epitelial, endotelial e muscular estão espessadas. (× 60.000)

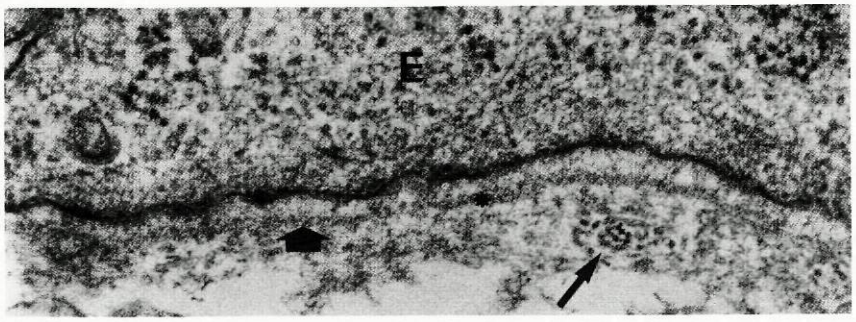


Fig. 29. Lâmina basal (▲) de enterócito (E). A lâmina densa (✱) tem espessura normal (cerca de 200 Å). Na área da lâmina rara interna observa-se material denso grosseiramente granulado (➡). (× 85.000)

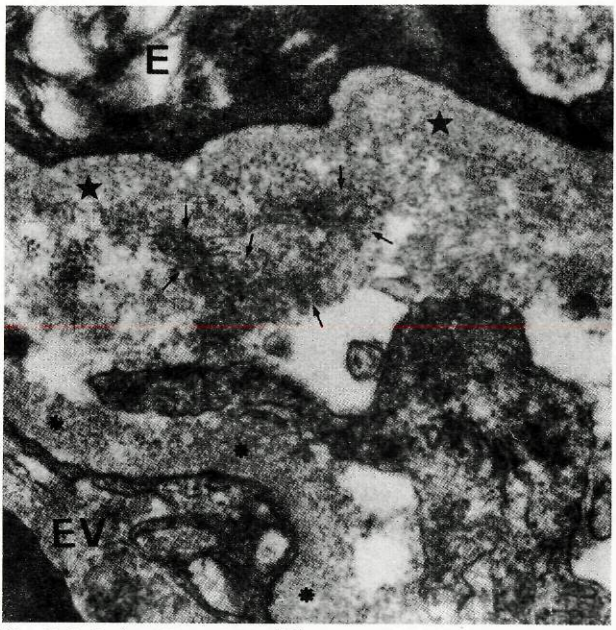
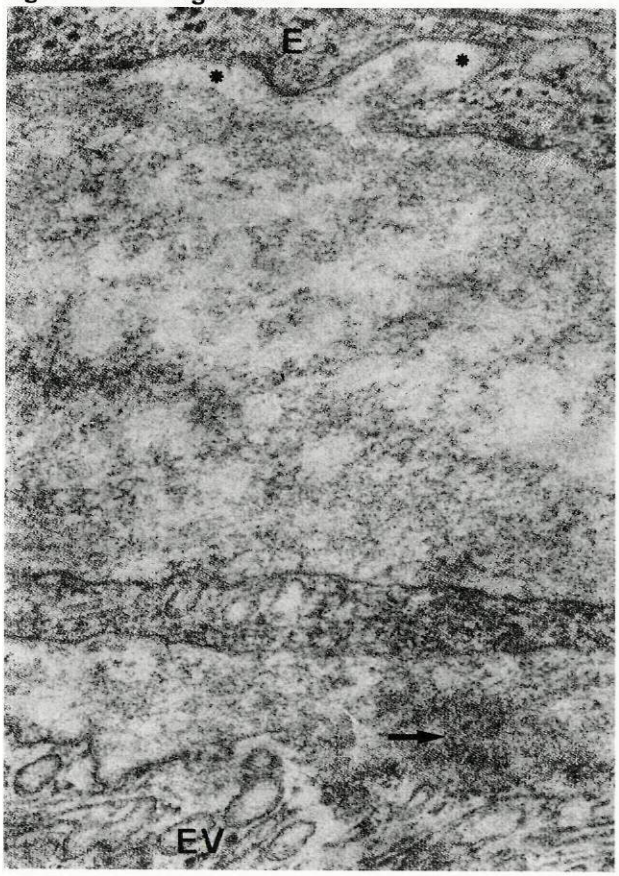


Fig. 30 A ▲ Fig. 30 B ▼



Noutros campos, o material matricial das diversas camadas das LB tinha, em geral, um aspecto muito denso e espessado, não sendo possível, por isso, diferenciá-las (Figs. 30 A e B e 31).

Fig. 30 A e B. Dois aspectos do espaço compreendido entre epitélio (E) e endotélio capilar (EV). **(A)** — Na lâmina basal epitelial (★) não se diferenciam a lâmina densa da lâmina rara interna. Na área desta observam-se territórios mais opacos (⟶), irregulares, de limites mal definidos, com material mais ou menos finamente granulado. Na lâmina basal endotelial (✱) não se distinguem, entre si, as suas três camadas. No seu conjunto o material matricial tem aspecto denso e homogéneo e dispõe-se em camada espessa. **(B)** — A lâmina densa da basal epitelial está muito espessada. A lâmina rara externa apresenta sinais de lesão (✱). Na lâmina basal endotelial observa-se um território mais opaco (⟶) em que parte do seu perfil assemelha-se a uma impressão digital. (× 95.000)

Em 4 casos visualizaram-se, na área das lâminas basais, territórios de maior densidade aos electrões, resultante da presença de material ora grosseiramente granulado ou ponteado, ora mais ou menos amorfo (Fig. 30). A disposição geral deste material conferia um aspecto manchado aos perfis (Fig. 31). Estas disposições foram apenas observadas nos casos em que a microscopia óptica havia revelado imagens tipo «wire-loop». □



Fig. 31. Lâminas basais endoteliais de dois capilares justa-epiteliais. O arranjo normal do material matricial em três extractos está substituído pela sua disposição em camada única, espessa e densa. Em alguns territórios, material ainda mais opaco mostra-se finamente ponteado ou organiza grânulos (►). A variação de densidades confere ao perfil um aspecto manchado. (× 75.000)

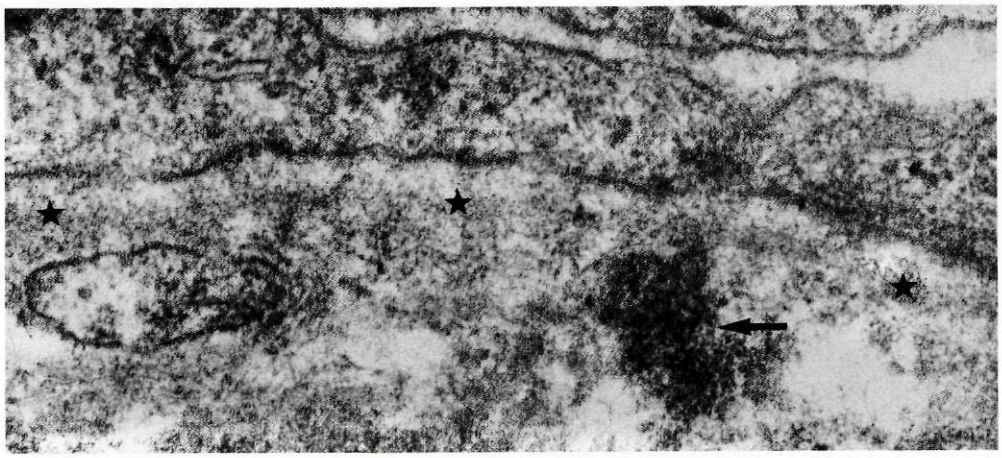


Fig. 32. Lâmina basal epitelial (★). Na lâmina rara interna observam-se territórios de material muito denso e finamente ponteado (➡). (× 95.000)

*
* *

Não verificámos simultaneidade entre o envolvimento do intestino delgado e o de outros aparelhos e sistemas, assim como não verificámos correlação entre o tempo de evolução da doença e as alterações morfo-funcionais do delgado.

Com excepção de 2 doentes (casos 8 e 10), todos os outros com provas de absorção anormais apresentavam alterações do padrão morfológico. Dos 8 casos com alteração da arquitectura vilositária, 3 (casos 1, 4 e 9) não se acompanharam de má absorção.

Verificámos que 5 dos 6 casos com espessamento da MBV apresentavam valores baixos de CH_{50} e/ou das suas fracções C_4 e C_3 (Quadro XV). Os casos com hipocomplementémia e sem alterações aparentes ao nível da MBV, apresentavam MBE anormal (casos 5 e 10). O único caso com normalidade estrutural, incluindo a MBE e a MBV, não apresentou alterações do complemento (caso 8). ■

Quadro XII. Lupus Eritematoso Disseminado

Doente n.º	Hb (g/dl)	Alb (g/l)	Lip. totais (g/l)	Fe (μg/dl)	Ca (mEq/l)	D-xilose (g/5h)	Schilling (%)	Van Kamer (g/24h)
1	13,0	41,3	5,4	70	4,5	7,4	17	2,2
2	9,6	27,8	7,3	34	4,5	4,2	13	4,3
3	11,8	33,4	6,9	55	4,8	4,5	8-19*	2,4
4	15,6	41,4	8,4	75	5,9	6,9	16	5,1
5	9,4	26,9	5,5	42	4,1	2,5	6-7*	8,3
6	15,8	32,3	9,3	85	4,9	8,8	22	9,4
7	13,0	40,7	9,3	90	4,7	4,3	14	3,2
8	13,1	31,1	11,4	50	3,9	3,2	12	4,1
9	12,8	39,5	6,7	120	5,8	7,0	20	2,3
10	14,2	40,7	11,7	100	4,3	5,5	6-6	4,4

Alb = albumina. Ca = cálcio. Fe = ferro. Hb = hemoglobina. Lip. = lipídeos. * = antes e depois da administração de factor intrínseco.

Quadro XIII. Lupus Eritematoso Disseminado

Doente n.º	IgG (mg/100ml)	IgA (mg/100ml)	IgM (mg/100ml)	CH_{50} (U/ml)	C_3 (mg/100ml)	C_4 (mg/100ml)
1	1.476	141	173	32,7	73	28
2	960	320	190	33,2	75	32
3	1.920	520	300	29,9	78	29
4	1.500	250	175	27,3	72	18
5	2.980	222	131	28,5	49	15
6	1.630	320	162	50,0	114	46
7	1.670	299	20	46,0	75	36
8	4.190	175	63	43,4	104	27
9	2.120	120	340	50,0	106	49
10	1.520	194	410	5,0	20	1

Quadro XIV. Lupus Eritematoso Disseminado

Doente n.º	Arquitectura Vilositária	Epitélio de Superfície			
		Colunar	Cuboidal	Clarificação	Polaridade Nuclear
1	AN	+	—	+	N
2	AN	+	—	—	N
3	AN	+	+	—	AN
4	AN	+	—	—	N
5	AN	+	—	—	N
6	AN	+	+	—	AN
7	AN	+	—	+	N
8	N	+	—	+	N
9	AN	+	—	+	N
10	N	+	—	—	N

N = normal. AN = anormal. L = linfócitos. P = plasmócitos. — = ausente.

Criptas		Membrana basal		Lâmina Própria			
Hiperplasia	Figuras Mitóticas	Epitelial	Vascular	Infiltrado Inflamatório	Colagéneo	Edema	Congestão Capilar
–	+	N	+	L+	+	–	–
–	+	N	+	L+	+	–	+
+	+	+	+	L+P+	+	–	+
–	+	+	+	L+	+	–	+
–	+	+	N	L+	+	+	–
+	+	+	N	L+	+	–	+
–	+	+	+	L+	+	+	+
–	+	N	N	L+P+	–	+	–
–	+	N	+	L+	+	–	–
–	+	+	N	P+	–	–	+

+ = presente, aumentada, espessada.

Quadro XV. Lupus Eritematoso Disseminado

Doente n.º	Membrana Basal		Complemento		
	Epitélio	Vasos	CH_{50} (U/ l)	C_3 (mg/100ml)	C_4 (mg/100ml)
1	N	+	↓	↓	N
2	N	+	N	↓	N
3	+	+	↓	↓	N
4	+	+	↓	↓	↓
5	+	N	↓	↓	↓
6	+	N	N	N	N
7	+	+	N	↓	N
8	N	N	N	N	N
9	N	+	N	N	N
10	+	N	↓	↓	↓

N = normal. + = presente, aumentada, espessada. ↓ = diminuído.

SINTOMAS DIGESTIVOS

(Quadro VI) — TRADUZIRAM-SE POR DISPEPSIA (CASOS 9 E 10), DISFAGIA (casos 5, 6, 7 e 10), dores abdominais (casos 1, 2, 4 e 8), obstipação (casos 1 e 7), diarreia (casos 2, 3, 5 e 8) e alternância de obstipação e diarreia (casos 4 e 6). □

OUTRAS MANIFESTAÇÕES SISTÉMICAS

(Quadro VI) — Todos os doentes estudados apresentaram fenómeno de Raynaud. Envolvimento cardíaco (1 caso), pleuropulmonar (4 casos) e nervoso (1 caso), foi verificado em alguns doentes. Num doente (caso 2) foi diagnosticada micose fungóide. □

ABSORÇÃO INTESTINAL

(Quadro XVI) — Em 4 dos 10 doentes estudados, um ou mais testes de absorção revelaram-se anormais. O teste mais vezes anormal foi o da D-xilose (3 casos), seguido do de Van Kamer (2 casos) e do de Schilling (1 caso). Num dos doentes com excreção diminuída da D-xilose havia litíase renal associada. No doente com teste de Schilling anormal (caso 2), a adição de factor intrínseco normalizou o valor inicial. A associação das três provas de absorção anormais verificou-se apenas num doente (caso 2). □

OUTROS PARÂMETROS LABORATORIAIS

Alterações nos níveis da hemoglobina foram encontradas em 2 doentes, do ferro sérico em 1, da albumina em 3, da calcémia em 2 e dos lipídeos totais em 3 (Quadro XVI). Dos 3 doentes com hipolipidémia 2 apresentavam valores baixos do cálcio sérico.

O exame bacteriológico e parasitológico das fezes revelou a presença de ascaris (3 casos) e trichuris trichiura (3 casos).

No estudo imunológico (Quadro XVII) verificámos aumento de IgG em 5 casos, de IgA num caso e de IgM num caso. Num doente (caso 6) veri-

ficaram-se valores baixos de IgM e do C_3 que, no entanto, se tornaram normais posteriormente. Três doentes apresentaram valores baixos de CH_{50} e/ou das suas fracções C_4 e C_3. Nos casos em que se determinou o AAN este foi sempre negativo. □

ESTUDO RADIOLÓGICO

Em nenhum dos casos encontrámos alterações significativas do padrão radiológico. □

ESTUDO HISTOLÓGICO

MICROSCOPIA ÓPTICA

Intestino delgado — A arquitectura vilositária apresentou-se alterada em 7 casos (Quadro XVIII). Nalguns deles observaram-se modificações do epitélio de superfície, traduzidas pela presença de células epiteliais ligeiramente achatadas (casos 1, 3 e 4) e polaridade nuclear alterada (casos 3 e 4). Hiperplasia das criptas foi observada apenas num doente (caso 1), com deformação do padrão vilositário e alteração do epitélio de superfície. Em nenhum dos doentes estudados se evidenciou aumento da actividade mitótica.

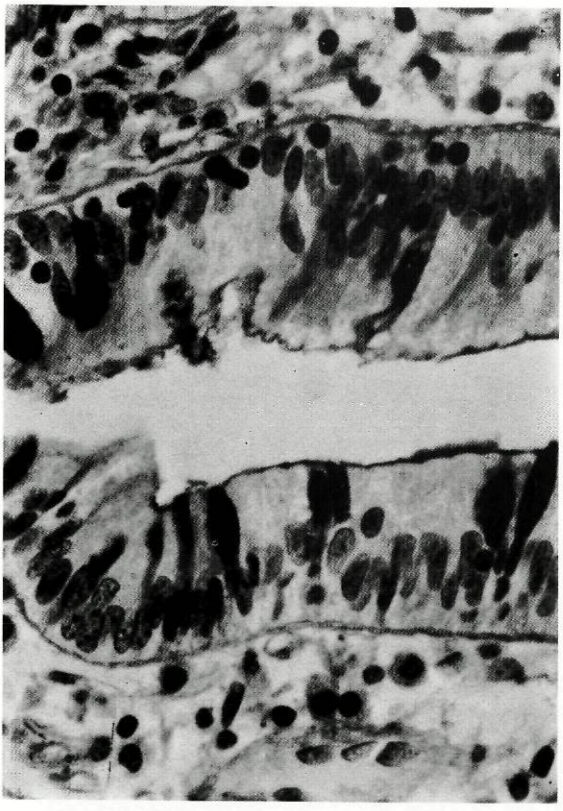


Fig. 33. Mucosa jejunal. MB epitelial muito nítida e com reduplicação fibrilar. (HE × 200)

Em 2 casos (casos 2 e 6) a MB epitelial era muito nítida, com reduplicação de tipo fibrilar (Figs. 33 e 34). Igualmente nestes 2 casos se verificou reforço da MB dos vasos, não só nos do córion das vilosidades (Fig. 35), como também nos da submucosa (Fig. 36), onde o espessamento e ondulação da MB eram muito nítidos.



Fig. 34. Mucosa jejunal. Pormenor dessa reduplicação (HE × 400)



Fig. 35. Mucosa jejunal. Reforço da MB epitelial e vascular (➡) (HE × 400)

Na lâmina própria o infiltrado inflamatório, de predomínio linfocitário, revelou-se sempre escasso. A este nível observou-se edema (casos 1, 3, 4 e 7) e congestão capilar (casos 1, 4 e 7).

As CML do eixo vilositário mostraram em todos os casos, excepto num (caso 4), franco desenvolvimento (Figs. 37 e 38), adoptando por vezes, um aspecto ondulado (Fig. 39). Em corte transversal, assumiam aspecto turbilhonado, nodular (Fig. 40), muito sugestivo de proliferação.

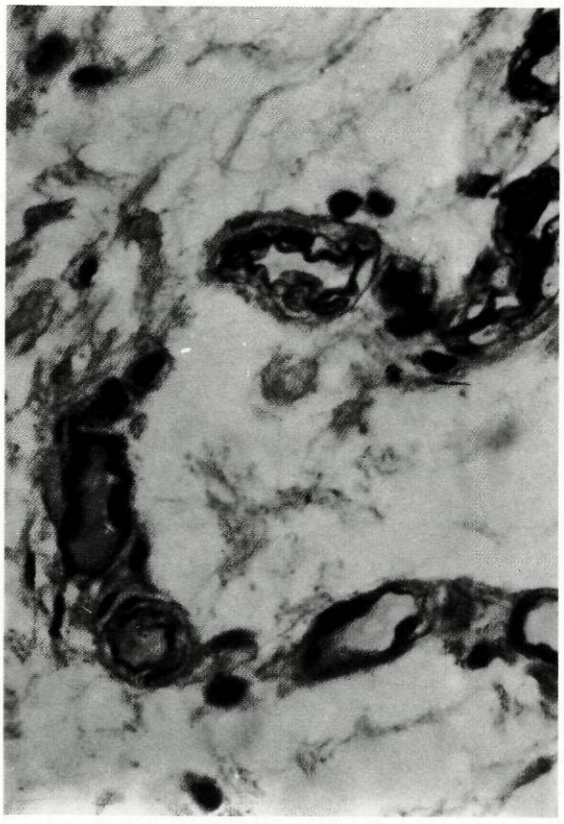


Fig. 36. Mucosa jejunal. Nos vasos da submucosa é muito nítido o espessamento e ondulação da MB. (HE×200)

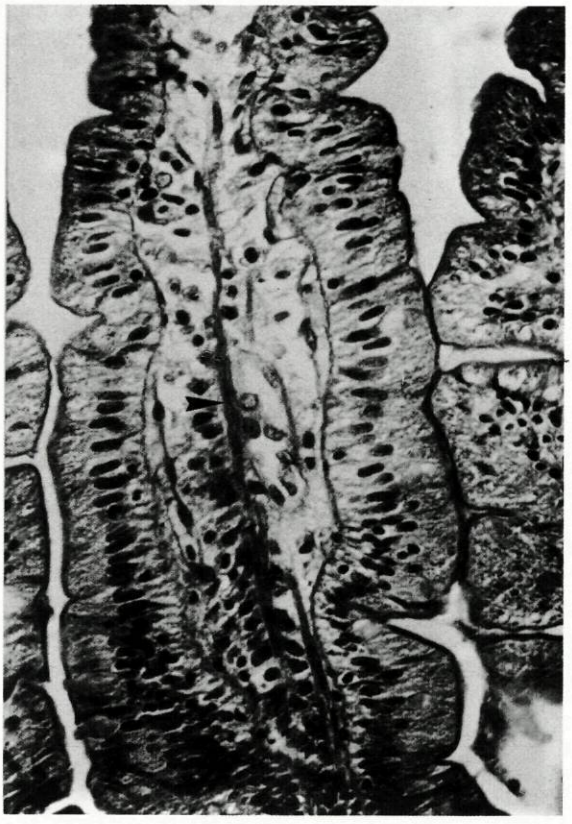


Fig. 37. Mucosa jejunal. Na vilosidade central nota-se uma longa fibra muscular lisa individualizada (➤) (HE×200)

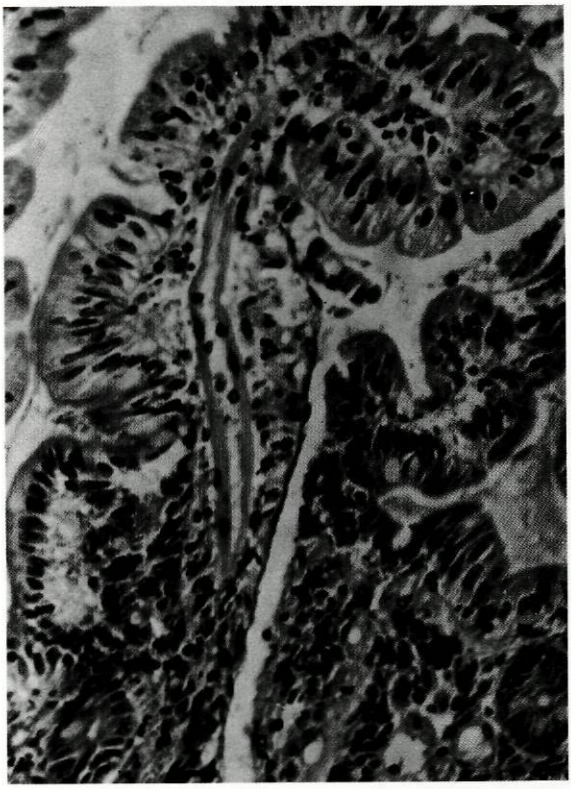


Fig. 38. Mucosa jejunal. Vilosidades com duas fibras musculares lisas bem individualizadas e com núcleos proeminentes. (HE × 200)

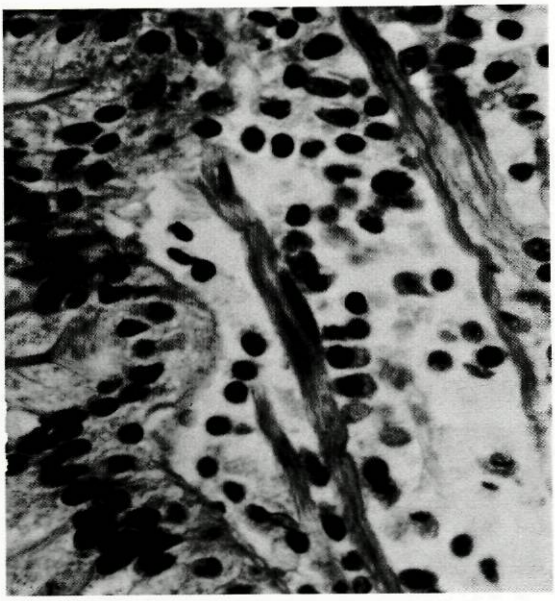


Fig. 39. Mucosa jejunal. Nalgumas vilosidades as fibras musculares apresentam-se onduladas. (HE × 200)

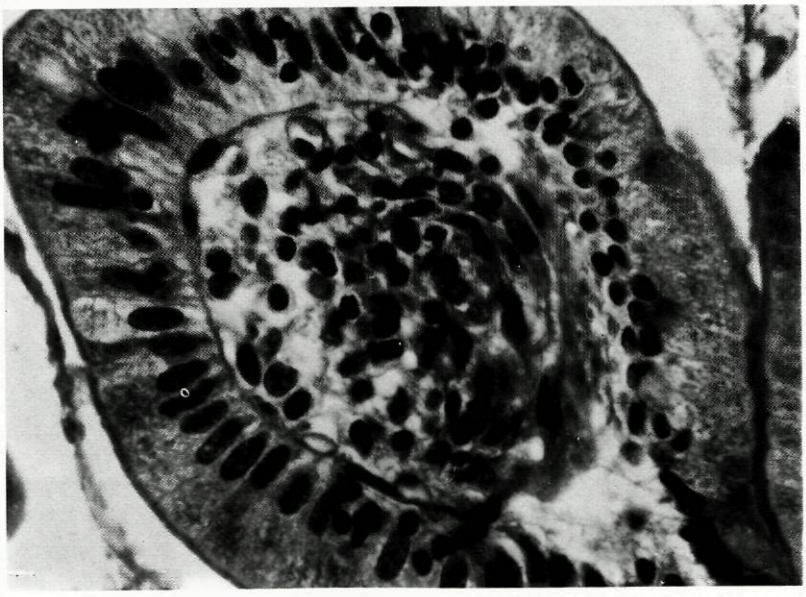


Fig. 40. Mucosa jejunal. Em corte transversal as fibras musculares assumem um aspecto em turbilhão, nodular. (HE × 200)

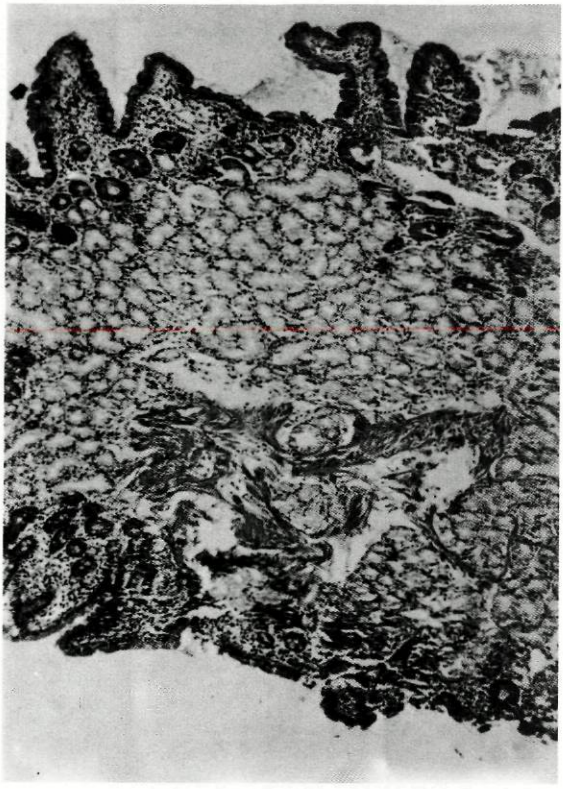


Fig. 41. Mucosa duodenal. Bom desenvolvimento das glândulas de Brunner. (HE × 100)

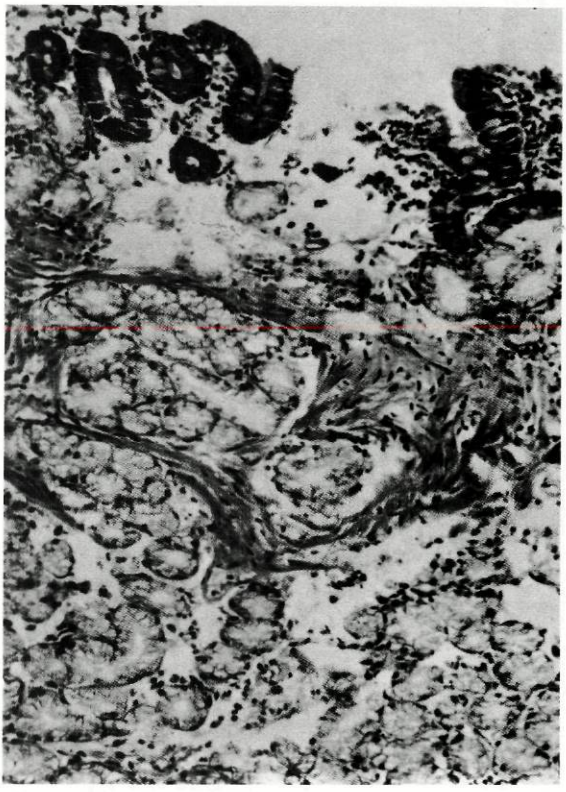


Fig. 42. Mucosa duodenal. Glândulas de Brunner envolvidas por feixes de fibras musculares lisas. (HE × 200)



Fig. 43. Mucosa duodenal. Pormenor vendo-se a hipercromasia dos núcleos das fibrocélulas musculares. (HE × 400)

Num doente (caso 2) realizámos também biópsia duodenal; as glândulas de Brunner, bem desenvolvidas, apresentavam-se rodeadas por feixes de fibras musculares que evidenciavam hipercromasia (Figs. 41, 42 e 43).

De uma maneira geral, nas fibras musculares os núcleos eram proeminentes (Fig. 38) e o material granular citoplasmático fortemente PAS positivo (Fig. 44). A sua inserção na MB parecia evidente, adoptando por vezes um aspecto bifurcado (Fig. 45).

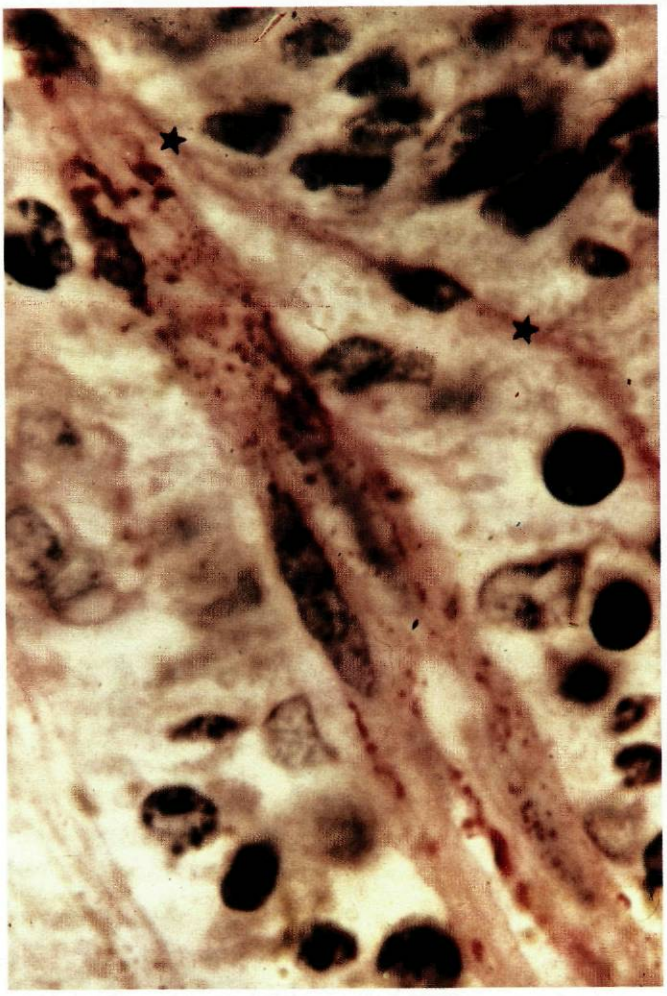


Fig. 44. Mucosa jejunal. Com o método de MacManus nota-se que as fibras musculares lisas têm material granular fortemente positivo. Terminação destas fibras na MB (★). (PAS × 1000)

Em todos os casos com proliferação das CML das vilosidades, a muscularis mucosae apresentou-se também anormal, adoptando um aspecto proliferativo e nodular, com clarificação do citoplasma das células musculares (Figs. 46 e 47).

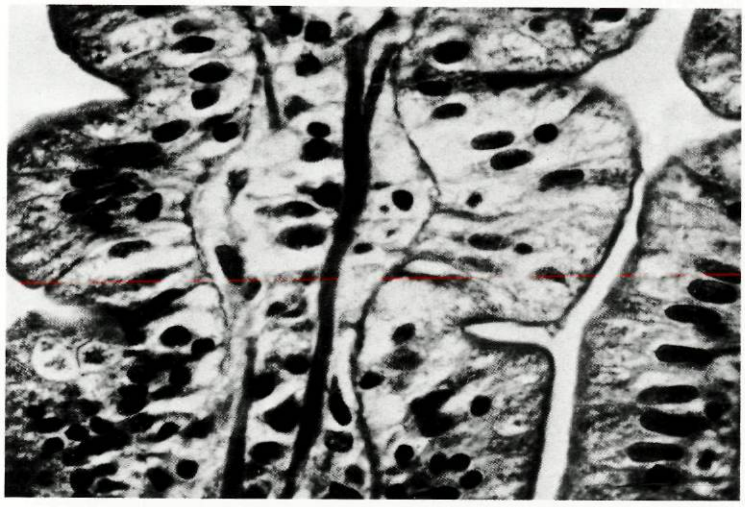


Fig. 45. Mucosa jejunal. Pormenor mostrando a terminação bifurcada de uma fibra muscular e sua aparente inserção na MB. (HE × 400)

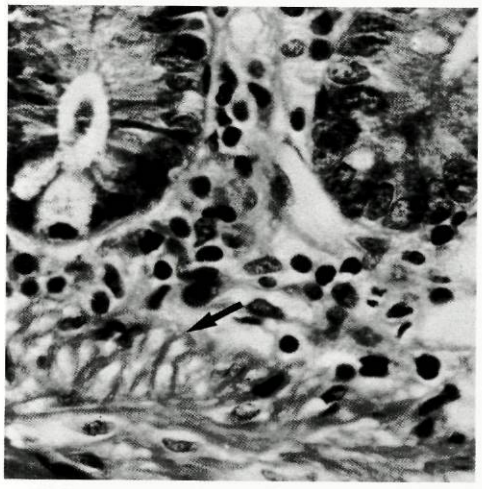


Fig. 46. Mucosa jejunal. Na muscularis mucosae nota-se um aspecto proliferativo e nodular com clarificação citoplasmática (➡) (HE × 200)

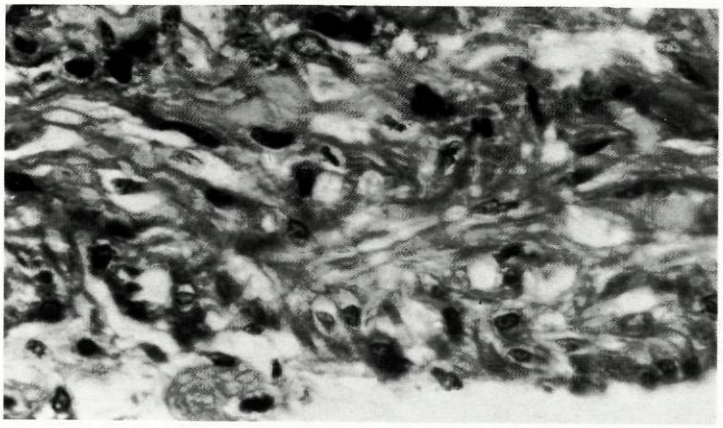


Fig. 47. Mucosa jejunal. Pormenor do aspecto proliferativo da muscularis mucosae. (HE × 400)

Recto — Em 3 casos (casos 1, 2 e 3) nos quais realizámos biópsias da mucosa rectal, observaram-se alterações do aparelho muscular liso, idênticas às descritas no intestino delgado. Era muito evidente o aspecto hiperplástico da muscularis mucosae, com fibras musculares intercruzadas em várias direcções (Figs. 48, 49 e 50), evidenciando algumas delas, núcleos volumosos e hipercromáticos (Fig. 51). Da muscularis mucosae de aspecto turbilhonar, partiam fibras que se dirigiam para o fundo das criptas (Figs. 52 e 53). Na região pericrítica observava-se edema da lâmina própria (Figs. 49 e 53) e ectasia de vasos linfáticos (Fig. 49).

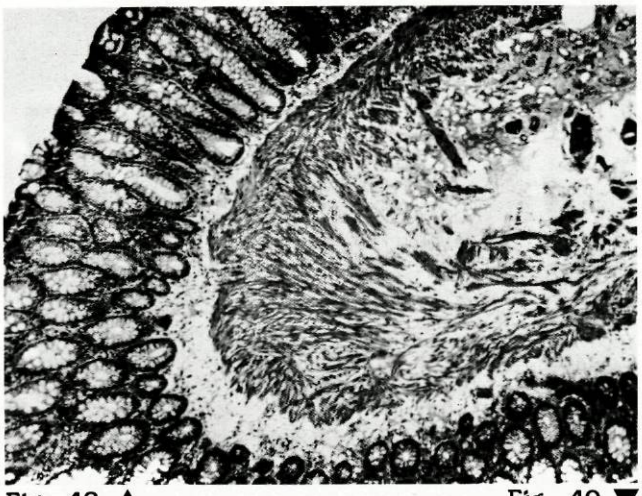


Fig. 48. ▲ Fig. 49. ▼

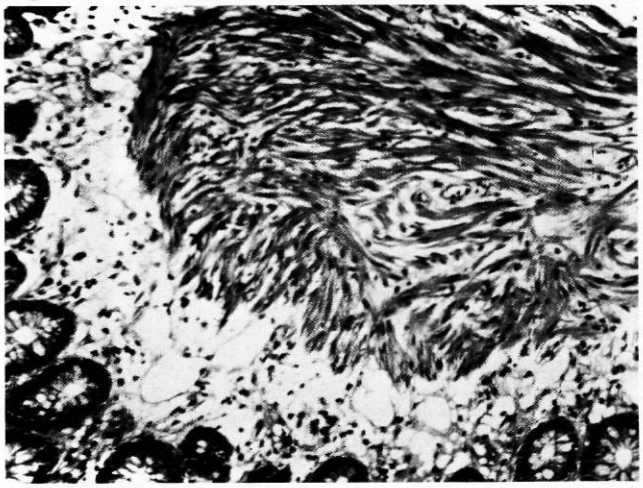


Fig. 50. ▼

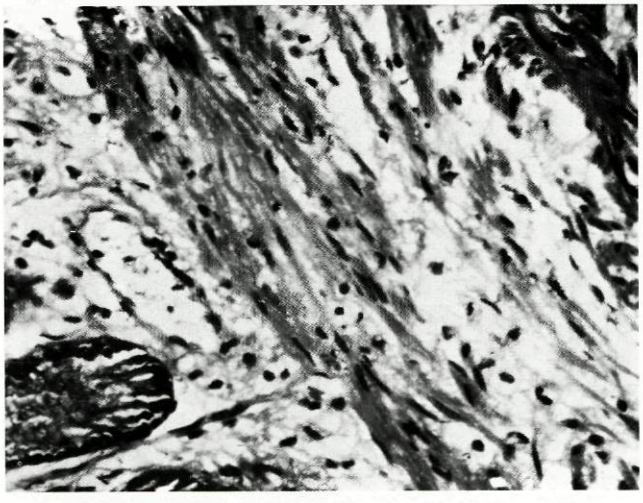


Fig. 48. Mucosa rectal. Aspecto hiperplástico da muscularis mucosae com fibras musculares intercruzadas em várias direcções. (HE × 100)

Fig. 49. Mucosa rectal. Pormenor da proliferação turbilhonar muscular e do edema da zona profunda da lâmina própria com ectasias linfáticas. (HE × 200)

Fig. 50. Mucosa rectal. Aspecto hiperplástico e edemaciado da muscularis mucosae. (HE × 400)

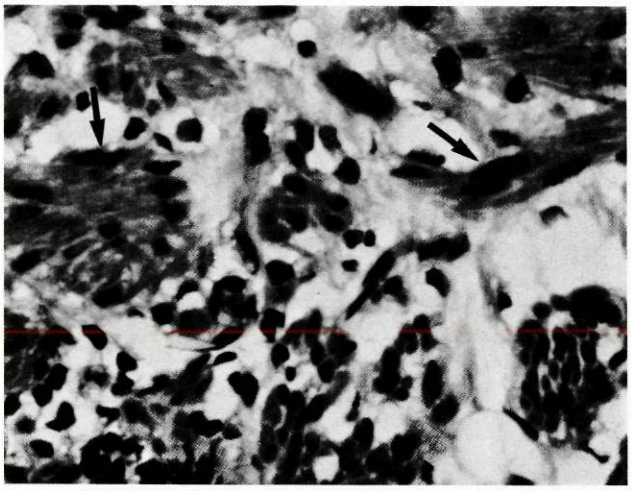


Fig. 51. Mucosa rectal. Na zona da muscularis mucosae proliferada observam-se alguns núcleos volumosos e hipercromáticos (➡). (HE × 400)

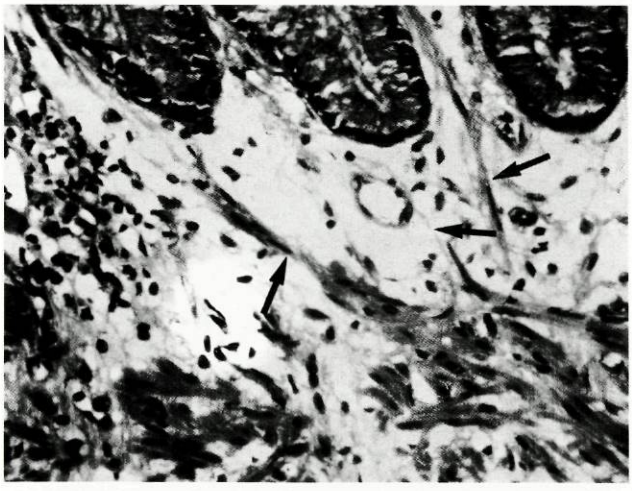


Fig. 52. Mucosa rectal. Partindo da muscularis mucosae vêm-se fibras musculares isoladas que se dirigem para o fundo das criptas (➡). (HE × 400)

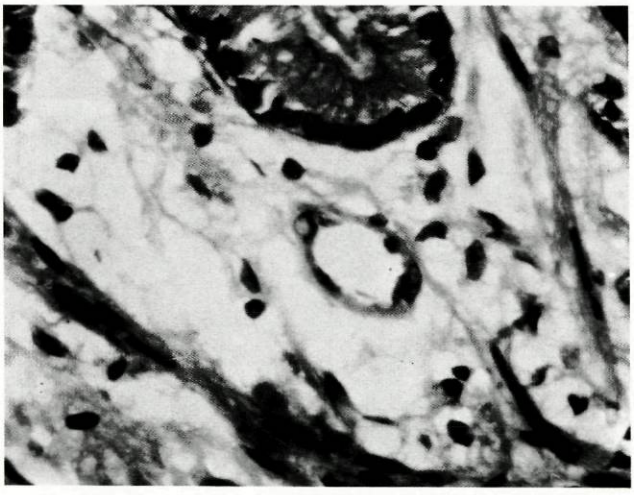


Fig. 53. Mucosa rectal. Pormenor destas fibras e do edema da lâmina própria. (HE × 400)

Outros órgãos — Em duas doentes (casos 2 e 3) foi possível estudar-se material de biópsia de outros órgãos — brônquio e vesícula biliar. Na biópsia brônquica observou-se moderado edema do córion e proeminência do tecido muscular, com tendência ao envolvimento das glândulas mucosas por CML (Figs. 54 e 55).



Fig. 54. Mucosa brônquica. Aspecto geral vendo-se moderado edema do corion e proeminência do tecido muscular. (HE × 200)

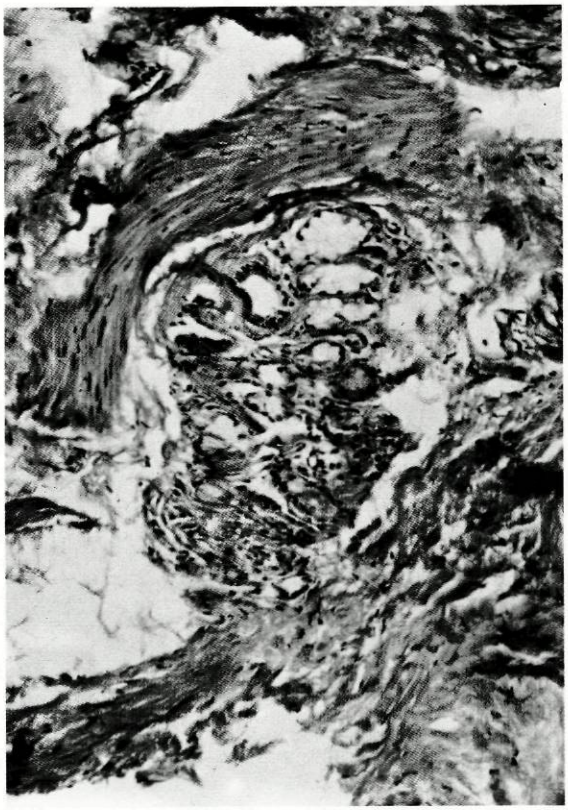


Fig. 55. Mucosa brônquica. As fibras musculares tendem a envolver as glândulas mucosas da parede brônquica. (HE × 200)

A parede da vesícula biliar evidenciava fibras musculares numerosas, de citoplasma fortemente eosinófilo e fibrilar, algumas em contacto directo com divertículos glanduliformes da mucosa superficial (Fig. 56).

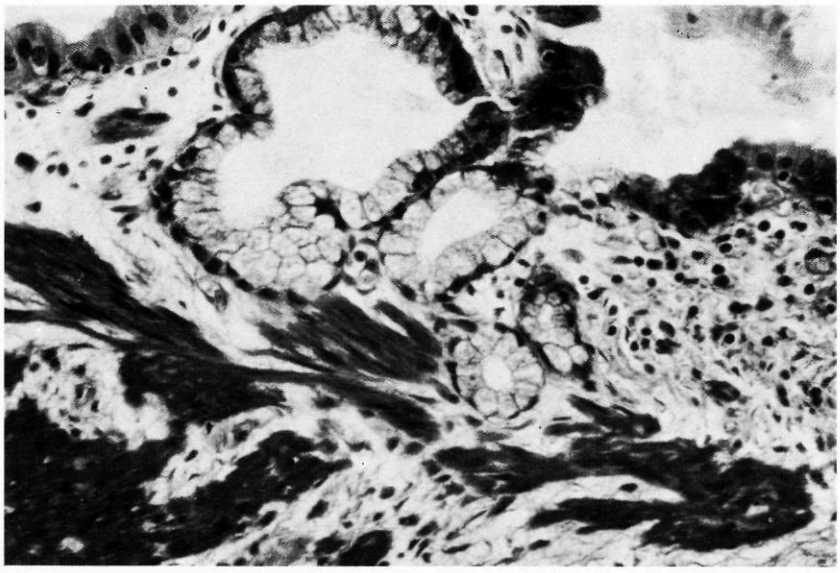


Fig. 56. Vesícula biliar. Fibras musculares numerosas de citoplasma fortemente eosinófilo e fibrilar, algumas em directo contacto com os divertículos glanduliformes da mucosa superficial. (HE × 200)

Pele — Nas biópsias cutâneas, para além dos aspectos característicos de esclerodermia (Fig. 57), salientámos alguns achados com interesse. Os músculos levantadores do pelo evidenciavam, nalguns casos, aspecto hiperplástico (Figs. 58 e 59). A inserção destes músculos na

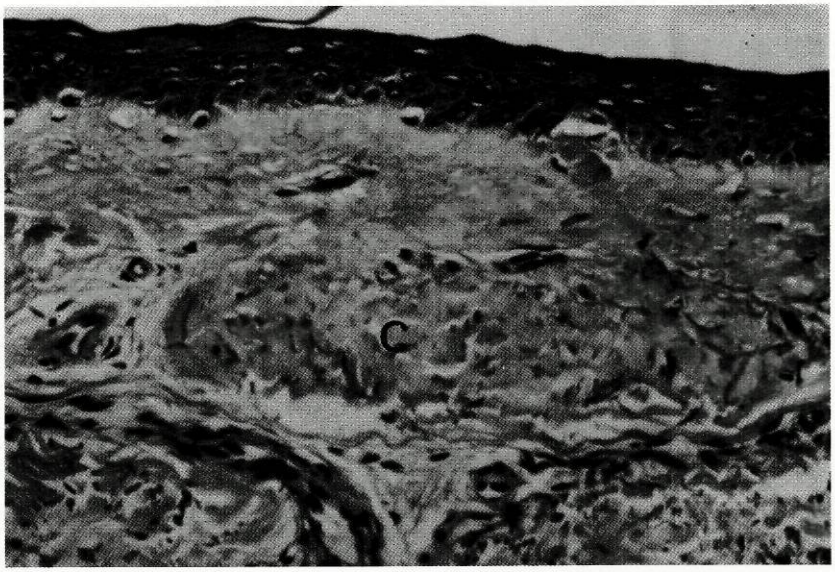


Fig. 57. Pele. Imagem de esclerodermia acentuada com bloco de colagéneo (C) bem limitado pelos capilares da derme média. (HE × 200)



Fig. 58. Pele. Músculo levantador do pelo de aspecto hiperplástico com dois corpos principais e um terceiro bifurcado junto à implantação epidérmica. (HE × 100)

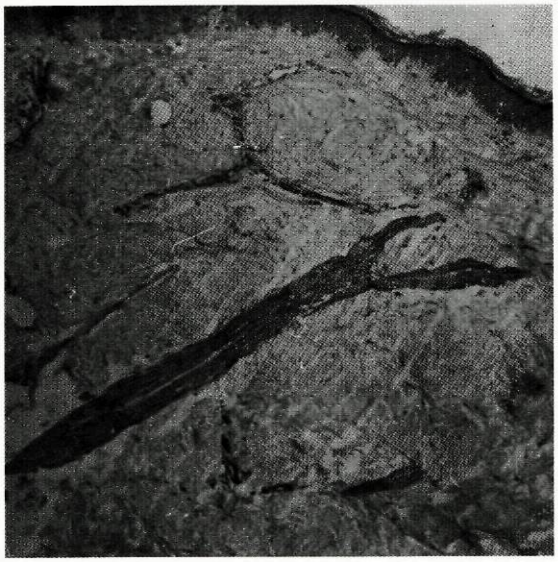


Fig. 59. Pele. Músculo levantador de aspecto hiperplástico e subdividido no corion superficial. (HE × 100)

epiderme adquiria, por vezes, um aspecto bifurcado (Figs. 60 e 61). As fibras musculares apresentavam núcleos volumosos, alguns picnóticos (Fig. 62), citoplasma fortemente eosinofílico (Fig. 63) e com granulações fortemente PAS positivas (Fig. 64). Noutros casos, os músculos levantadores apresentavam-se atrofiados (Fig. 65). Na ca-

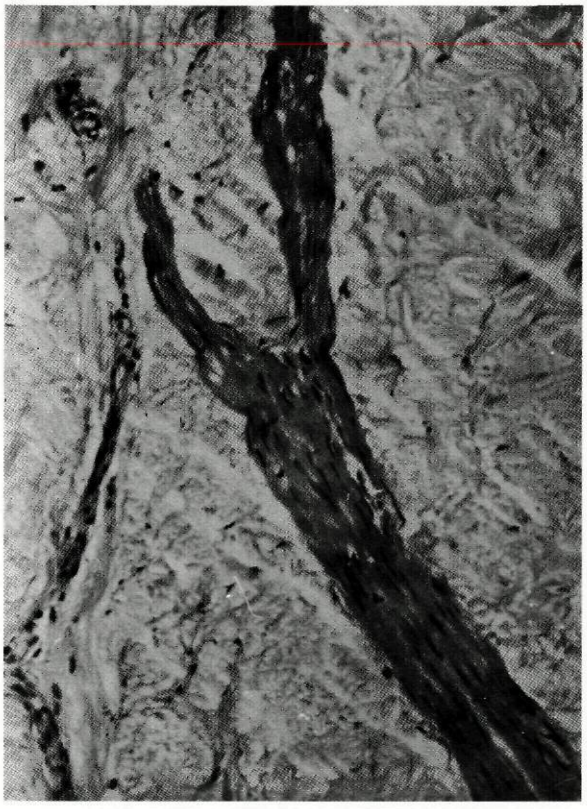


Fig. 60. Pele. Pormenor desta subdivisão que parece corresponder a dois feixes de implantação cutânea. (HE × 200)



Fig. 61. Pele. Músculo levantador com inserção epidérmica bifurcada. (HE × 200)

Pág. 159

Fig. 62. Pele. Músculo levantador em corte transversal (➡) junto a uma glândula sudorípara, com picnose acentuada dos núcleos das células musculares. (HE × 100)

Fig. 63. Pele. Pormenor das fibras musculares com núcleos volumosos e citoplasma muito eosinófilo. (HE × 200)

Fig. 64. Pele. Pelo PAS estas fibras musculares têm granulações fortemente positivas. (PAS × 200)

Fig. 65. Pele. Músculo levantador em atrofia. (PAS × 100)

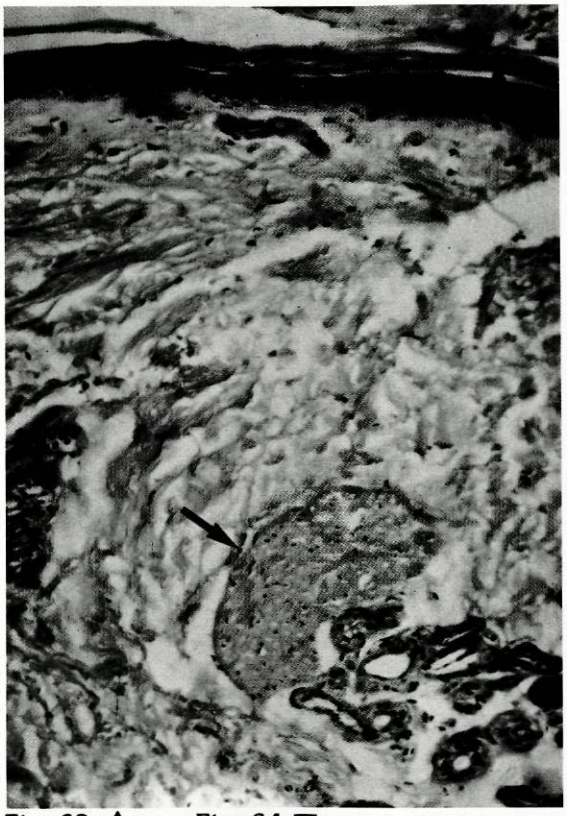
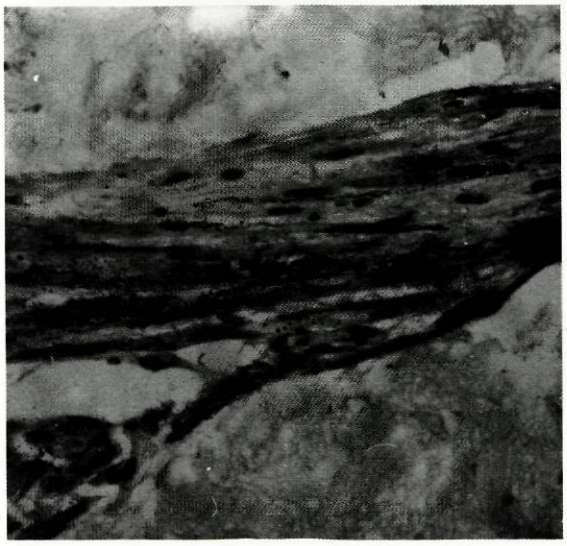


Fig. 62. ▲ Fig. 64. ▼



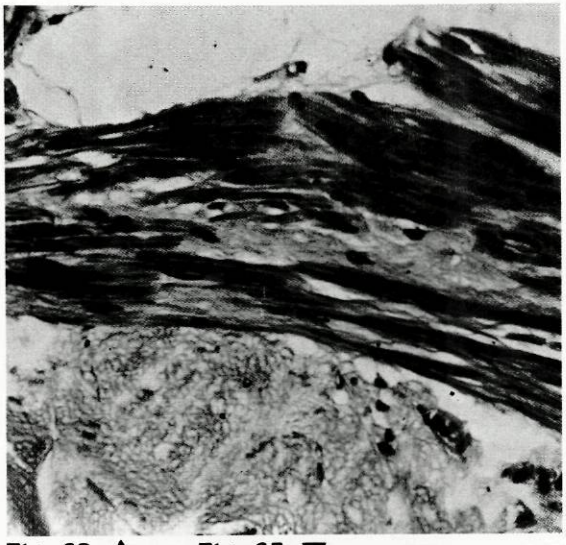


Fig. 63. ▲ Fig. 65. ▼



mada média das artérias da hipoderme observava-se proliferação muscular em crescente, miomatosa e com vacuolização citoplasmática (Fig. 66 A, B e C). Na derme média existiam vasos arteriais com es-

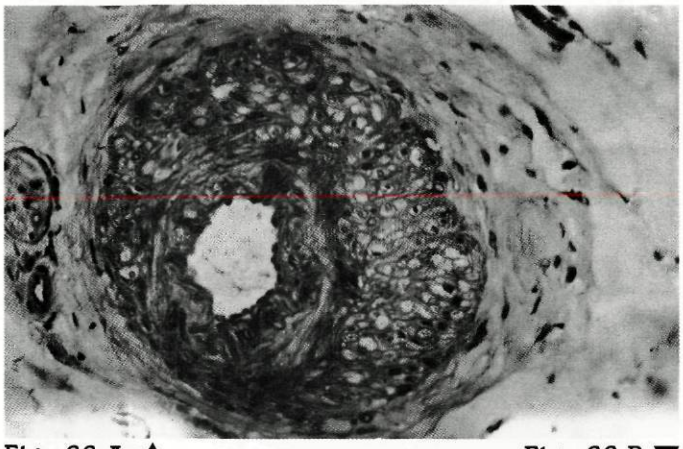


Fig. 66-A. ▲ Fig. 66-B. ▼

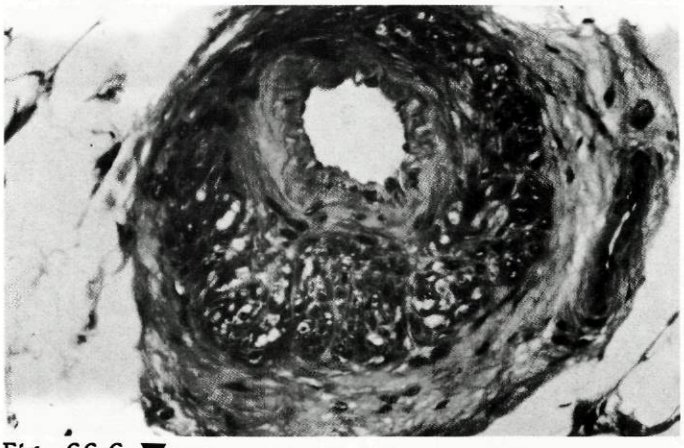


Fig. 66-C. ▼

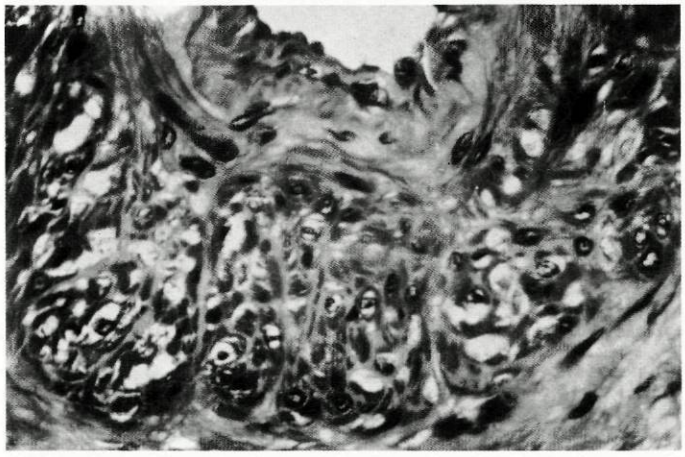


Fig. 66 A, B, C. (A) Pele. Artéria da hipoderme com proliferação muscular em crescente na camada média. (HE × 200). **(B)** Pele. Outra artéria com idêntico aspecto. (HE × 200). **(C)** Pele. Pormenor da proliferação muscular, miomatosa, com clarificação citoplasmática. (HE × 400)

pessamento e duplicação da MB (Fig. 67). Nas veias da hipoderme, as fibras musculares adquiriam aspecto proliferativo, com numerosos núcleos em fila indiana — aspecto tigróide (Fig. 68 A e B).

Lesões associadas — Uma doente (caso 2) apresentou, recentemente, uma lesão cutânea localizada na região dorsal do tórax e cujo exame histológico mostrou tratar-se de micose fungóide. A pele evidenciava

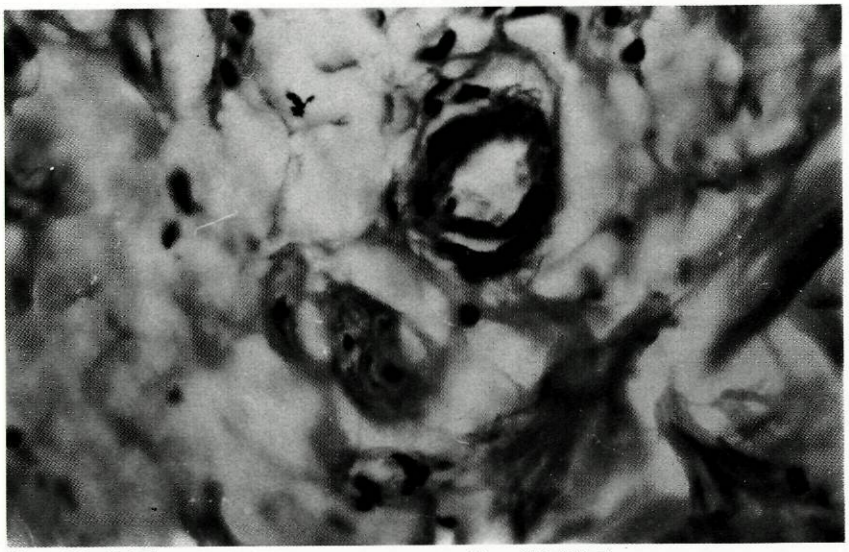


Fig. 67. Pele. Vaso arterial da derme média com espessamento e duplicação da MB. (HE × 400)

Fig. 68 A ▼

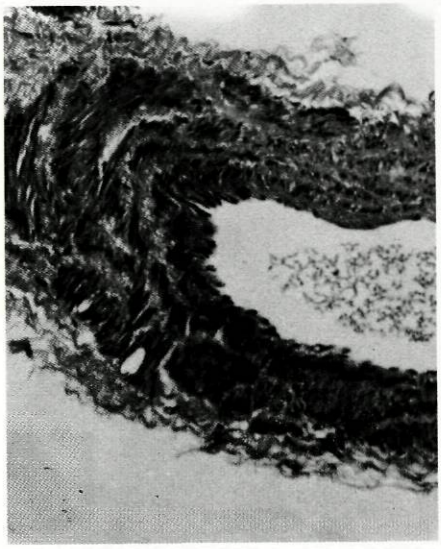
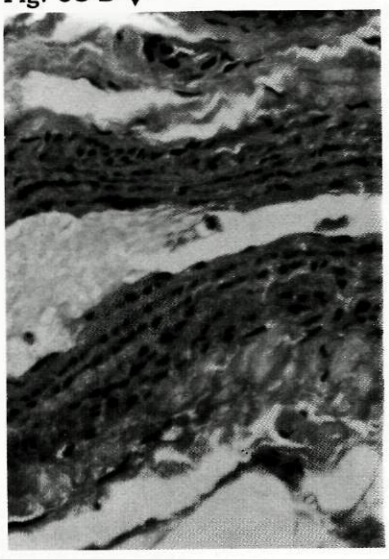


Fig. 68 A e B. Pele. Nas veias da hipoderme observa-se um aspecto proliferativo das fibras musculares lisas com numerosos núcleos em fila indiana (aspecto tigroide). (HE × 200)

Fig. 68 B ▼



infiltração linfo-reticular, com apagamento da transição epiteliomesenquimatosa (Fig. 69) e micro-abcesso de Pautrier (Fig. 70). O infiltrado, onde se viam linfócitos e «células micóticas» (Fig. 71), propagava-se ao

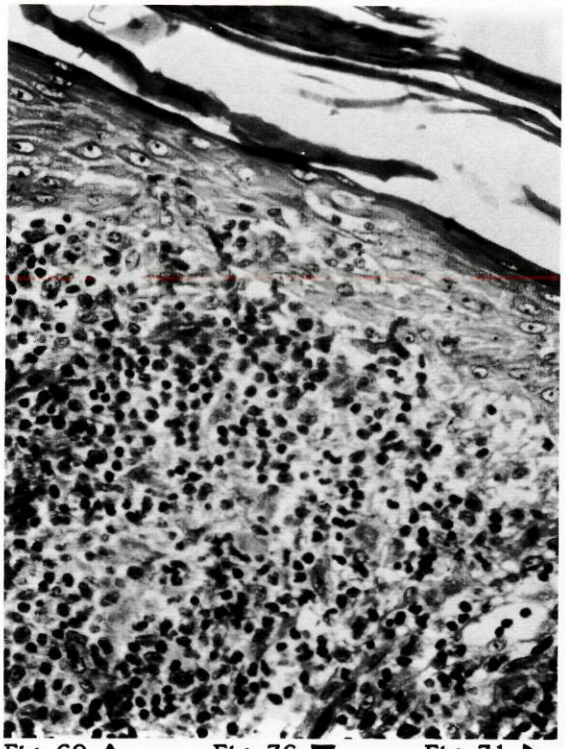


Fig. 69 ▲ Fig. 70 ▼ Fig. 71 ▶

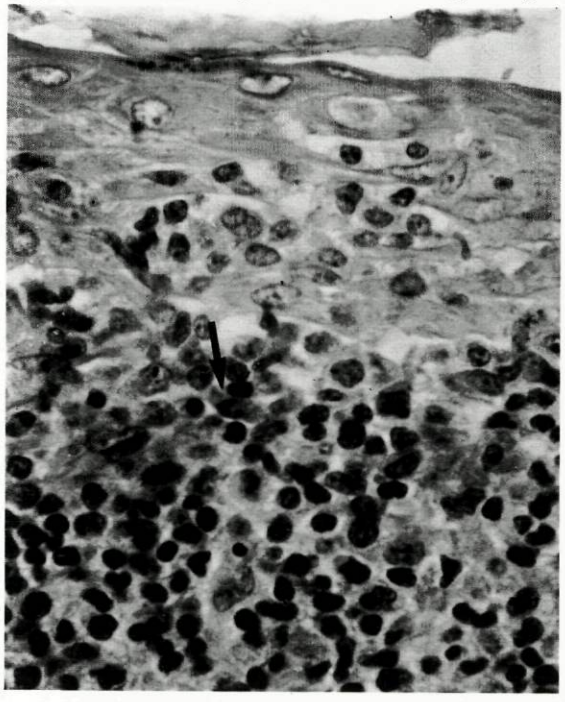
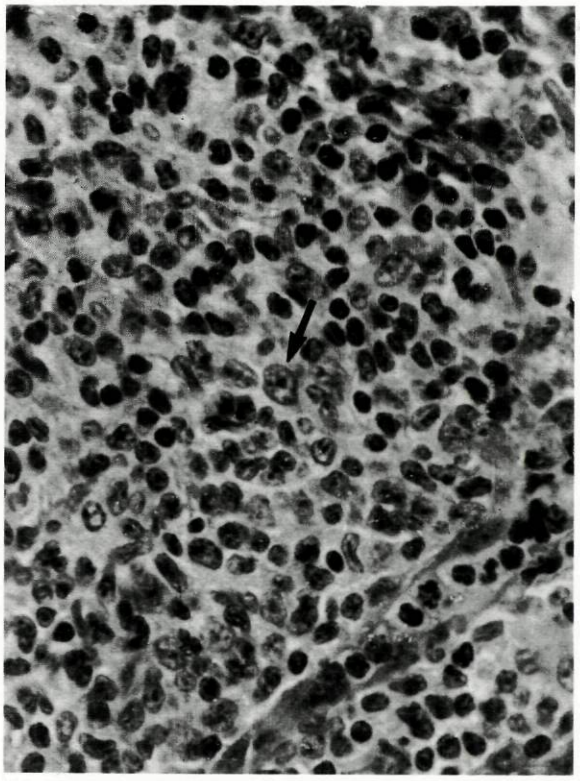


Fig. 69. Pele. Densa infiltração linforreticular com apagamento da transição epitélio-mesenquimatosa. (HE × 200)

Fig. 70. Pele. Pormenor mostrando o abcesso de Pautrier intra-epidérmico (➡). (HE × 400).

Fig. 71. Pele. No infiltrado notam-se, além de linfócitos, células com núcleo grande e vesiculoso e nucleolo proeminente, de aspecto semelhante às células micóticas (➡). (HE × 400)



longo dos músculos levantadores do pelo (Fig. 72) e envolvia vénulas da derme profunda (Fig. 73). Noutro casos (caso 7) e na transição dermo-hipodérmica observava-se um liomioma vascular, com coxim liomiomatoso subendotelial (Fig. 74 A e B).



Fig. 72. Pele. O infiltrado linfomatoso propaga-se ao longo dos músculos levantadores do pelo. (HE × 200)

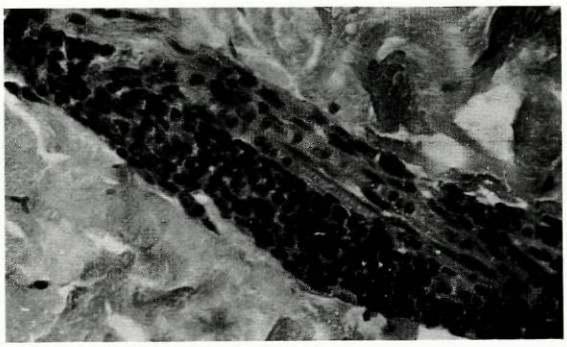


Fig. 73. Pele. Infiltrado linfomatoso junto de veias tipo pós-capilar na derme profunda. (HE × 200)

Fig. 74 A ▼

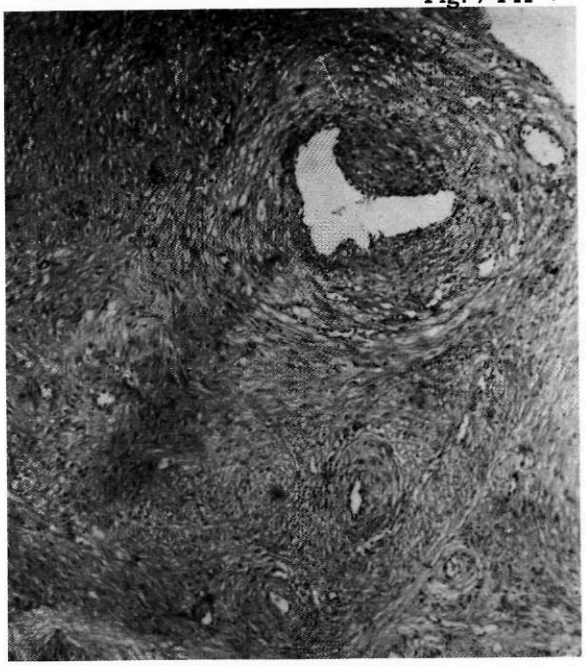


Fig. 74 B ▼

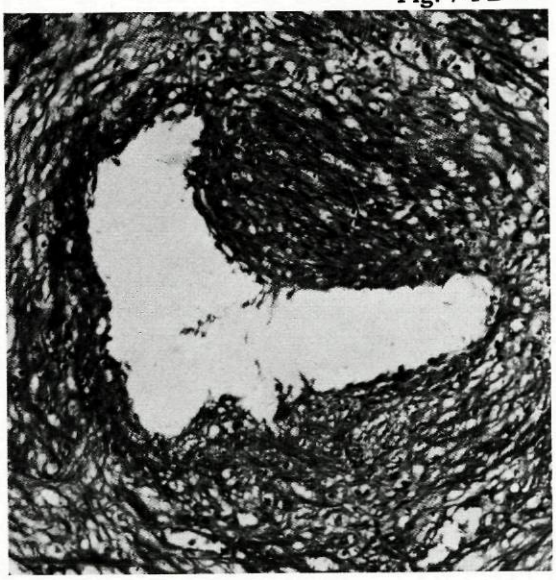


Fig. 74-A e B. **(A)** Pele. Nódulo na transição dermohipodérmica com características típicas de angioliomioma ou liomioma vascular. (HE × 100). **(B)** Pele. Pormenor de um dos vasos anastomóticos com um coxim liomiomatoso subendotelial. (HE × 200)

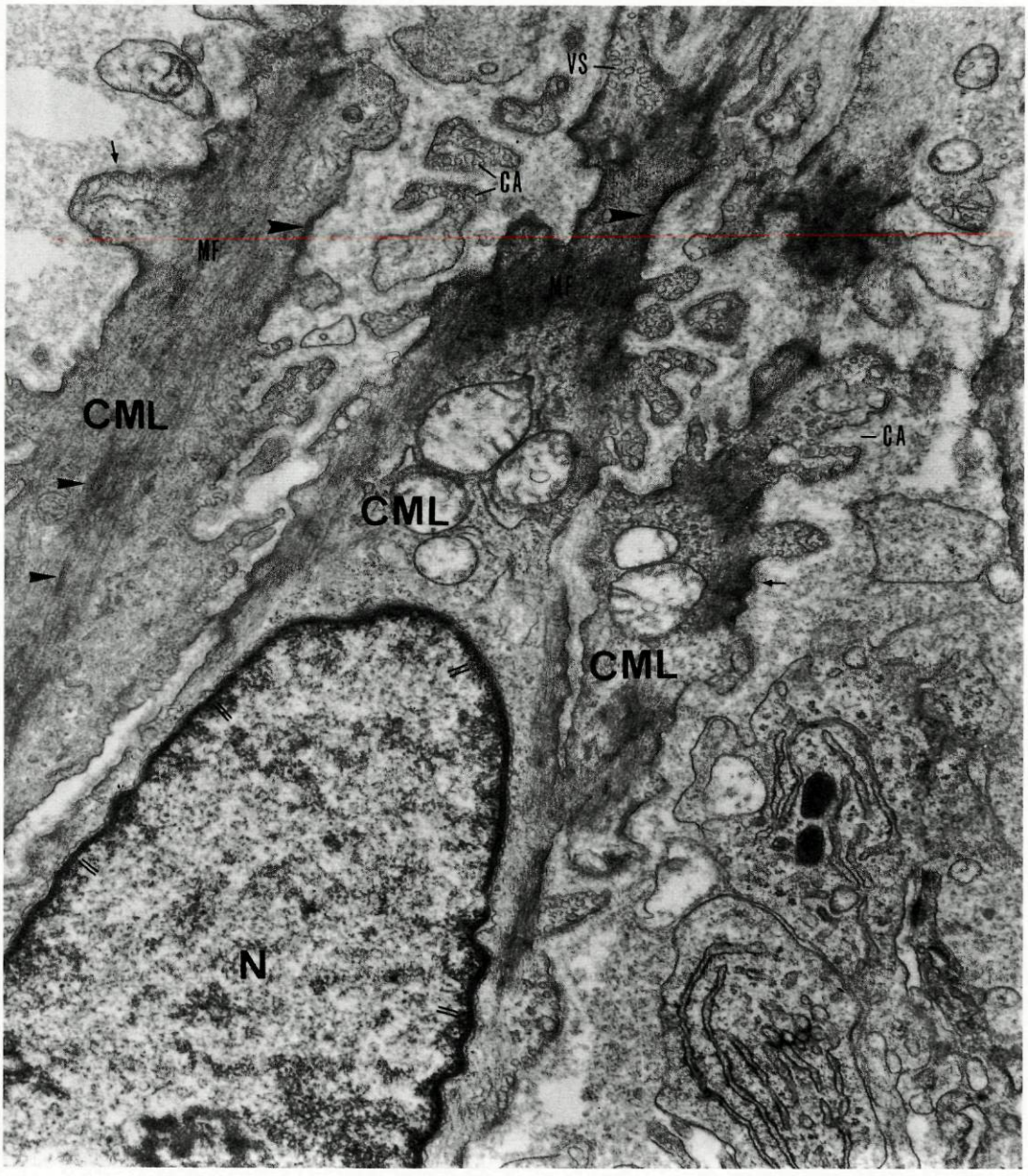


Fig. 75. Células musculares lisas (CML) do córion vilositário, rodeadas de lâmina basal (⟶) própria e matriz extracelular com aspecto floculado. Núcleo (N) fusiforme com membrana nuclear revestida por fina camada de heterocromatina compactada numa lâmina bem definida (=). Citoplasma com áreas povoadas de pequenas vesículas (VS) e muito rico de miofilamentos (MF) dispostos em densidades fusiformes (➤) que se resolvem em placas densas (➤) junto da membrana celular. Membrana plasmática conformando numerosíssimas cavéolas (CA). (×21.000)

Os enterócitos, nomeadamente as suas microvilosidades e organitos, evidenciaram aspecto normal.

Na lâmina própria, em 9 dos 10 casos estudados, confirmou-se a observação já assinalada por microscopia de luz, de número anormalmente elevado de CML (Figs. 75 e 76). Definem-se facilmente por

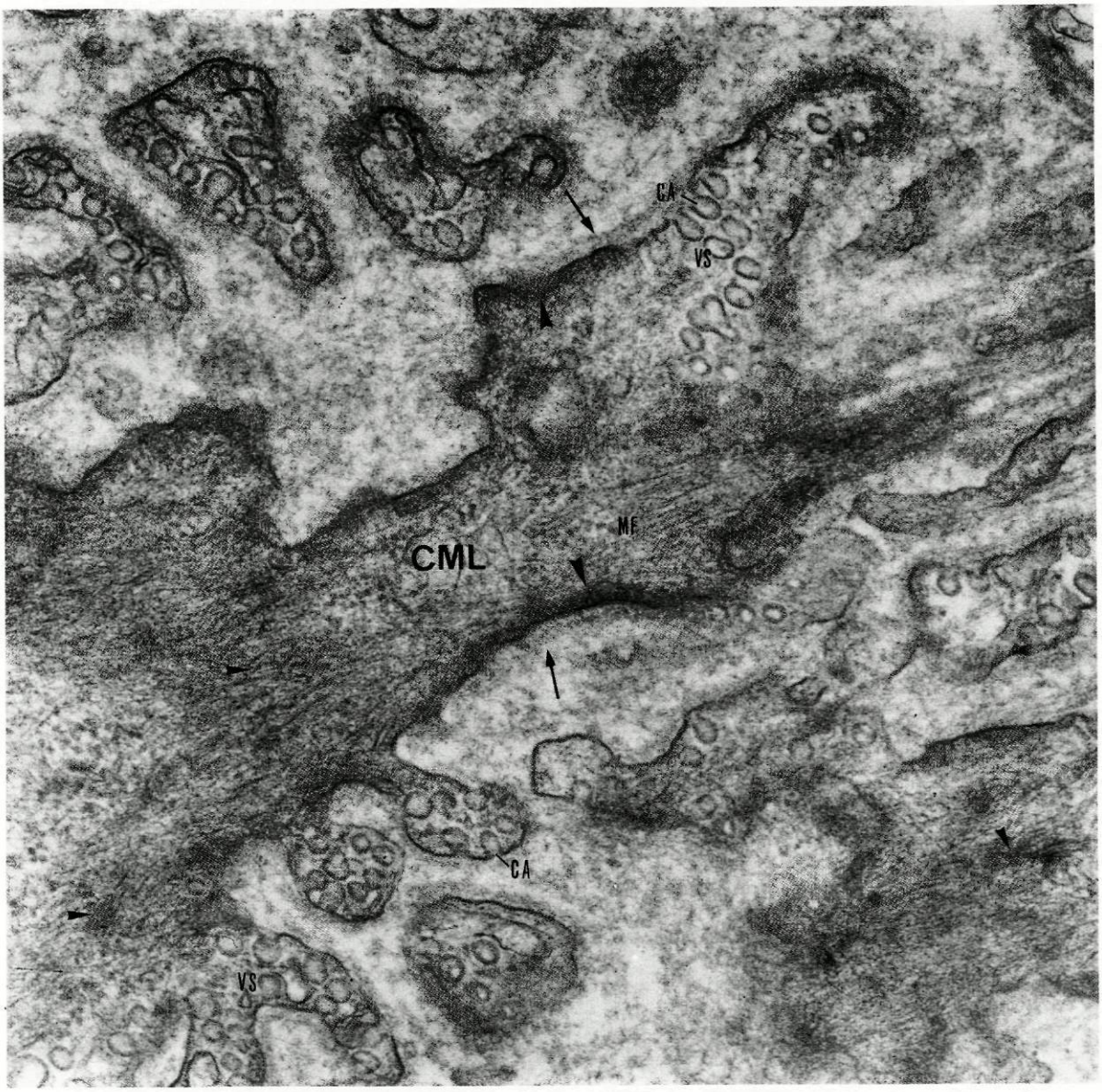


Fig. 76. Pormenor da célula muscular lisa (CML) da Fig. 75. Riqueza em miofilamentos (MF) conformando densidades fusiformes (➤), placas densas (➤), numerosas vesículas (VS) e cavéolas (CA), e lâminas basais (⟶) bem definidas. (×80.000)

apresentarem LB própria e citoplasma muito rico em miofilamentos, dispostos frequentemente em densidades fusiformes e resolvendo-se em placas densas junto da membrana plasmática. Além disso, têm núcleo geralmente alongado, com a superfície interior da sua membrana revestida por fina camada de cromatina muito densa, e membrana plasmática conformando numerosíssimas cavéolas. No citoplasma, além de alguns microtubulos, por vezes dispostos em feixes paralelos à direcção predominante dos miofilamentos (Fig. 77), e de número considerável de pequenas vesículas, aparentemente com aspectos diversos, cortes favoráveis do complexo de Golgi (Fig. 78)

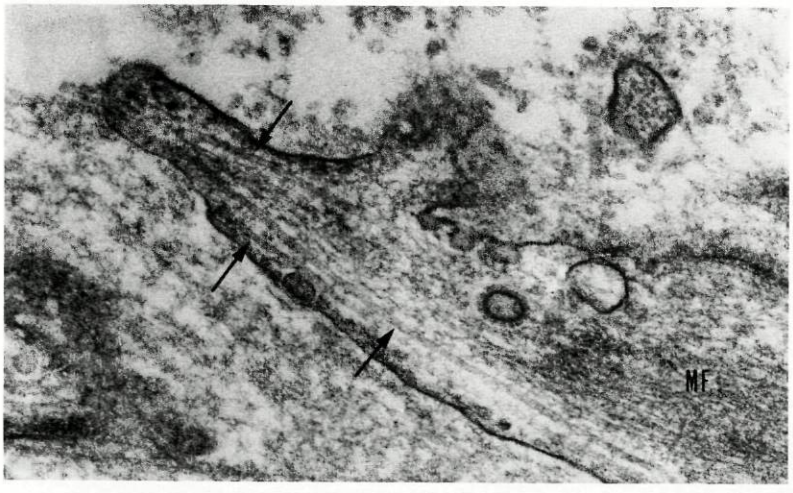


Fig. 77. Célula muscular lisa. Microtubulos (⟶) dispostos em feixe paralelo aos miofilamentos (MF). (×75.000)

LDD ARTUR VASCONCELOS TEIXEIRA

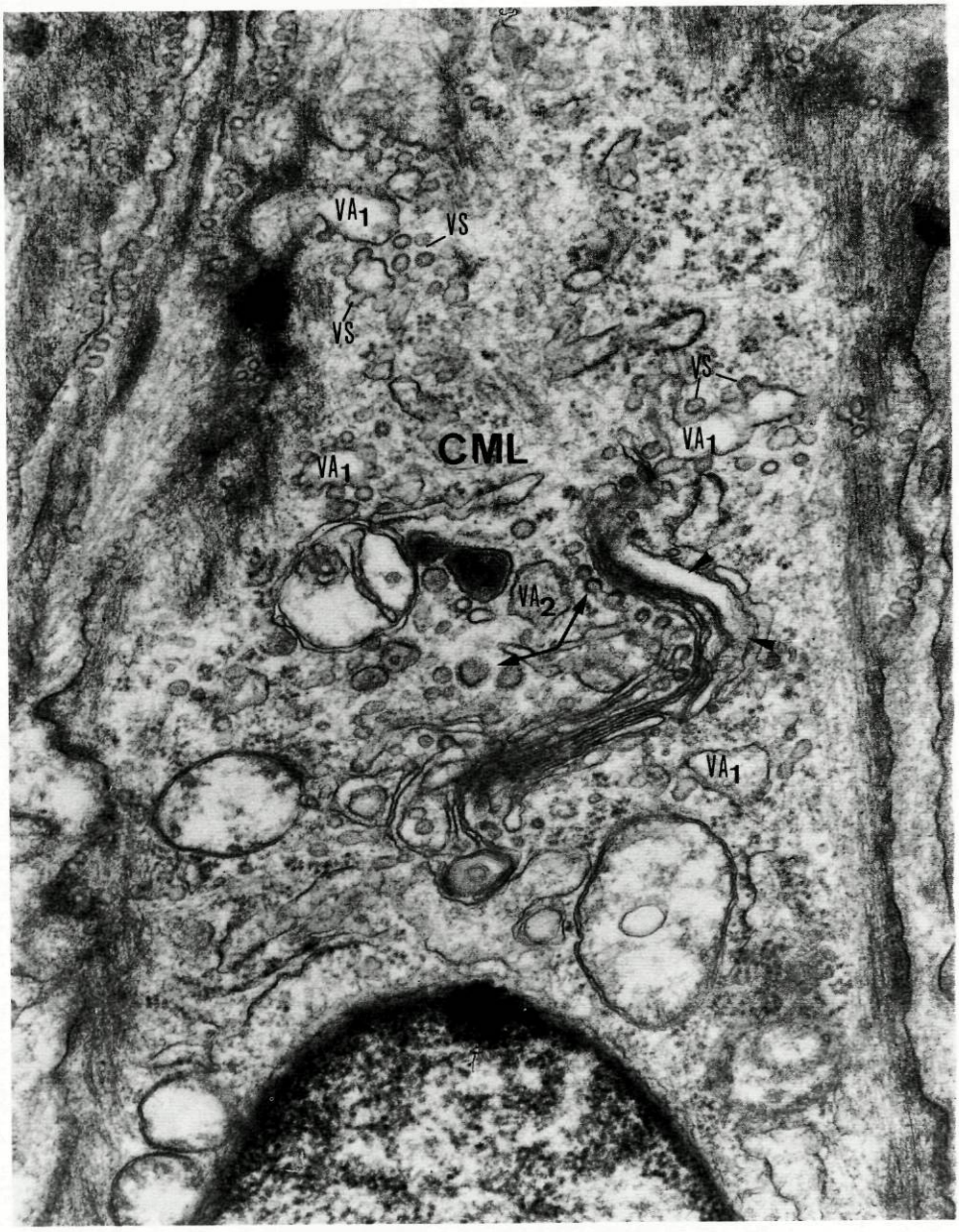


Fig. 78. Região Golgi da célula muscular lisa (CML) do córion vilositário. Cisternas **trans** alargadas (►). Vacúolos (VA_1) de aspecto lavado apenas contendo algum material floculente, situam-se na vizinhança das cisternas **trans** ou dispersam-se pelo citoplasma. Na cercania das cisternas **cis** estadiam vacúolos repletos de material com densidades diversas (VA_2) e vesículas revestidas (⟶) com dois tipos de diâmetro. Pequenas vesículas (VS) dispersam-se pelo citoplasma ou fundem-se com os vacúolos de aspecto lavado. (×40.000)

mostravam-no constituído por cisternas em posição trans consideravelmente alargadas e tendo na sua vizinhança vacúolos com material floculente. Na cercania das cisternas cis verificava-se a presença de número considerável de pequenas vesículas revestidas, com dois tipos de diâmetro, contendo material moderamente denso e ainda vacúolos com densidades diversas. Dispersos pelo citoplasma observavam-se vacúolos de dimensões consideráveis e aspecto semelhante aos que se localizavam junto da face trans do Golgi. Pequenas vesículas pareciam fundir-se com a membrana destes vacúolos.

Com muita frequência as CML estavam em estreita relação com terminais nervosos (Fig. 79).

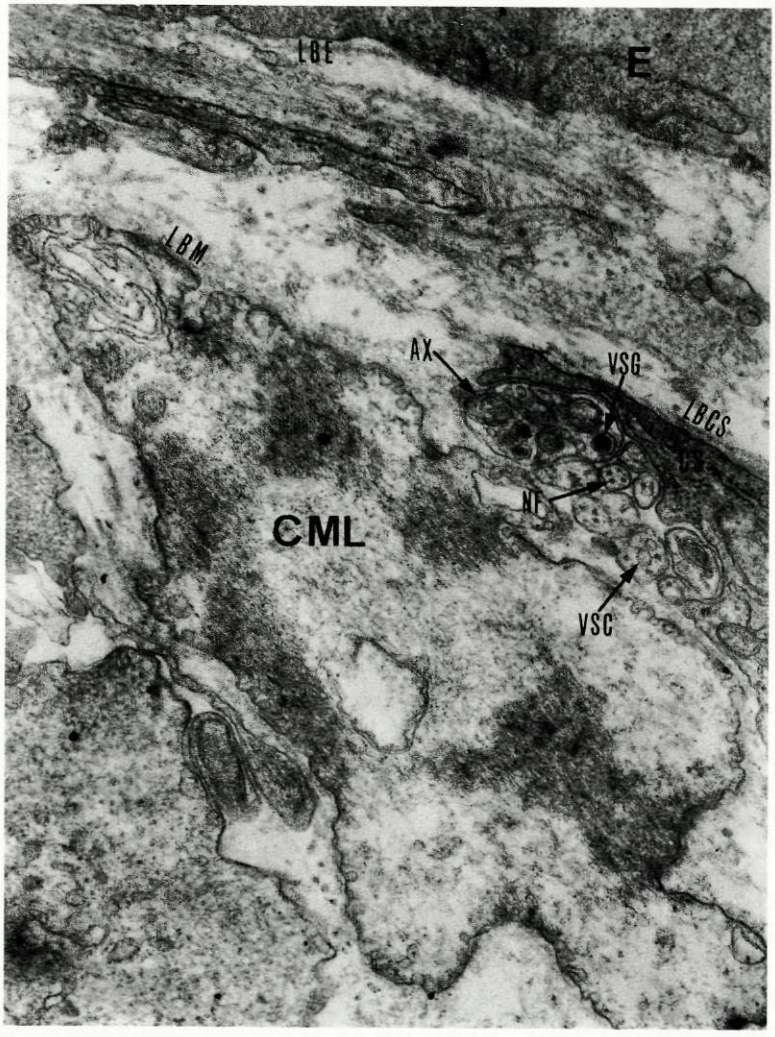


Fig. 79. Complexo neuromuscular justa-epitelial. AX — axónios. CML — célula muscular lisa. CS — célula de Schwann. VSG — vesículas sinápticas granuladas. VSC — vesículas sinápticas claras. NF — neurofilamentos. LBE — lâmina basal epitelial. LBM — lâmina basal muscular. LBCS — lâmina basal da célula de Schwann. (×31.000)

Merece ser realçado o facto de, quase sistematicamente, se ter observado um número muito elevado de células com características comuns às CML e aos fibroblastos designadas por miofibroblastos. Estas células dispunham-se em toalha justaposta à LB epitelial (Fig. 80). São relativamente raras nos indivíduos normais, assim como em portadores de outras patologias.



Fig. 80. Miofibroblasto (MF) justaposto à lâmina basal epitelial (★). (×60.000)

A matriz extracelular, envolvendo as CML, ora se mostrava rica em material finamente fibrilar disperso no seio de uma substância fundamental de tipo floculente (Fig. 81), ora exibia notável abundância de colagéneo, mesmo em áreas desprovidas de fibroblastos (Fig. 82 A e B).

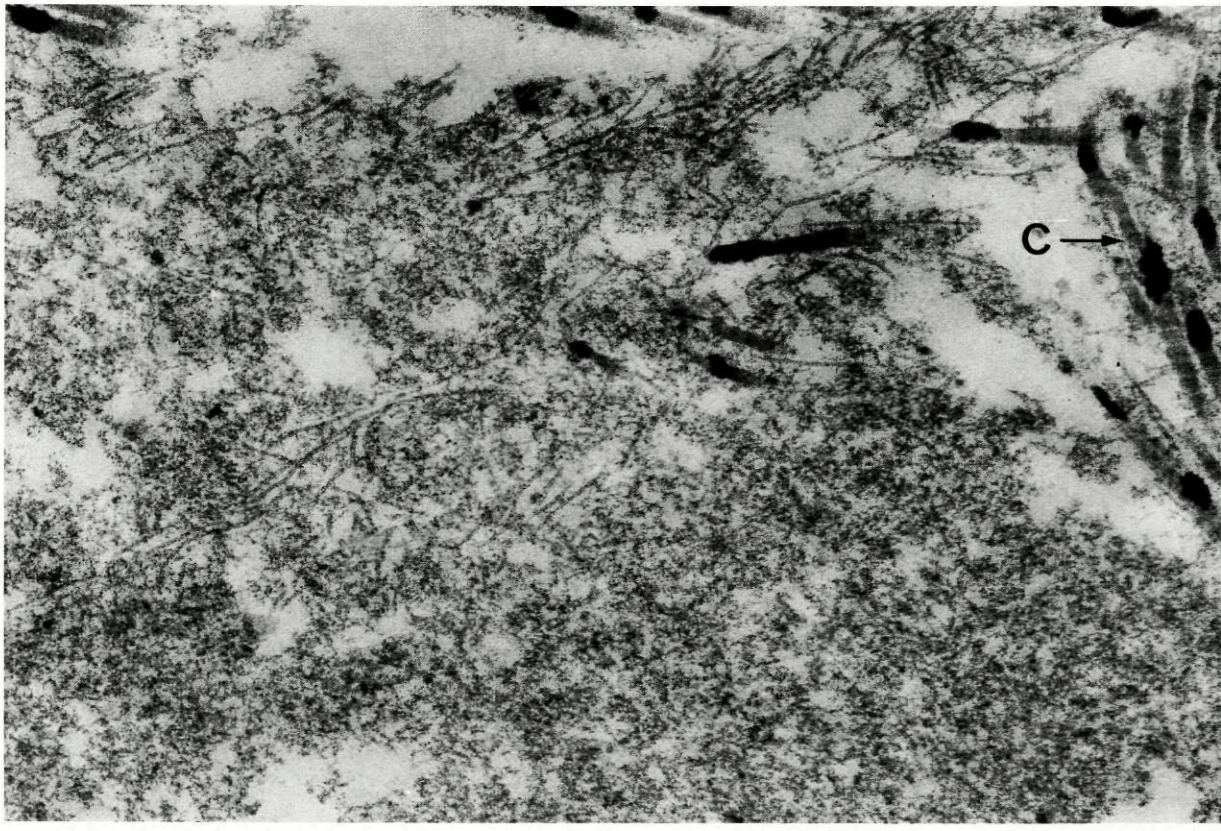


Fig. 81. Matriz extracelular do córion vilositário rica em material finamente fibrilar disperso no seio de substância floculada. C — colagéneo. (×60.000)

Pág. 171

Fig. 82 A e B. Matriz extracelular do córion vilositário exibindo abundância de colagéneo (C) em áreas desprovidas de fibroblastos. CML — célula muscular lisa. EV — endotélio vascular. (×80.000)

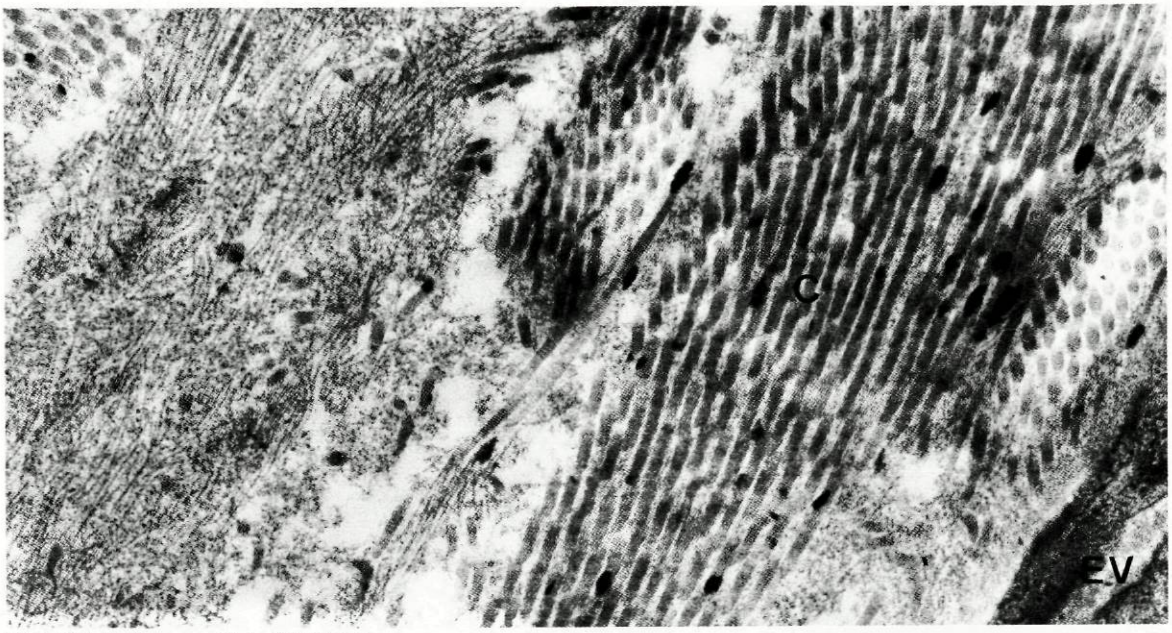
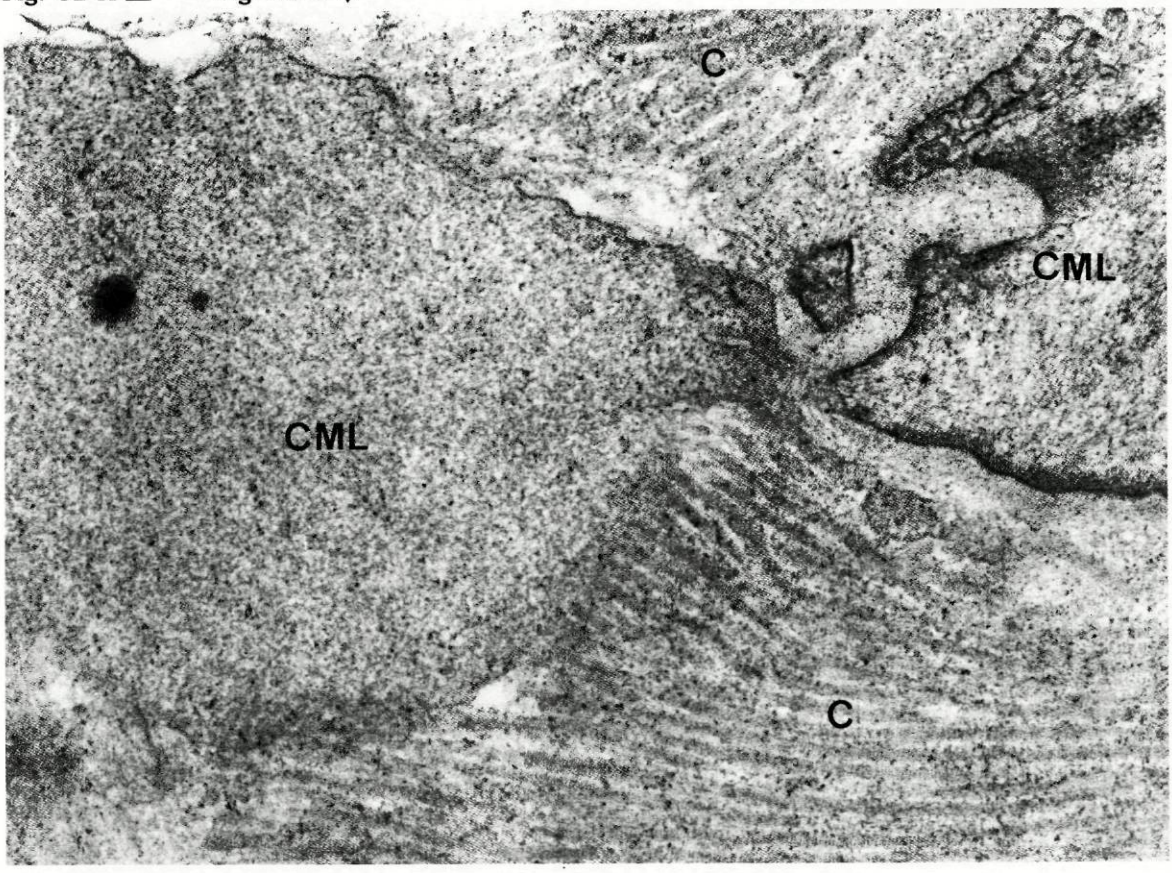


Fig. 82-A ▲ Fig. 82-B ▼



Em dois casos visualizaram-se ainda fibras, aparentemente de colagéneo imaturo, peculiarmente dispostas numa muito estreita associação com as CML, como a sugerir que delas tivessem acabado de emergir (Fig. 83).



Fig. 83. Fibras aparentemente de colagéneo imaturo (⟶) dispostas em estreita associação com célula muscular lisa (CML). (×75.000)

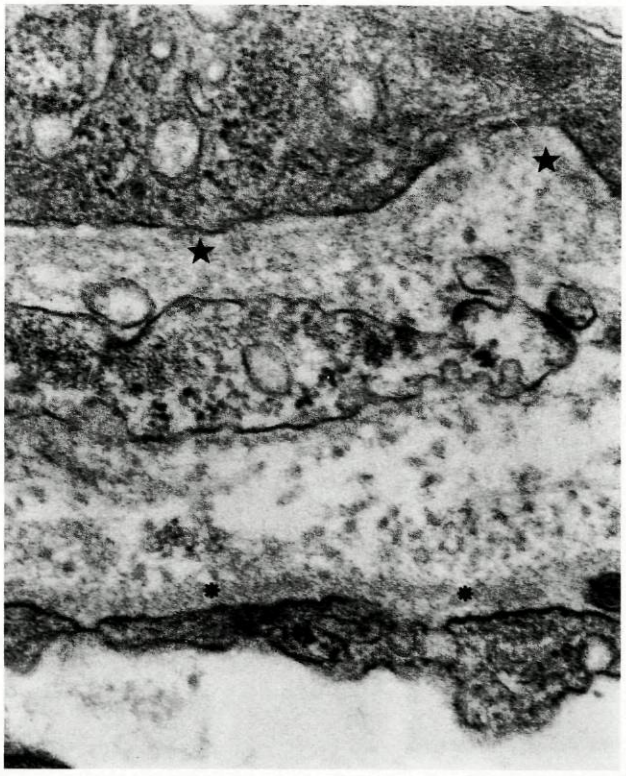


Fig. 84. Lâminas basais epitelial (★) e vascular (✱) espessadas. (×54.000)

As membranas basais epitelial e vascular apresentavam-se espessadas em 6 dos 10 casos estudados (Fig. 84). Em 4 destes 6 casos os vasos capilares e os terminais nervosos estavam praticamente sequestrados da restante população celular por feixes espessos de colagéneo dispostos em lâminas sucessivas (Fig. 85).

Alguns vasos capilares apresentavam-se envolvidos por um número anormal de células satélites (pericitos), com características de miofibroblastos (Fig. 85). □

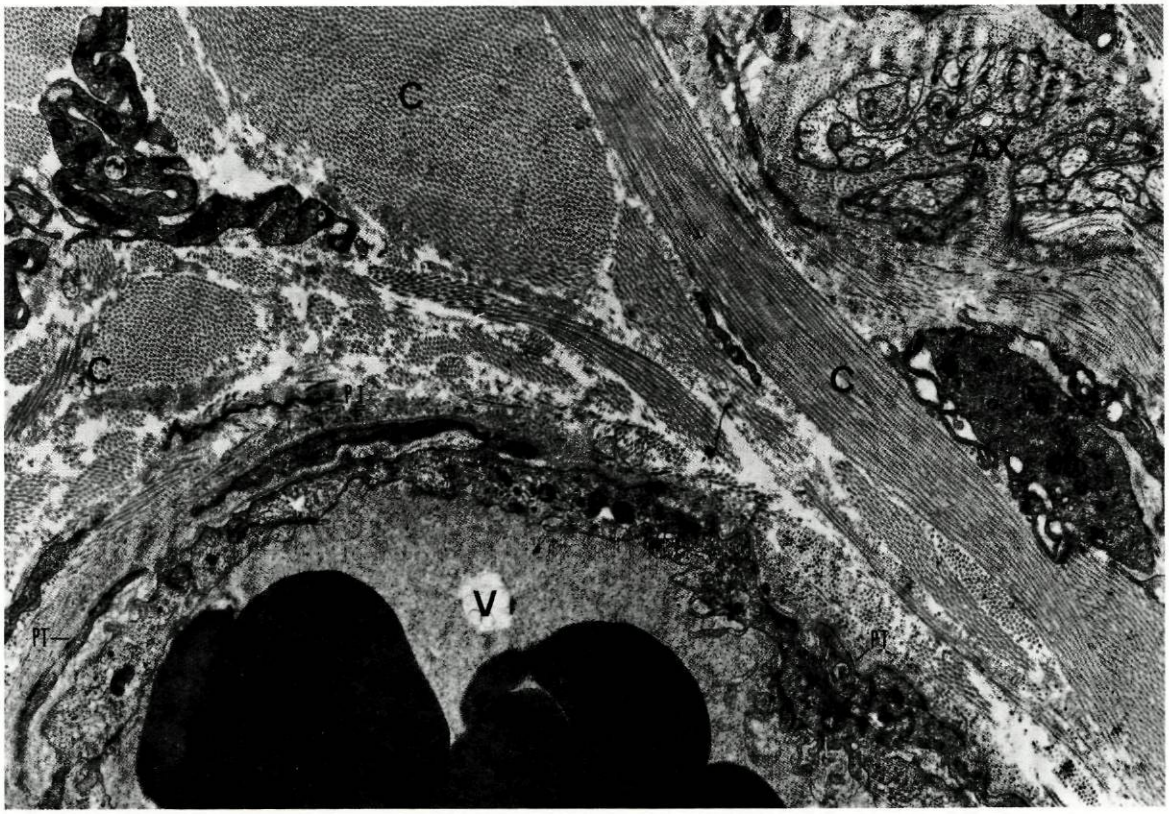


Fig. 85. Vaso capilar (V) e axónios (AX) envolvidos por feixes de fibras de colagéneo (C). PT — pericito. (×9.500)

*
* *

Comparando os diferentes parâmetros avaliados e com excepção de 1 caso (caso 2), parece difícil estabelecer-se correlação entre eles.

Nos 4 casos com má absorção (casos 2, 5, 7 e 10) verificou-se que a arquitectura vilositária se apresentava alterada em 2 (casos 2 e 7) e normal em 2 (casos 5 e 10). Dos 7 casos com alteração da arquitectura vilositária, apenas 2 se acompanharam de má absorção (casos 2 e 7).

Na microscopia electrónica as alterações das LB foram observadas com maior frequência do que na microscopia óptica. No único caso (caso 4) no qual a microscopia óptica não evidenciou alteração das CML também não encontramos alterações no estudo ultrastrutural.

Com excepção de 1 caso (caso 2) não verificámos correlação entre as alterações da MB e as variações do complemento (Quadro XIX).

No caso 2, com evolução da doença de cerca de 30 anos e manifestações sistémicas marcadas, verificámos má absorção generalizada (hipoalbuminemia, valores baixos dos lipídeos totais, cálcio e ferro séricos e alteração nas três provas de absorção intestinal) e disfunção imunológica (IgG e IgM elevadas e baixa de C_4 e C_3). Sob o ponto de vista morfológico, salientámos o envolvimento das glândulas de Brunner por CML, a alteração da arquitectura vilositária e o espessamento evidente das MBE e MBV. Recentemente foi diagnosticada uma micose fungóide cuja associação com a ES não está descrita na literatura.

Nos Quadros XVI e XVII, nos quais se registam duas determinações laboratoriais para cada doente, a normalização de alguns parâmetros correspondeu a um período de melhoria clínica. ■

Quadro XVI. Esclerose Sistémica

Doente n.º	Hb (g/dl)	Alb (g/l)	Lip. totais (g/l)	Fe (μg/dl)	Ca (mEq/l)	D-xilose (g/5h)	Schilling (%)	Van Kamer (g/24h)
1	14,3	36,0	7,9	120	4,7	7,0	10	2,1
2	12,0	27,8	5,6	55	4,1	3,3	10	6,4
	15,4	39,9	7,8	86	4,5	5,8	7-11*	8,0
3	10,7	30,2	8,1	110	2,8	5,9	12	3,2
4	11,4	36,8	7,9	77	4,9	6,7	14	1,3
5	13,1	30,4	7,3	107	5,0	7,8	12	7,6
	...	...	...	...	...	6,2	...	9,8
6	15,8	48,0	7,1	135	5,5	8,6	10	1,5
7	12,8	48,5	5,4	115	5,2	2,9	12	2,4
8	12,7	48,0	4,3	110	4,3	11,9	18	2,7
9	13,5	38,1	9,5	92	5,1	8,0	25	2,4
10	13,1	54,0	6,7	115	4,7	3,6	17	1,3

Alb = albumina. Ca = cálcio. Fe = ferro. Hb = hemoglobina. Lip. = lípdeos. ... = não realizado.
* = antes e depois da administração de factor intrínseco.

Quadro XVII. Esclerose Sistémica

Doente n.º	IgG (mg/100ml)	IgA (mg/100ml)	IgM (mg/100ml)	CH_{50} (U/ml)	C_3 (mg/100ml)	C_4 (mg/100ml)	LE	AAN
1	2.034	184	136	42	...	...	—	—
2	1.860	237	238	42	74	17	—	—
	2.223	250	273	44	98	30	—	—
3	1.920	223	130	40	95	37	—	—
4	2.010	462	97	38	...	...	—	...
5	1.890	293	160	35	...	...	—	...
6	1.120	281	40	40	60	21	—	—
	980	375	170	44	100	35	—	—
7	990	300	180	48	84	32	—	—
8	1.390	172	161	23	43	14	—	—
	...	...	...	25	55	19	—	—
9	1.327	184	134	80	72	16	—	—
10	1.180	230	140	39	80	43	—	—

AAN = anticorpos antinucleares. LE = células LE. ... = não realizado. — = ausente ou negativo.

Quadro XVIII. Esclerose Sistémica

Doente n.º	Arquitectura Vilositária	Epitélio de Superfície				Criptas	
		Colunar	Cuboidal	Clarificação	Polaridade Nuclear	Hiperplasia	Figuras Mitóticas
1	AN	+	+	—	N	+	+
2	AN	+	—	—	N	—	+
3	AN	—	+	—	AN	—	+
4	AN	—	+	—	AN	—	+
5	N	+	—	—	N	—	+
6	AN	+	—	—	N	—	+
7	AN	+	—	—	N	—	+
8	AN	+	—	—	N	—	+
9	N	+	—	—	N	—	+
10	N	+	—	—	N	—	+

N = normal. AN = anormal. L = linfócitos. P = plasmócitos. — = ausente.

Membrana Basal		Lâmina Própria				Muscularis Mucosae
Epitelial	Vascular	Infiltrado Inflamatório	Fibras Musculares	Edema	Congestão Capilar	
N	N	L+	+	+	+	+
+	+	L+P+	+	–	–	+
N	N	L+	+	+	–	+
N	N	L+	–	+	+	–
N	N	L+	+	–	–	+
+	+	L+	+	–	–	+
N	N	L+	+	+	+	+
N	N	P+	+	–	–	+
N	N	L+	+	–	–	+
N	N	L+	+	–	–	+

+ = presente, aumentada, espessada.

Quadro XIX. Esclerose Sistémica

Doente n.º	Membrana Basal		Complemento		
	Epitélial	Vascular	CH_{50} (U/ml)	C_3 (mg/100ml)	C_4 (mg/100ml)
1	N	N	N	...	...
2	+	+	N	↓	N
3	N	N	N	N	N
4	N	N	N	...	N
5	N	N	N	...	...
6	+	+	N	N	N
7	N	N	N	N	N
8	N	N	↓	↓	↓
9	N	N	↑	↓	↓
10	N	N	N	N	N

N = normal. + = presente, aumentada, espessada. ↑ = aumentado. ↓ = diminuído.

diabetes mellitus

SINTOMAS DIGESTIVOS

(Quadro VII) — TODOS OS 20 DOENTES POR NÓS ESTUDADOS APRESENTARAM, no decurso da doença, diarreia mais ou menos intensa e geralmente intermitente. Dois doentes (casos 15 e 17) manifestaram diarreia nocturna e episódios de incontinência fecal, muito mais marcados num deles (caso 15). Apenas os dois doentes com diabetes secundária a pancreatite crónica calcificada, referiram, no decurso da doença, dores abdominais significativas. □

OUTRAS MANIFESTAÇÕES SISTÉMICAS

(Quadro VII) — Nos doentes com diabetes tipo I verificou-se uma incidência considerável de neuropatia do SNA, retinopatia e nefropatia,

contrastando com a ausência destas complicações nos doentes com diabetes tipo II. □

ABSORÇÃO INTESTINAL

(Quadro XX) — Em 50% dos doentes estudados um ou mais dos testes de absorção realizados apresentaram valores anormais: o teste da D-xilose e o teste de Schilling em cerca de 30% dos casos e o de Van Kamer em 25% dos casos. Em 5 doentes apenas um dos testes apresentou valores anormais: o teste da D-xilose nos casos 5 e 13, o de Schilling no caso 14 e o de Van Kamer nos casos 7 e 20. □

OUTROS PARÂMETROS LABORATORIAIS

(Quadro XX) — Verificámos valores baixos da hemoglobina em 3 doentes, da albumina em 6, do ferro sérico em 3 e do cálcio sérico em 11. Os lipídeos totais apresentaram-se elevados em 3 doentes e baixos apenas num (caso 15).

(Quadro XXI) — Valores elevados das imunoglobulinas foram verificados em 7 doentes: da IgG em 4, da IgA em 2 e da IgM num. Variações do complemento total (CH_{50}) e/ou das suas fracções (C_4 e C_3) foram observadas em 12 doentes. O CH_{50} apresentou valores elevados em 7 casos e baixos num caso. Valores baixos de C_4 foram observados em 4 casos e valores elevados de C_3 em 3 casos. □

ESTUDO RADIOLÓGICO

O padrão radiológico do intestino delgado foi normal em 13 dos 20 doentes estudados. Em 7 doentes verificámos alterações traduzidas por ligeiro espessamento das pregas, ansas dilatadas e segmentação do bário. Três destes doentes evidenciaram também estase gástrica. Aceleração do trânsito do delgado foi assinalada num doente (caso 17). Ascaridíase do delgado foi observada em 5 casos. Com excepção de 4 doentes (casos 1, 7, 10 e 20), todos os restantes realizaram clister opaco, o qual não evidenciou alterações significativas. □

FUNÇÃO PANCREÁTICA

Foi realizado estudo da função pancreática em 2 doentes com esteatorreia (casos 15 e 16) sendo normal em ambos. □

MICROSCOPIA ÓPTICA

A arquitectura vilositária apresentou-se alterada (Figs. 86 e 87) **em 9 dos 20 casos estudados** (Quadro XXII). **Em alguns casos foi possível observarem-se áreas normais alternando com áreas de vilosidades curtas e de base larga** (Fig. 88 A, B).

No epitélio de superfície observaram-se as seguintes alterações: células epiteliais cúbicas (3 casos), clarificação do citoplasma dos enterócitos (14 casos) e polaridade nuclear alterada (3 casos). Hiperplasia das criptas foi observada em 3 casos, nos quais a arquitectura vilositária se apresentava anormal e havia um aumento evidente de figuras mitóticas.

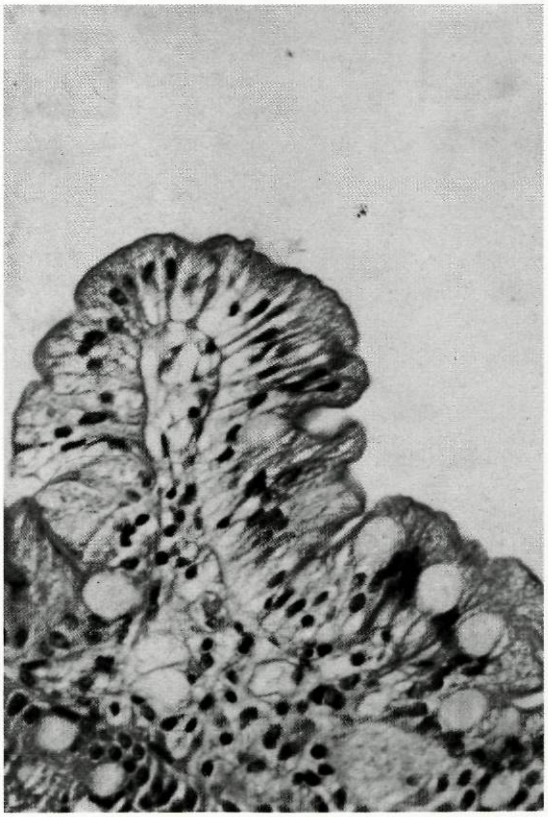


Fig. 86. Vilosidade pequena, atrófica e com importante clarificação citoplasmática. (HE × 400)

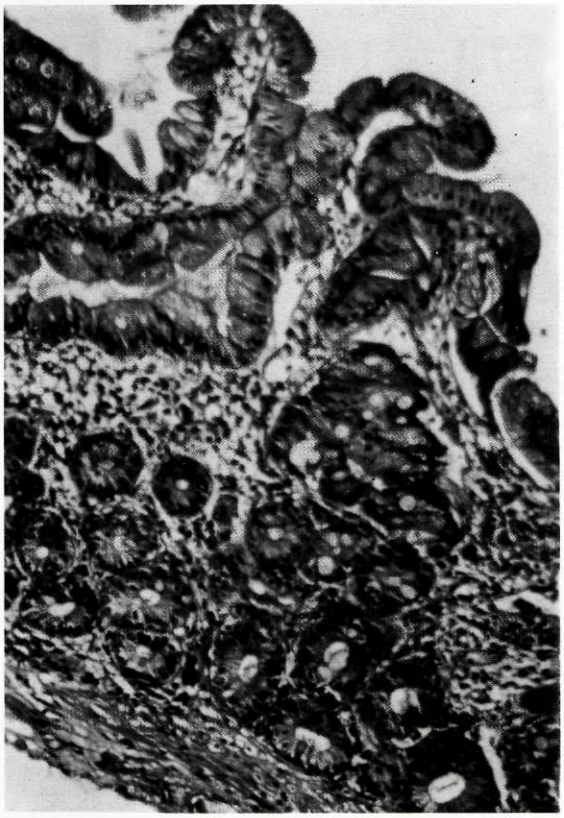


Fig. 87. Aspecto muito irregular da arquitectura vilositária. (HE × 200)

Observámos graus variáveis de clarificação citoplasmática (Figs. 86, 89, 90 e 91). Com Sudão III (casos 15 e 16) as áreas clarificadas apresentavam-se positivas (Fig. 92).

Evidenciaram-se alterações da MB epitelial em 2 casos (Fig. 93 A) e da MB vascular em 5 casos (Fig. 94 A, B).

O infiltrado inflamatório da lâmina própria, com predomínio de plasmócitos, revelou-se marcado (Fig. 93 B).

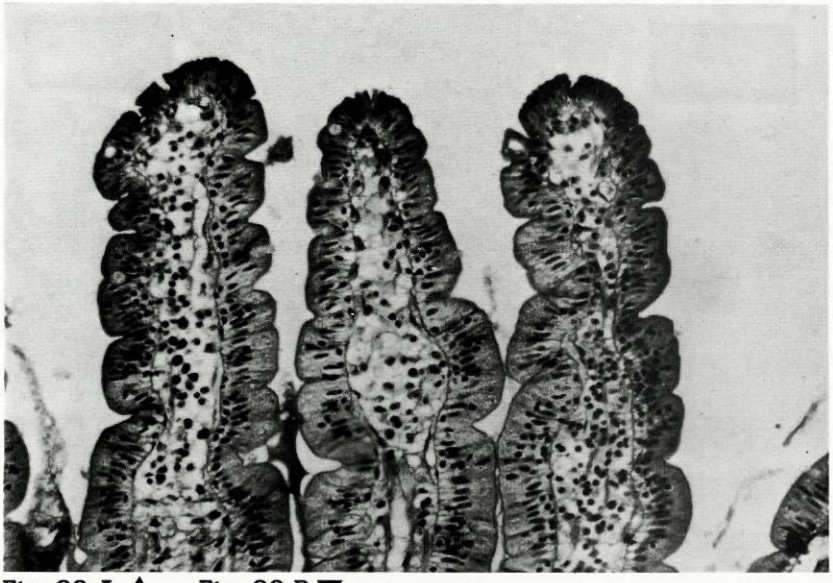


Fig. 88 A ▲ Fig. 88 B ▼



Fig. 88 A e B. (A) Área de vilosidades de morfologia normal. (HE × 200). **(B)** Área de vilosidades muito desiguais, uma delas bifurcada. (HE × 100)



Fig. 89 A ▲ Fig. 89 B ▼

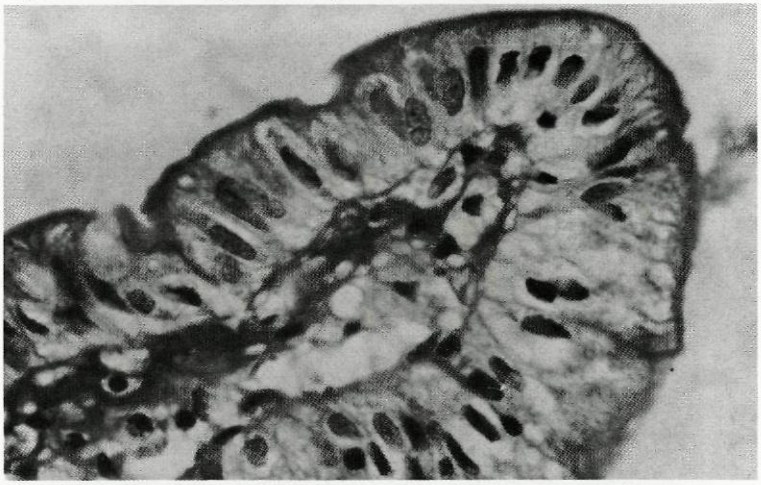


Fig. 89 C ▼

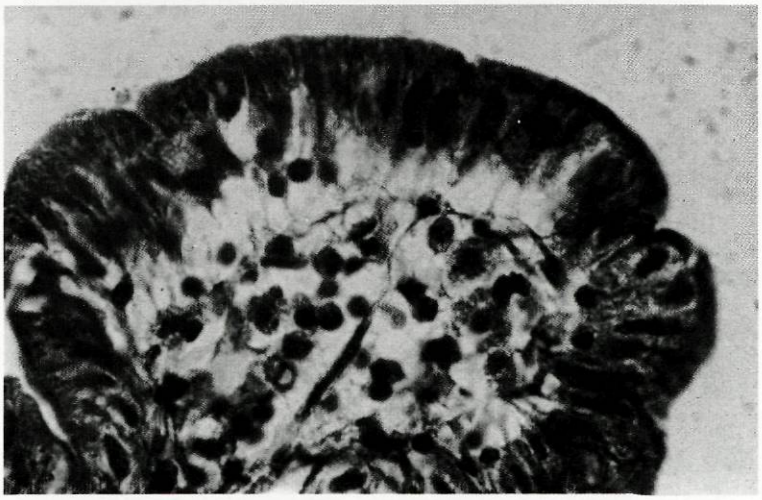


Fig. 89, A, B, C. Em diferentes zonas é possível documentar fazes progressivas de clarificação citoplasmática. (HE × 400)

Observou-se também edema do eixo conjuntivo (9 casos) e congestão capilar (11 casos).

Em 5 casos (casos 3, 15, 16, 17 e 18), apesar da arquitectura vilositária estar conservada, havia alteração estrutural da extremidade distal das vilosidades, traduzida por clarificação dos enterócitos (Fig. 90).

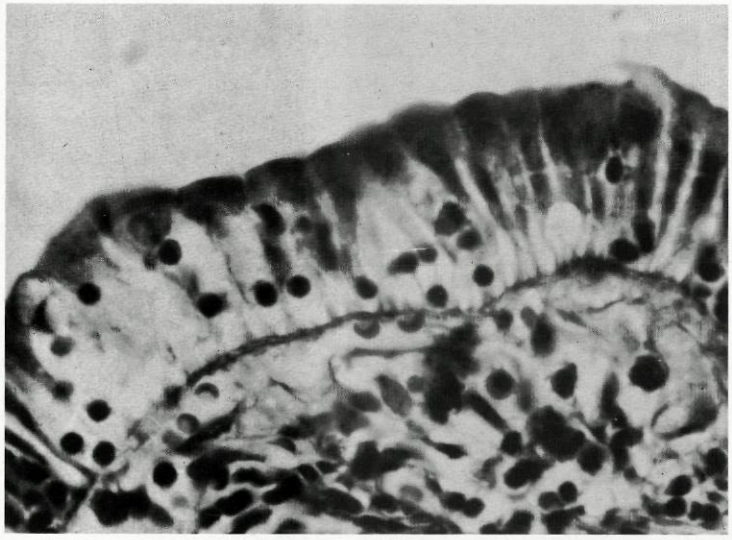


Fig. 90. Pormenor da extremidade de uma vilosidade com extrema clarificação dos enterócitos. (HE × 400)

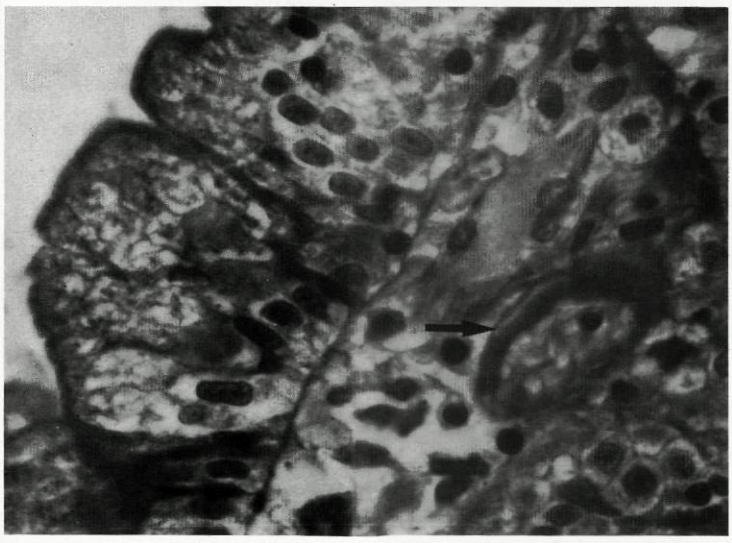


Fig. 91. Aspecto espumoso do citoplasma dos enterócitos e espessamento da parede arteriolar (➡). (HE × 400)

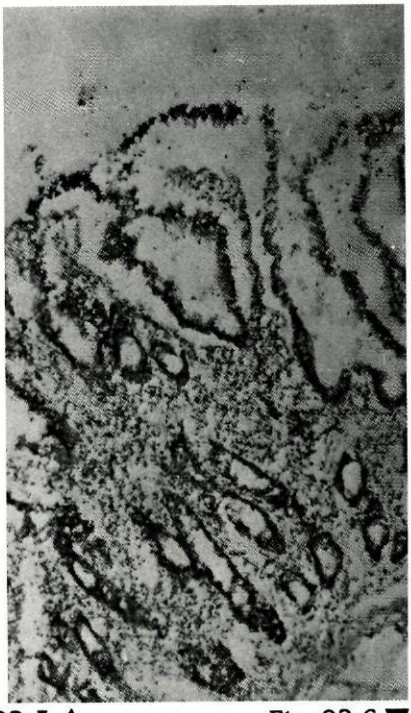


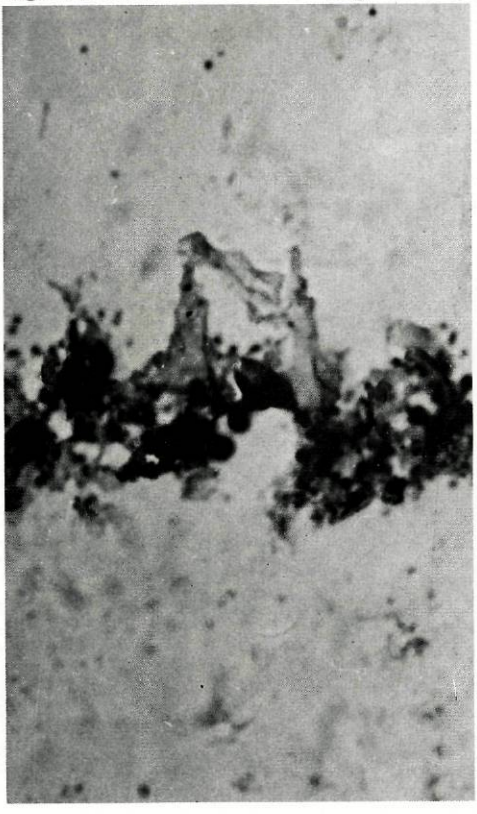
Fig. 92 A, B, C. Com Sudão III as áreas clarificadas apresentam-se positivas, podendo verificar-se nas ampliações maiores a nítida limitação basal das zonas de positividade. **(A)** (×200); **(B)** (×400); **(C)** (×1000).

▼Fig. 92 B



Fig. 92 A ▲

Fig. 92 C ▼



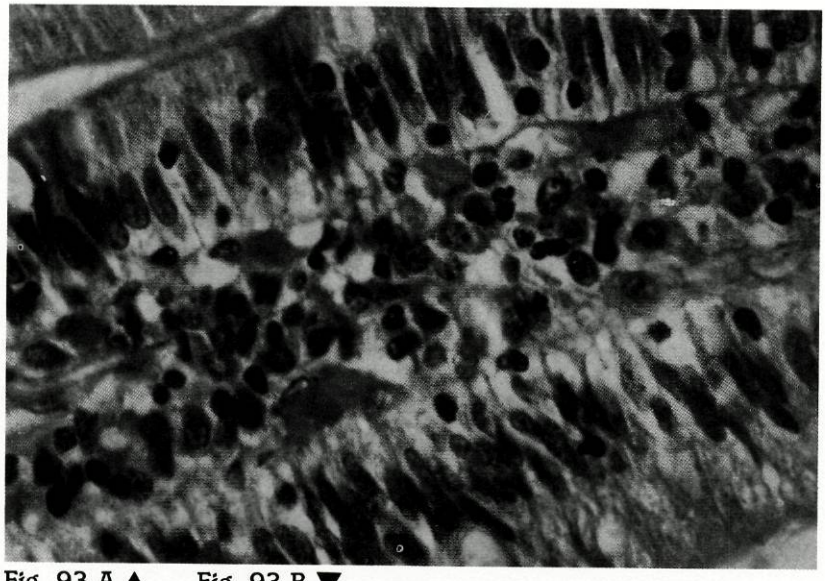


Fig. 93 A ▲ Fig. 93 B ▼

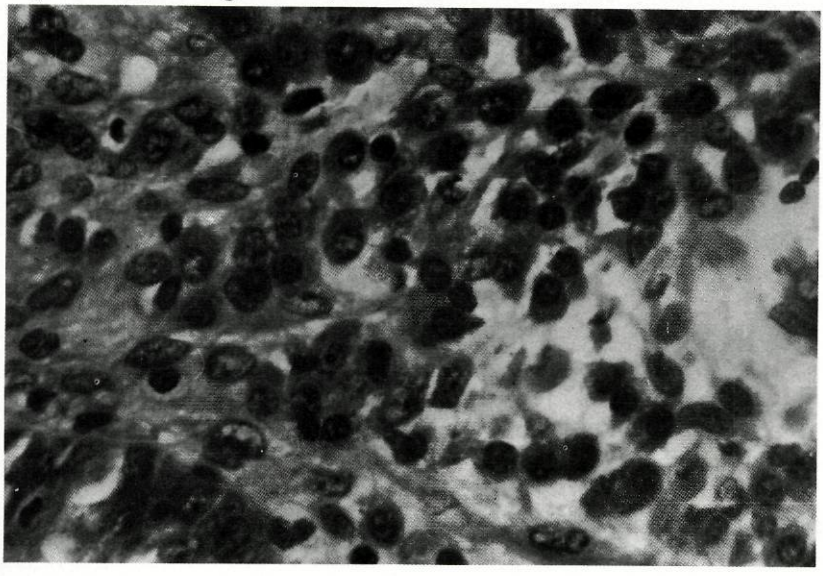


Fig. 93 A e B. **(A)** Espessamento moderado da MB epitelial e congestão vascular. (HE × 400). **(B)** Rico infiltrado da lâmina própria, predominantemente de plasmócitos. (HE × 1000)

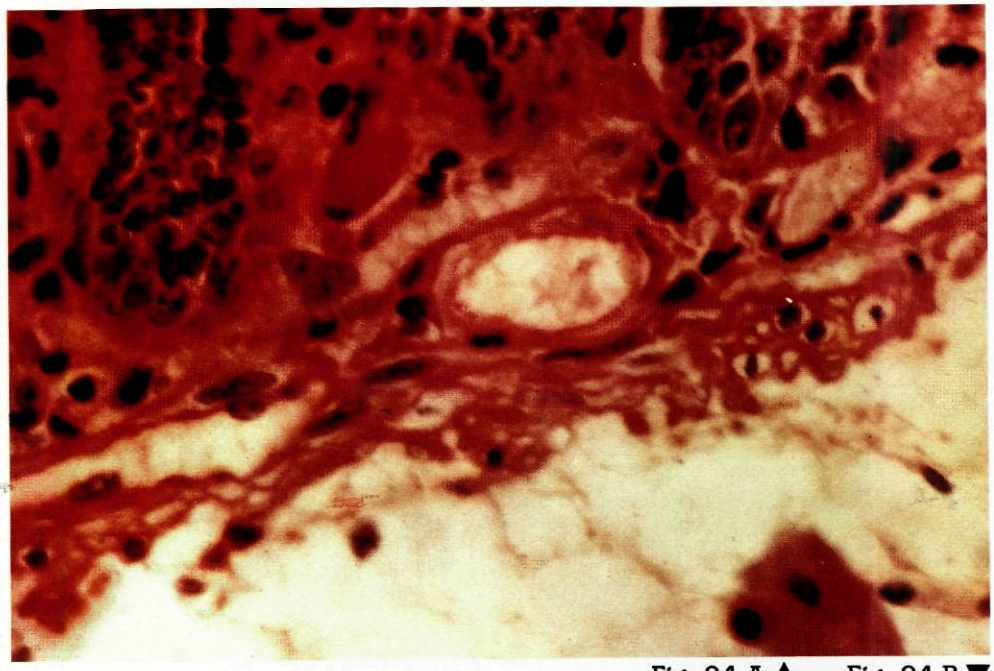


Fig. 94 A ▲ Fig. 94 B ▼

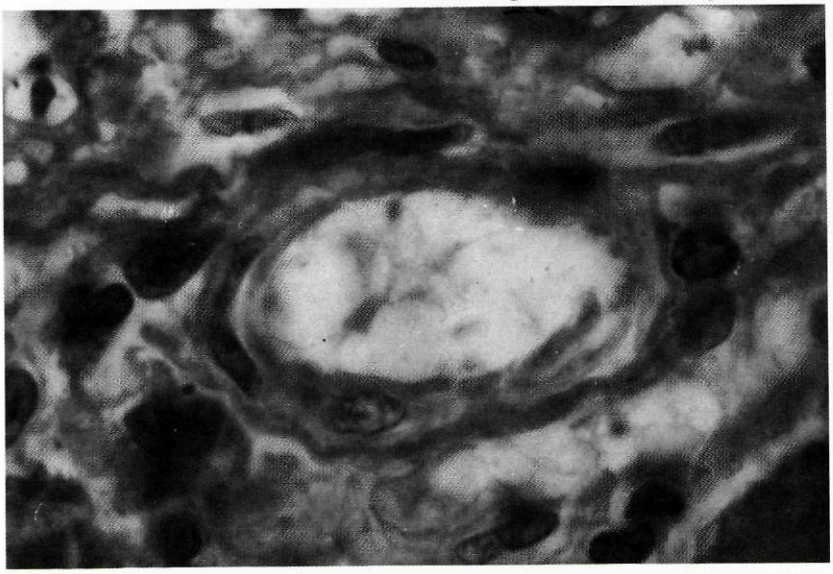


Fig. 94 A e B. (A) Arteríola junto à muscularis mucosae com espessamento granular e filamentoso da MB. (HE × 400). **(B)** Pormenor da alteração vascular. (HE × 1000)

A análise ultrastrutural da mucosa jejunal de 16 dos 20 doentes estudados, permitiu a organização de dois grandes grupos: um constituído por 4, sem alterações, e outro, com 12, apresentando um conjunto de características que passaremos a sistematizar.

As microvilosidades, as junções intercelulares, a teia terminal e as mitocôndrias não apresentavam anormalidades (Figs. 95 e 96).

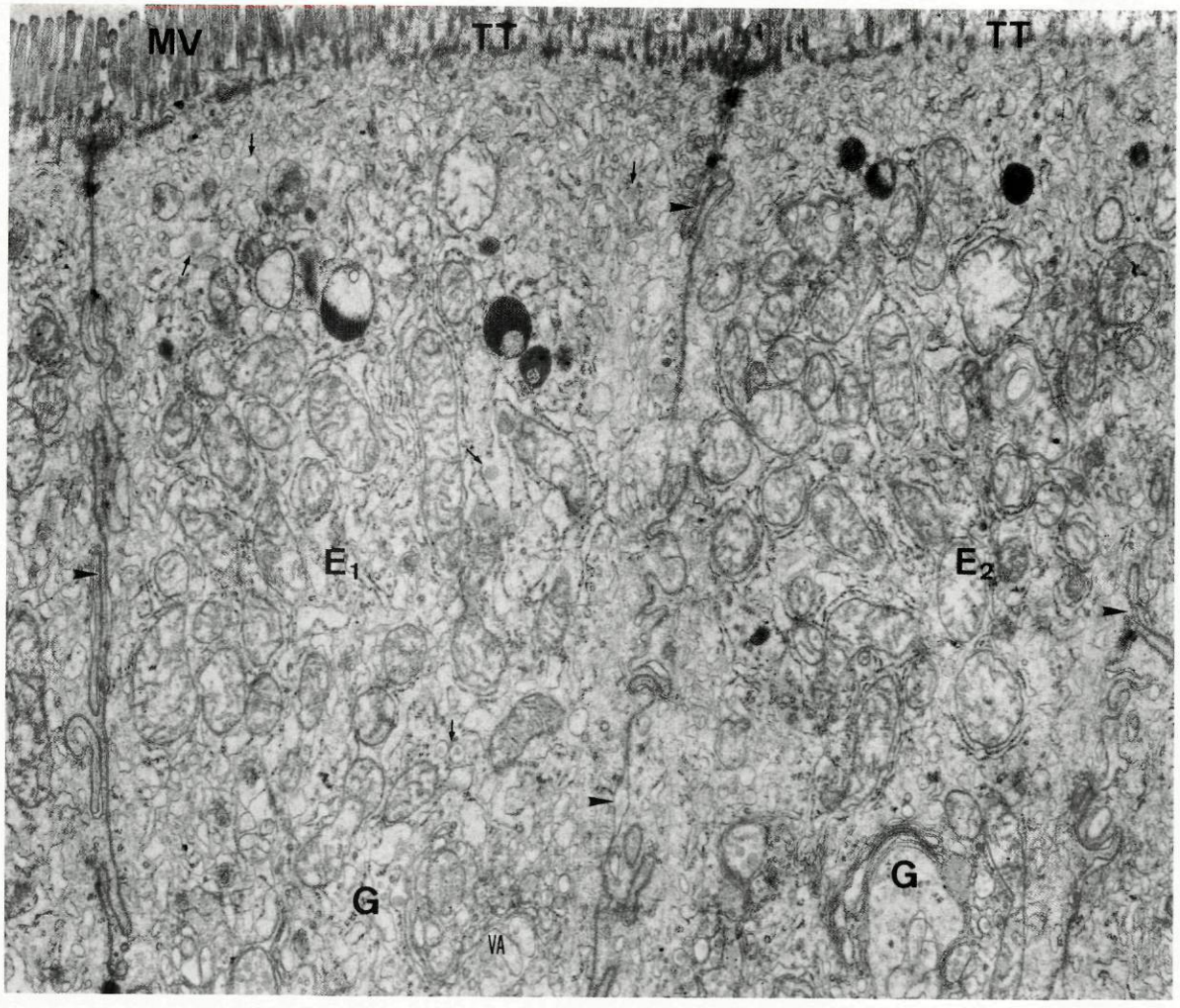


Fig. 95. Aspecto geral da porção supranuclear de dois enterócitos (E_1, E_2). As microvilosidades (MV), a teia terminal (TT) e os espaços intercelulares (►) são normais. No polo apical cisternas de membrana lisa ou rugosa (⟶) contêm esférulas de densidade moderada. Os complexos de Golgi (G) mostram cisternas **trans** alargadas, contendo esférulas; na sua imediata vizinhança estadiam numerosas vesículas, de grande dimensão, preenchidas por esférulas. Na cercania da face **cis** vêem-se vacúolos (VA) gigantes, de autofagocitose. (×14.500)

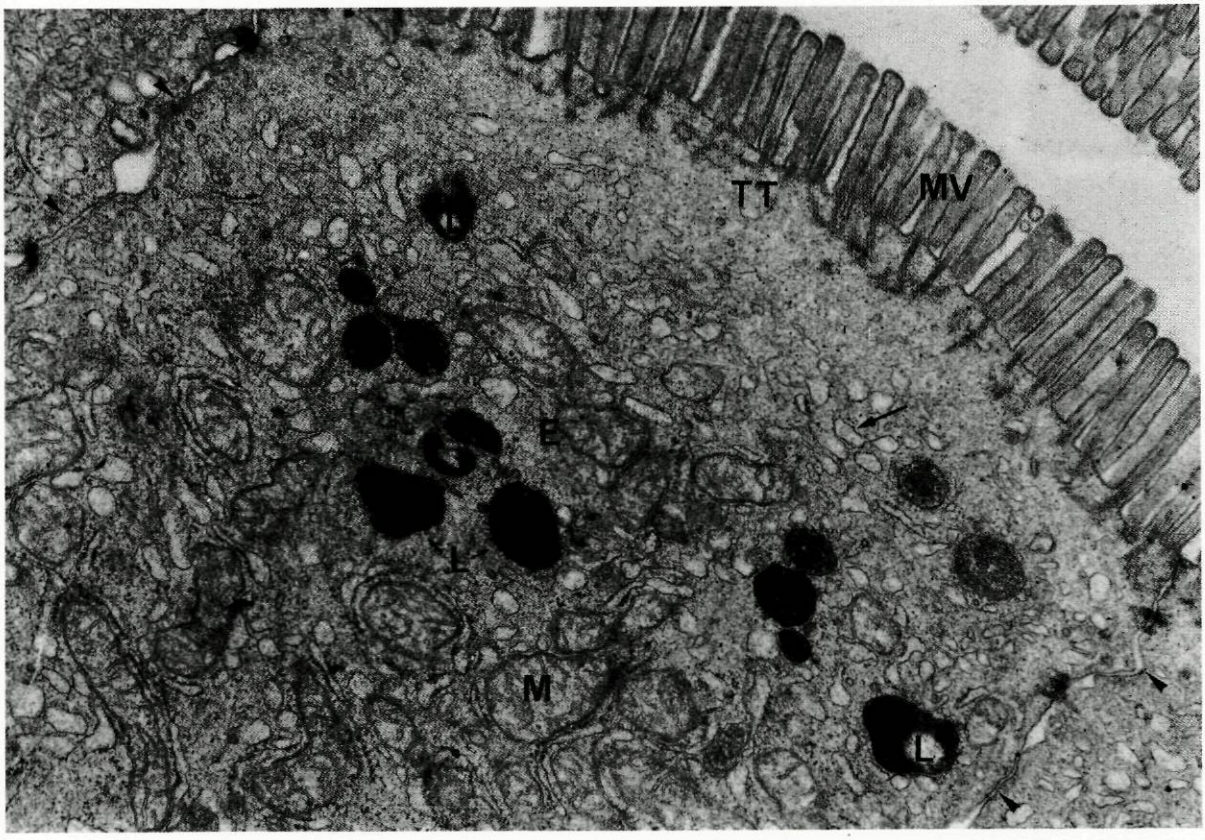


Fig. 96. Pólo apical de enterócito (E). As microvilosidades (MV), a teia terminal (TT), as mitocôndrias (M) e o espaço intercelular (➤) têm aspecto normal. O número de corpos densos, muito provavelmente lisossomas (L), é mais elevado do que o normal. Cisternas de membrana lisa (⟶) contêm esférulas de densidade moderada. (×24.000)

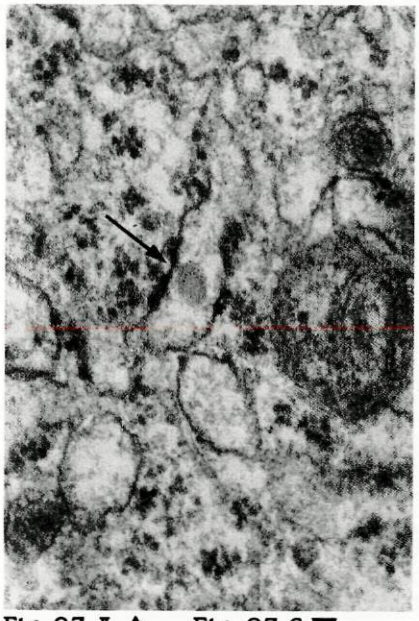


Fig. 97 A ▲

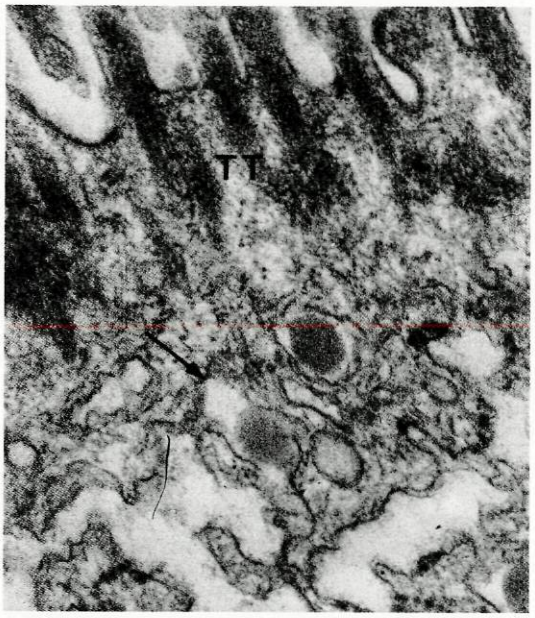


Fig. 97 B ▲

Fig. 97 C ▼



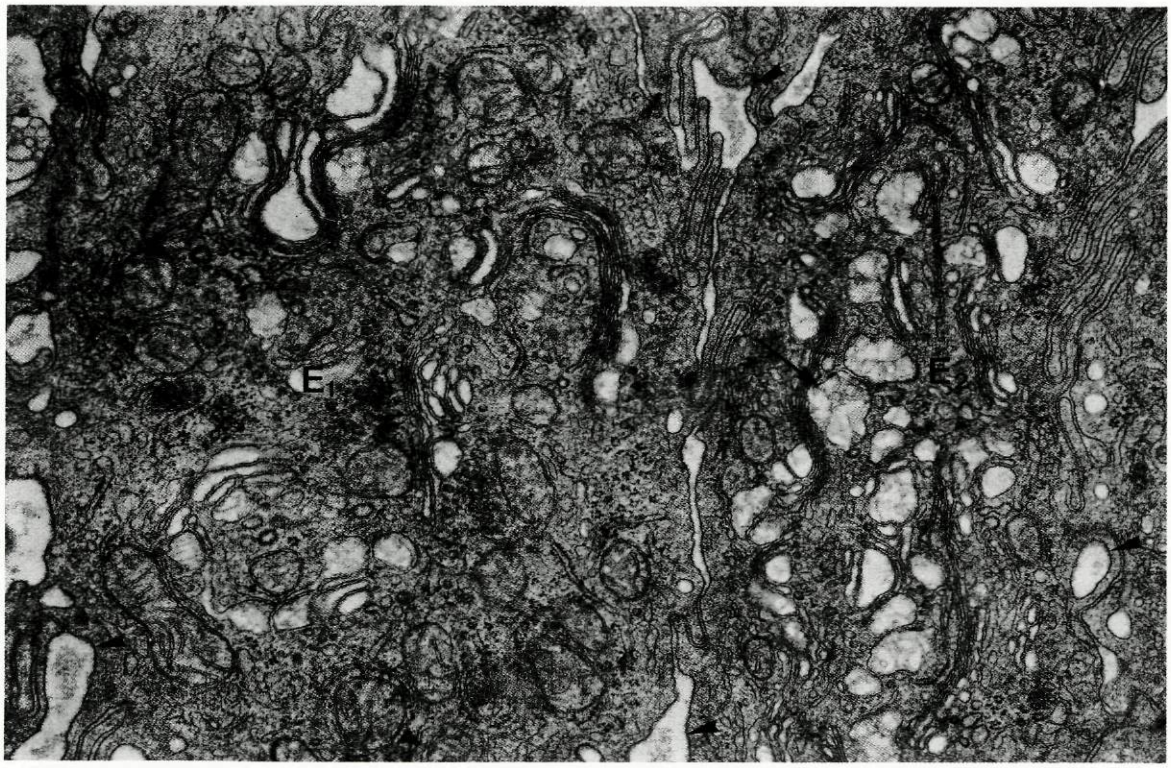


Fig. 98. Aspecto geral das áreas Golgi de dois enterócitos (E_1, E_2). As cisternas Golgi agrupam-se em diversas pilhas de que as da face **trans** se mostram quase sempre muito alargadas e contendo material esferulado. No enterócito E_2 as faces **cis** olham numerosos vacúolos (⟶), de grande volume, repletos de material globulado, de corions mais transparentes que as periferias. Os espaços intercelulares (►), discretamente alargados, contêm material moderadamente denso, por vezes globulado. ×29.000)

Pág. 190

Fig. 97 A, B, C. Pormenores do pólo apical de enterócitos. **(A)** — cisternas de membrana rugosa (⟶) contendo esférulas de densidade moderada (× 75.000). **(B)** — cisternas de membrana lisa (⟶), contendo esférulas de densidade moderada, localizadas na área da teia terminal (TT) (× 80.000). **(C)** — corpos densos (✱) delimitados por membrana trilaminada (►) contendo vestígios de organelos. (×80.000)

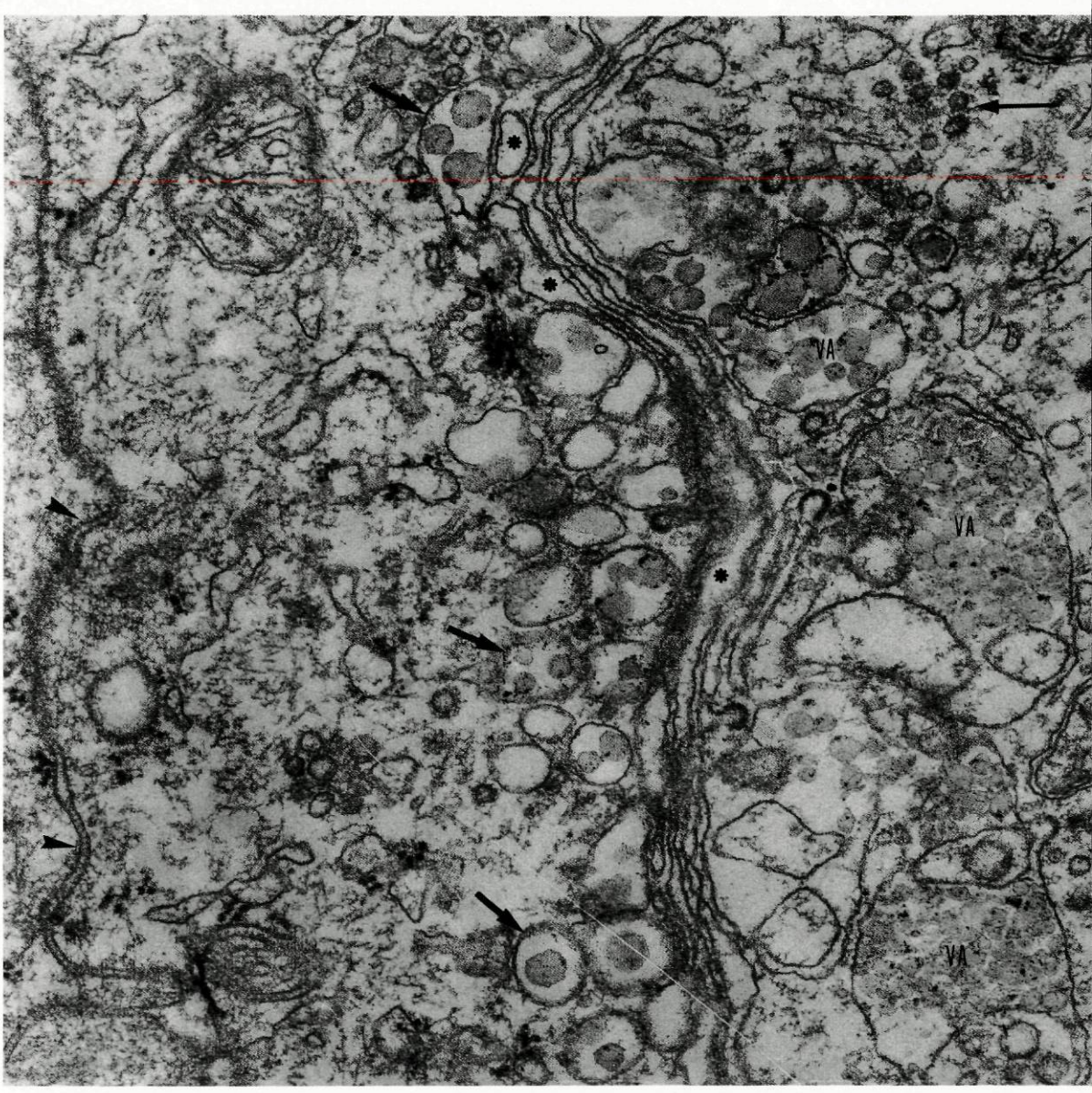


Fig. 99. Porção de um complexo de Golgi. Cisternas **trans** alargadas (✱) tendo na sua vizinhança numerosas vesículas (➡) contendo esférulas de densidade moderada. Em relação com a face **cis** estadiam vacúolos (VA) preenchidos por numerosas esférulas de densidade moderada e estruturas de perfil vesicular. Grande número de pequenas vesículas (➡), de aspectos diversos, rodeiam os vacúolos. Espaço intercelular (➡) de aspecto normal. (×70.000)

O polo apical dos enterócitos exibia, com frequência variável de caso para caso, organelos de membrana rugosa ou lisa, contendo esférulas de densidade moderada (Fig. 95). Mostrava, também, número elevado de lisossomas secundários (Figs. 96 e 97).

O complexo de Golgi revelava-se profundamente modificado (Figs. 98 a 103). Com frequência observavam-se vários perfis de empilhamentos de cisternas Golgi. Neles as cisternas trans mostravam-se sempre dilatadas, atingindo, por vezes, grandes dimensões, sobretudo nas respectivas extremidades. No seu interior residiam grande número de esférulas moderadamente densas aos electrões. Na imediata vizinhança destas cisternas avultava a presença de um número importante de vesículas de dimensões variáveis, por vezes gigantescas. O seu lume era povoado por esférulas moderadamente densas aos electrões, cujo número e volume eram variáveis, mas sempre notórios. Nesta área observavam-se ainda vesículas de pequeno diâmetro de parede lisa ou revestida.

Na vizinhança das cisternas cis era notória a presença de vacúolos de grandes dimensões e conteúdo variado. Este conteúdo era essencialmente constituído por organelos de aparência vesicular e por esférulas de diâmetros e densidades diversas. A proporção de organelos e esférulas, em cada vacúolo, era também variável. Na órbita destes vacúolos observavam-se pequenas vesículas revestidas, algumas das quais em aparente processo de fusão com a membrana dos vacúolos. O conjunto de características gerais destes vacúolos permitiu supô-los como autofagolisossomas. Em algumas células puderam surpreender-se aspectos compatíveis com os de fase precoce da formação destes autofagolisossomas.

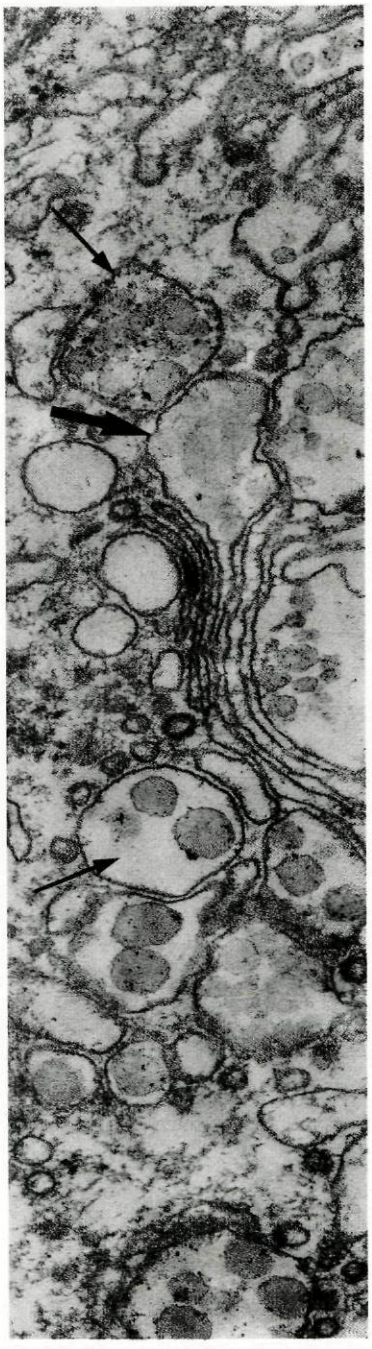


Fig. 100. Porção de um complexo de Golgi. Alargamento considerável da extremidade de uma cisterna (⟶), no lume da qual se observam numerosas esférulas de densidade moderada. Vesículas (⟶) de grande diâmetro contendo uma ou mais esférulas. (×75.000)

O tratamento do material por forma a lograr-se a opacificação aos electrões de lipídeos não saturados (Fig. 104), permitiu demonstrar que as esférulas de densidade moderada aos electrões, antes descritas a nível dos diferentes organitos celulares, eram constituídas por lipídeos.

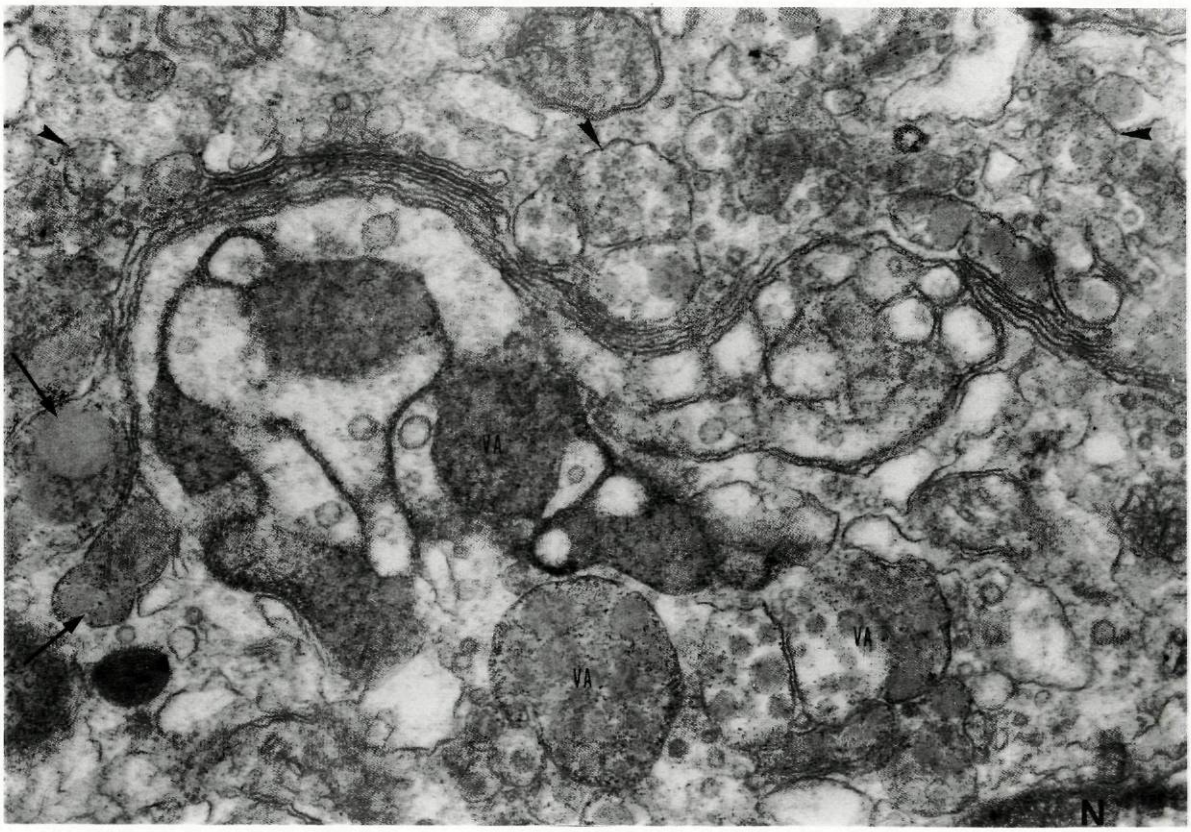


Fig. 101. Porção de um complexo de Golgi. Cisternas distendidas por volumosas esférulas de densidade moderada (⟶). Vesículas (►) junto da face **trans** com abundantes esférulas de densidade moderada. Numerosos vacúolos (VA) contendo sobretudo esférulas de densidade moderada, acumulam-se entre o núcleo (N) e a face **cis**. Pequenas vesículas, algumas das quais revestidas, dispersam-se entre os diversos organitos. (×60.000)

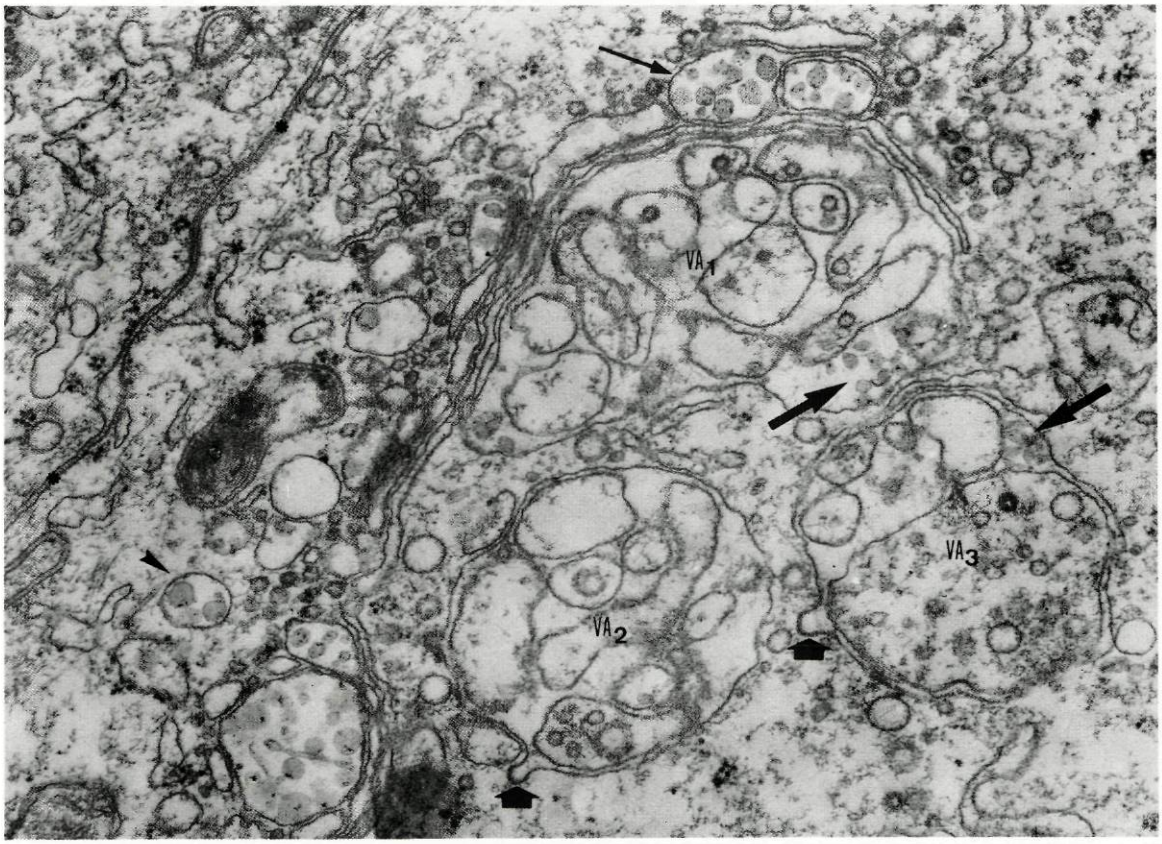


Fig. 102. Porção de um complexo de Golgi. Cisternas **trans** alargadas (⟶), contendo pequenas esférulas moderadamente densas aos electrons. Numerosas vesículas (➤), de diâmetros variáveis e preenchidas por maior ou menor número de esférulas moderadamente densas, distribuem-se entre a face **trans** e a membrana plasmática. A face **cis** olha três volumosos vacúolos (VA) autofágicos mostrando no interior algumas esférulas (⟶) de densidade moderada, e à superfície vesículas revestidas (⬟) fundindo-se com as respectivas membranas. Espaço intercelular (✱) de aspecto normal. (×37.000)

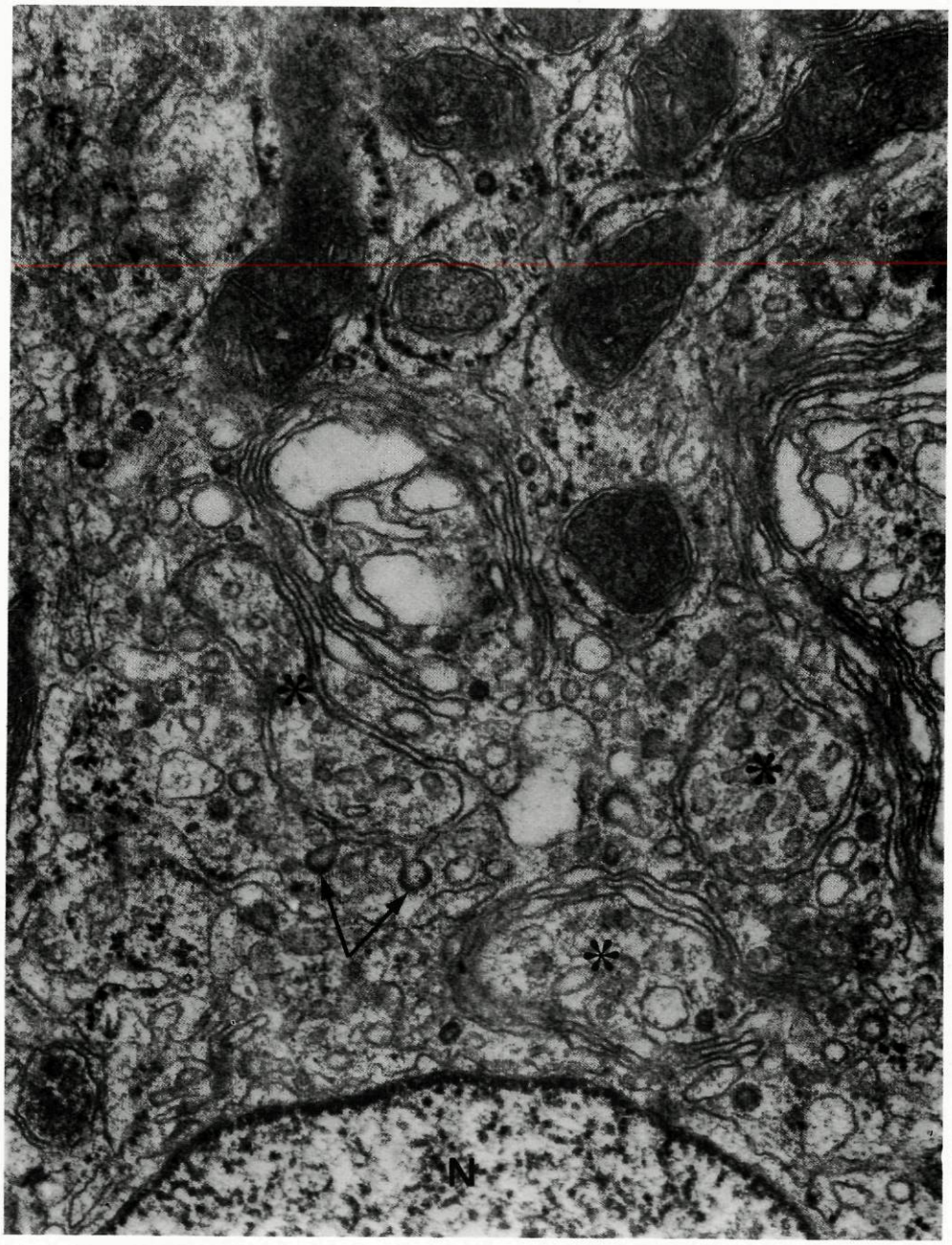


Fig. 103. Área Golgi de enterócito. Cisternas **trans** alargadas e vesículas Golgi volumosas. Entre o núcleo e o aparelho de Golgi observam-se três processos de sequestração citoplasmática (*), por cisternas de membrana lisa, rodeadas por pequenas vesículas de aspectos diversos. Algumas destas vesículas, de tipo revestido (⟶), têm as suas membranas fundidas com as daquelas cisternas. (×60.000)



Fig. 104. Área Golgi (G) de enterócito tratado pelo 1,3-diazo-2,4-ciclopentadieno. O material, constituído principalmente por lipídeos não saturados, é facilmente identificado pela sua total opacidade aos electrões. Mostra-se como esférulas, e localiza-se em vesículas Golgi vizinhas da face **trans** (➡), em cisternas de membrana lisa dispersas pelo citoplasma (➤), em vacúolos volumosos localizados na cercania da face **cis** (⟶), e no espaço intercelular (➡). (×38.000)

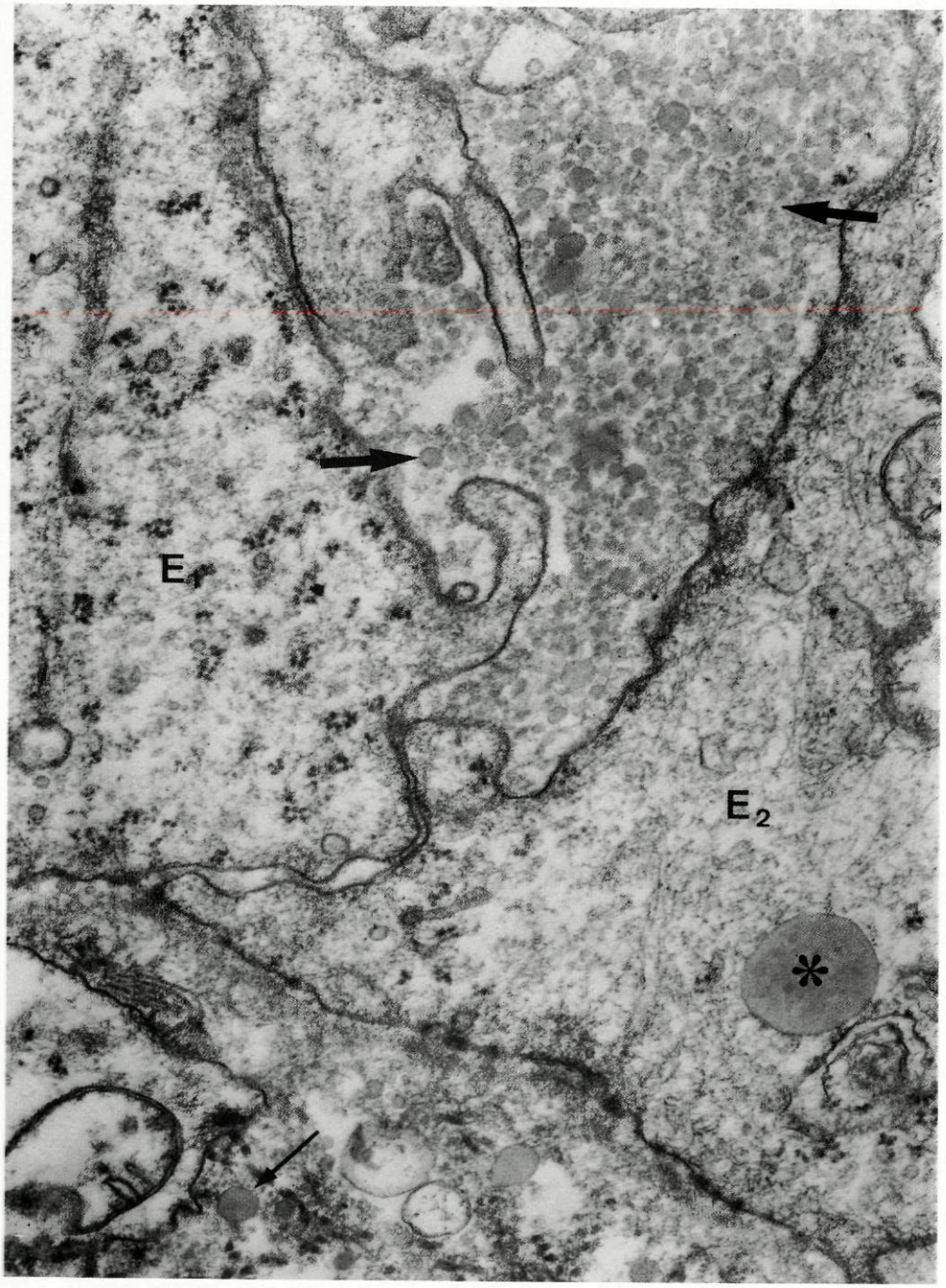


Fig. 105. Pólo basal de dois enterócitos (E_1, E_2). O espaço intercelular (➡) contem numerosíssimas esférulas de densidade moderada e peculiar osmiofilia de superfície. Os seus perfis têm diâmetros diversos. Na matriz subepitelial vêm-se várias esférulas (⟶) de densidade moderada, perfis de diversos diâmetros e periferia osmiofílica. Num dos enterócitos (E_2) observa-se, livre no citoplasma, uma esférula lipídica (*). (×62.500)

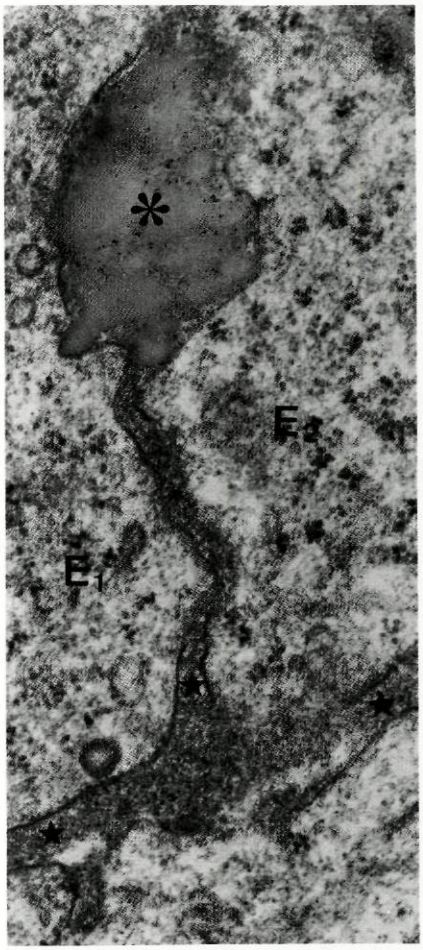


Fig. 106. Pólo basal de dois enterócitos (E_1, E_2). As células epiteliais repousam numa lâmina basal (*) profundamente modificada, cujo material permeia o espaço entre elas. Uma porção distendida deste espaço intercelular está totalmente preenchida por esférulas lipídicas (★) de considerável diâmetro. No material matricial subepitelial não se observam esférulas lipídicas. (×60.000)

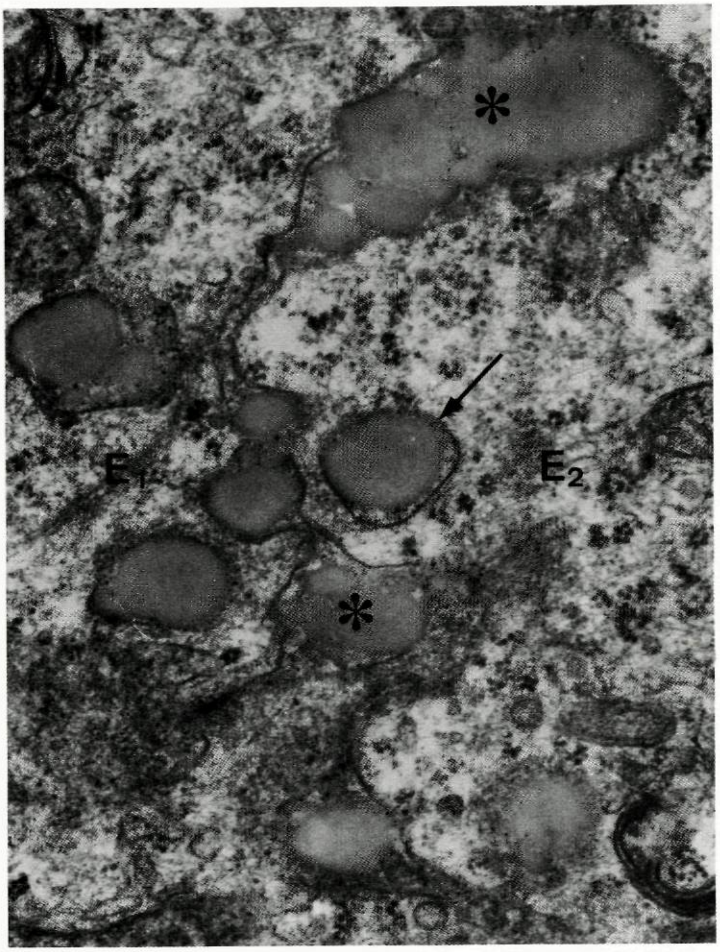


Fig. 107. Espaço entre dois enterócitos (E_1, E_2). Volumosas esférulas (*), de densidade moderada, preenchem totalmente porções muito dilatadas deste espaço. Noutros pontos (⟶), a orientação do corte, em relação às membranas, não permite definir com segurança a localização intra ou extracelular de algumas das esférulas. (×60.000)

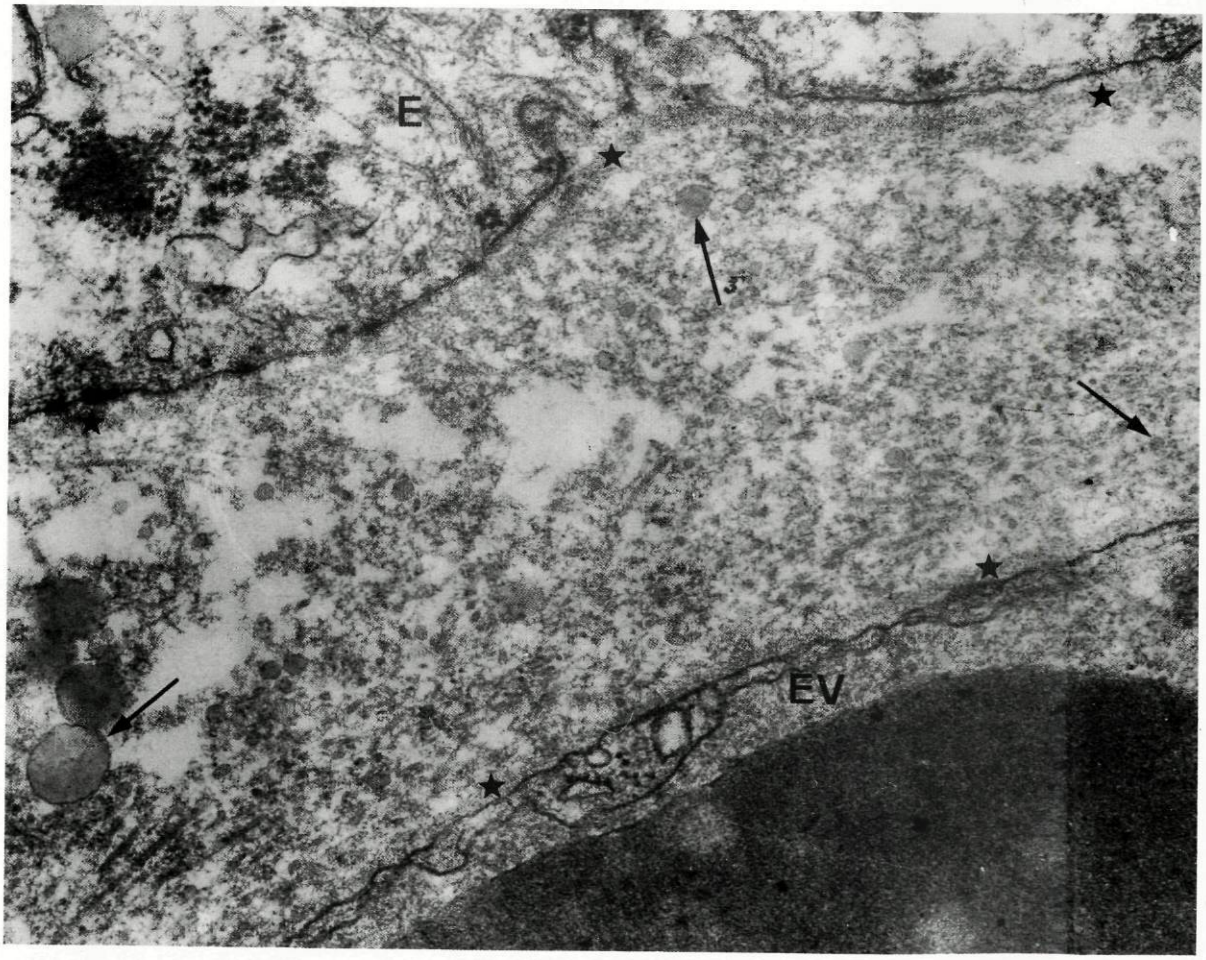


Fig. 108. Espaço compreendido entre epitélio (E) e endotélio vascular (EV). Material matricial finamente fibrilar ou floculado, e com algumas fibras de colagéneo, preenche quase totalmente este espaço. Dispersas nele, vêem-se várias esférulas (⟶) de densidade moderada, osmiofilia periférica e diâmetros diversos. As lâminas basais epitelial e endotelial (★) estão totalmente espessadas (lâminas densas respectivamente com cerca de 900 Å e 700 Å). (×37.500)

O espaço intercelular, de uma maneira geral, não revelou presença significativa de lipídeos depois da fixação pelo gluteraldeído-osmio (Figs. 96, 99 e 102). No entanto, quando o material foi tratado pelo 1,3-diazo-2,4-ciclopentadieno (Fig. 104) surpreendeu-se a presença de pequenos corpos densamente contrastados, portanto de natureza seguramente lipídica, em número aparentemente superior ao encontrado no material de controle.

Em contraste com este padrão, 2 casos apresentavam os espaços intercelulares marcadamente distendidos por grandes quantidades de gotas lipídicas (Figs. 105, 106 e 107). Num deles, com a lâmina basal profundamente alterada, estas gotas atingiam volumes excepcionais (Fig. 106).

A matriz extracelular estava modificada na maioria dos doentes (Figs. 108 a 111). Esta modificação traduzia-se, sobretudo, por es-

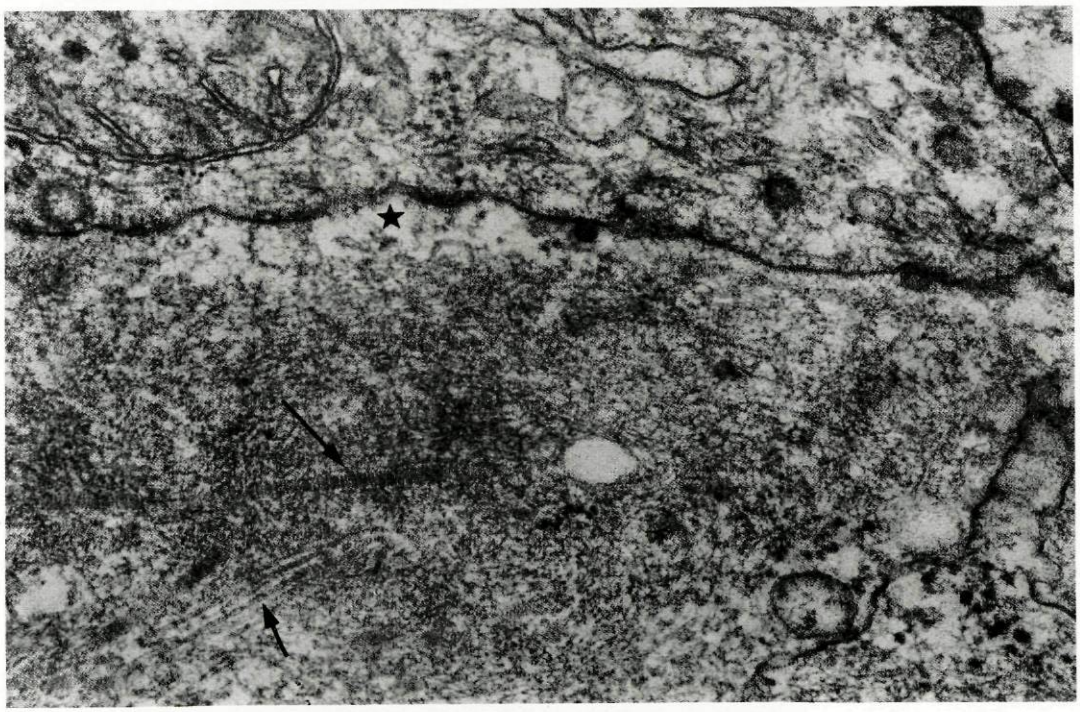


Fig. 109. Espaço extracelular subepitelial. A matriz extracelular, de aspecto denso, preenche completamente este espaço e é constituída por floculos e fibrilhas de espessura diversa. As fibrilhas de maior diâmetro ou de diâmetro médio têm estriação (⟶). Não se observam esférulas lipídicas. Uma porção da MBE evidencia sinais de lesão (★). (×80.000)

pessamento generalizado das lâminas basais epitelial e vascular. Quando este espessamento era menos marcado, podiam ver-se numerosas gotas lipídicas, com grande diversidade de diâmetros, estadiar no espaço entre o epitélio e os vasos (Fig. 108). Merecem referência particular dois casos em que o epitélio intestinal assentava sobre espessa camada de material fibrilar e granular, rico em fibras de colagéneo, e no qual não foi possível encontrarem-se partículas lipídicas (Figs. 109 e 110). Num deles as células endoteliais capilares evidenciavam franca hiperplasia citoplasmática (Fig. 110).

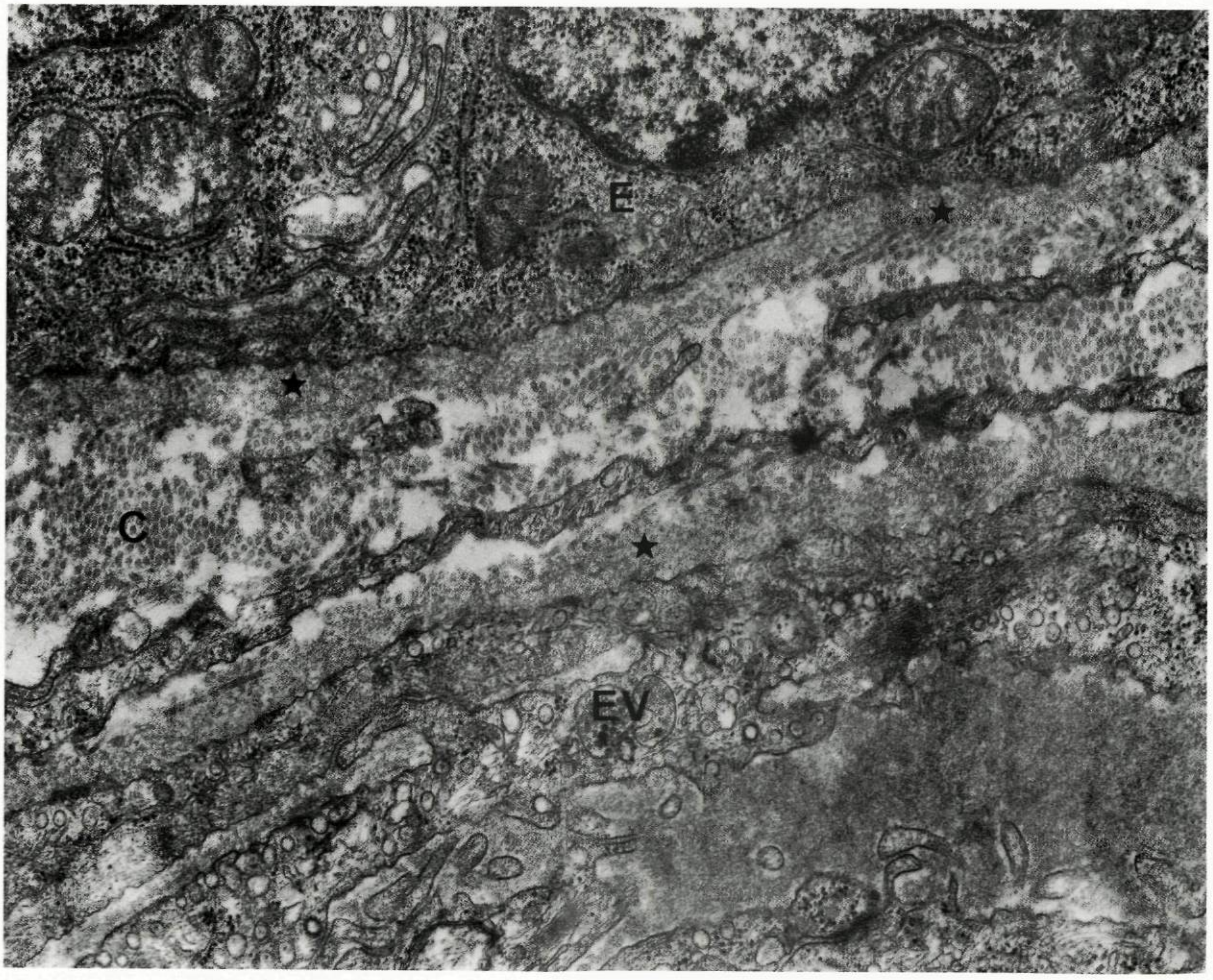


Fig. 110. Espaço compreendido entre epitélio (E) e endotélio vascular (EV). As lâminas basais (★), são densas e espessas. Entre elas interpõem-se fibroblastos envolvidos por abundante camada de fibras de colagéneo (C). As células endoteliais evidenciam hiperplasia citoplasmática. Não se observam esférulas lipídicas. (×30.000)

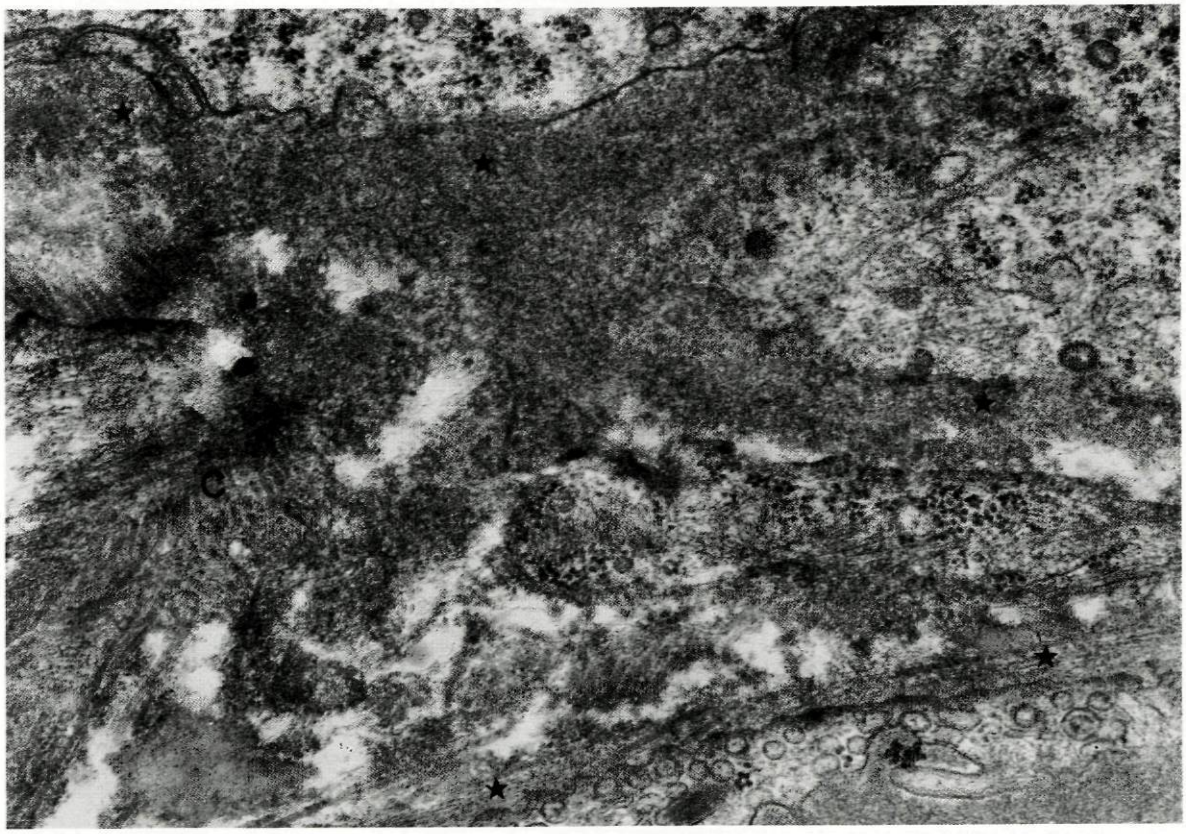


Fig. 111. Pormenor da matriz extracelular subepitelial. As lâminas basais epitelial e vascular (★), profundamente modificadas, têm aspecto muito denso e espessado. Estão separadas por grandes quantidades de colagéneo (C) e material denso. (×60.000)

Num dos doentes (caso 15) viram-se aspectos ultrastruturais distintos correspondendo a duas fases da doença. Na primeira observação (Figs. 112 e 113), feita durante um período de descompensação, pudemos verificar intensa acumulação de gotas lipídicas no polo apical da célula, contidas em cisternas de membrana lisa ou rugosa (Fig. 112) e em vacúolos gigantes (Fig. 113). Contrastando com esta acumulação intracitoplasmática, observavam-se relativamente poucas partículas lipídicas no espaço intercelular e na lâmina própria. No segundo estudo, realizado cerca de três anos após o primeiro, em mo-

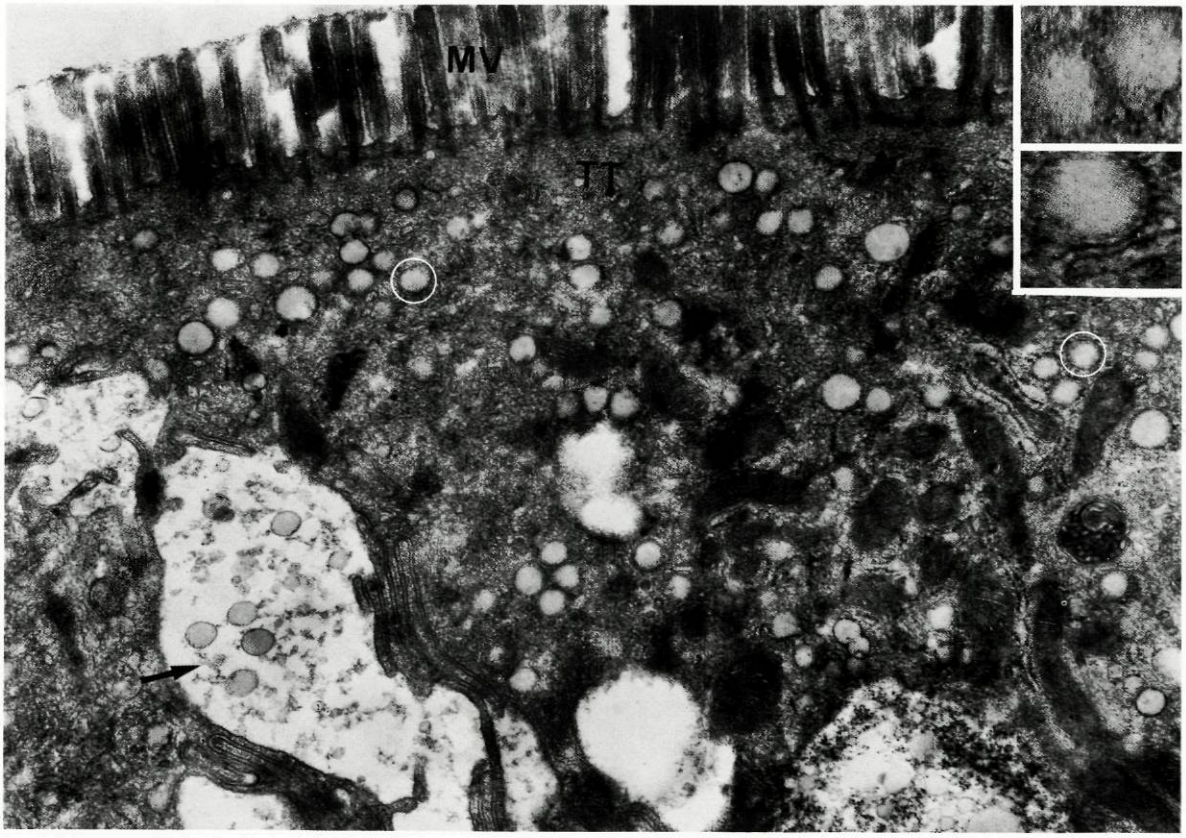


Fig. 112. Pólo apical de enterócitos. As microvilosidades (MV), a teia terminal (TT) e as mitocôndrias (M) têm aspecto normal. Grande número de cisternas, de membrana lisa ou rugosa, contêm esférulas lipídicas. No espaço intercelular (➡) observam-se algumas esférulas lipídicas (×21.500). Intercalado: Pormenor de cisternas de membrana lisa (1) e de membrana rugosa (2). Os seus lumes estão preenchidos por esférula lipídica envolvida por material proteináceo. (×27.000)

mento de aparente remissão sintomatológica, mas em que as provas de absorção se mantinham anormais, a acumulação de lipídeos era particularmente notável a nível dos espaços intercelulares, ao mesmo tempo que, em contraste com a primeira observação, se verificava uma alteração evidente da matriz extracelular subepitelial (Fig. 106). □

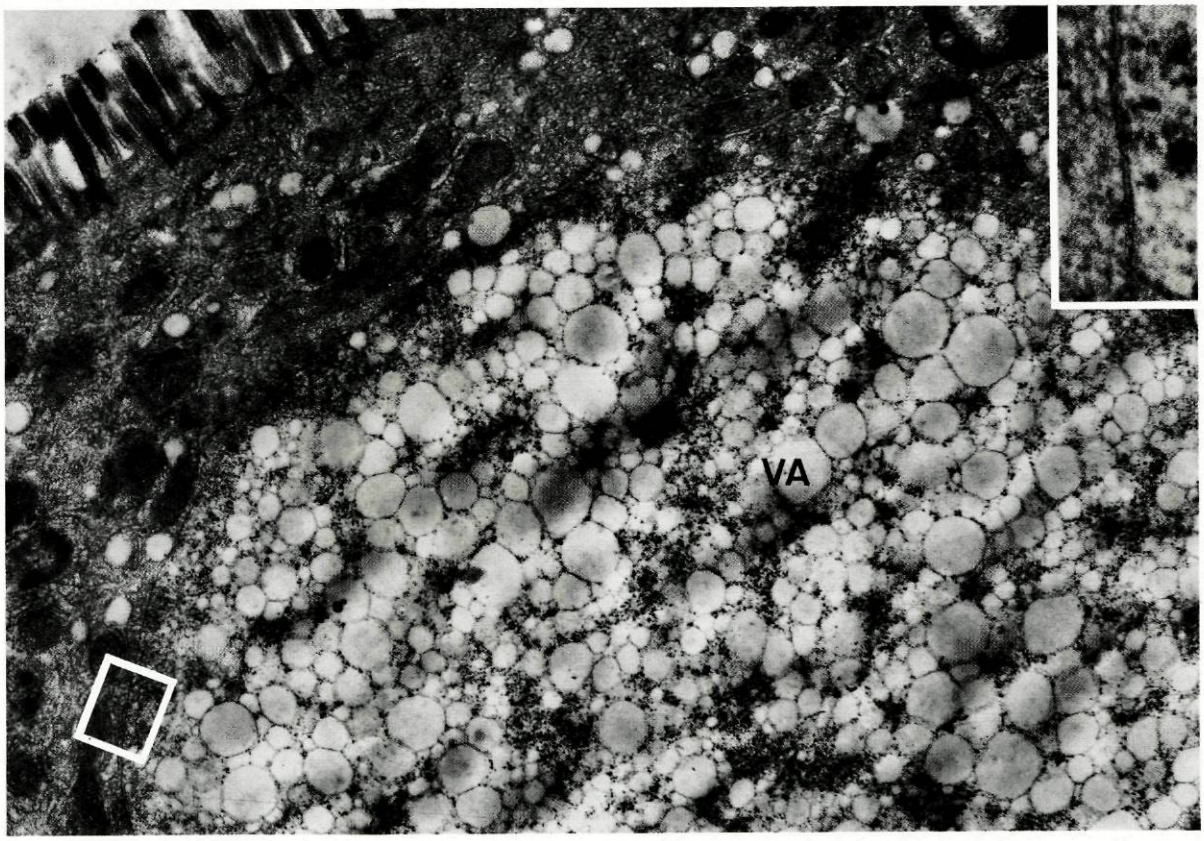


Fig. 113. Pólo apical de enterócito. O citoplasma está densamente povoado de cisternas contendo esférulas lipídicas. Observa-se parte de um vacúolo (VA) gigante com membrana única e trilaminada, repleto de esférulas lipídicas rodeadas por material proteináceo (×21.500). Intercalado: Maior ampliação da porção assinalada do envólucro vacuolar demonstra ser este constituído por membrana trilaminada única. (×175.000)

*
* *

Dos 10 doentes com alteração nos testes de absorção (Quadro XXIII), 7 eram portadores de DM tipo I, um de DM tipo II e 2 de DM secundária a pancreatite crónica calcificada. Isto é, cerca de 58% dos doentes estudados com DM tipo I apresentavam má absorção, sendo essa incidência apenas de 16,6% nos doentes portadores de DM tipo II.

Nos 10 casos com má absorção intestinal, 7 apresentavam valores baixos de cálcio, 6 de albumina, 2 de ferro sérico e 2 de hemoglobina. Apenas num dos doentes havia hipolipidémia (caso 15). A arquitectura vilositária apresentou-se alterada em 4 destes doentes (40%). Em 4 casos verificou-se também alteração da MBE e/ou da MBV. Com excepção de 1 caso (caso 4) a MB apresentou-se alterada apenas nos doentes com má absorção intestinal. Alteração do padrão radiográfico do jejuno foi observada em 4 dos 10 doentes e trânsito intestinal rápido num caso.

Todos os três casos com alteração simultânea das 3 provas de absorção, apresentavam neuropatia do SNA. No entanto, nos 10 doentes com má absorção intestinal, o envolvimento do SNA só foi evidente em 4.

Nos 5 doentes com diabetes e esteatorreia (Quadro XXIV), 3 apresentavam DM tipo I e 2 DM secundária a pancreatite crónica calcificada. Nos 3 casos de DM tipo I a má absorção era generalizada, enquanto na DM secundária a pancreatite crónica calcificada, os testes da D-xilose e de Schilling eram normais. Todos estes 5 doentes apresentaram valores séricos baixos do cálcio e da albumina. Nos 3 casos de DM tipo I havia alteração do padrão radiológico do intestino delgado, sendo normal nos casos 7 e 20. A arquitectura vilositária revelou-se anormal apenas no caso 6, embora nos casos 15 e 16 se observasse franca clarificação do citoplasma dos enterócitos.

Dos 5 doentes (casos 6, 11, 15, 16 e 17) com quadro clínico sugestivo de envolvimento do SNA (Quadro XXV), 4 apresentaram provas de absorção anormais. Destes, 3, com alteração simultânea das 3 provas de absorção, apresentavam neuropatia do SNA. Em 4 havia alteração do padrão radiológico do intestino delgado associada, em 2 deles, a estase gástrica. Aceleração do trânsito intestinal foi observada num doente. Em 2 doentes a arquitectura vilositária apresentou-se anormal.

Nos 5 doentes com alteração da MBE e/ou da MBV, apenas num (caso 6) havia hipocomplementémia (C_3). Nos restantes o CH_{50} era normal (2 casos) ou alto (3 casos), o C_3 era normal nos restantes 4 casos e o C_4 era normal (3 casos) ou alto (2 casos).

Como no trabalho de Farid e Anderson (1973) também não encontrámos, com excepção de 1 caso, correlação entre o espessamento da MB dos capilares e os níveis do complemento (Quadro XXVI).

Fez-se o estudo por ME de 8 dos 11 doentes com arquitectura vilositária normal (MO): 4 evidenciaram um padrão normal e os restantes tinham alterações ultrastruturais. Dos 9 doentes com alterações evidentes no estudo por microscopia de luz, 8 realizaram estudo ultrastrutural, o qual revelou alterações em todos eles. Verificou-se correlação entre a observação ultrastrutural da acumulação intracitoplasmática de gotas lipídicas e a observação por microscopia de luz da «clarificação» citoplasmática. O padrão ultrastrutural da mucosa jejunal apresentou-se anormal em todos os doentes com esteatorreia não secundária a pancreatite crónica calcificada. Os 2 doentes portadores de pancreatopatia crónica, não obstante apresentarem os valores mais elevados de gordura fecal, não tinham acumulação intracitoplasmática de gotas lipídicas, em flagrante contraste com o observado nos 3 casos de esteatorreia diabética.

Em 4 doentes nos quais se realizaram provas de absorção de controle verificou-se: melhoria em 3 doentes (casos 8, 14 e 15) e agravamento num (caso 17). No caso 15 verificou-se melhoria do teste da D-xilose, agravamento da esteatorreia, mantendo-se sensivelmente idêntico o teste de Schilling.

Aos doentes com diarreia mais intensa e persistente administraram-se, sistematicamente, antibióticos (tetracilina, metronidazol), não se tendo obtido resposta eficaz.

O uso de outros fármacos, como colinérgicos, fosfato de codeína, frenadores da motilidade intestinal (loperamida, «Lomotil») e colestiramina, também não se acompanhou de melhoria significativa e duradoira da diarreia.

Verificámos que a resposta terapêutica ao uso de fermentos pancreáticos foi ineficaz, incluindo os casos com esteatorreia diabética, apenas se obtendo alguma melhoria nos 2 casos de diabetes secundária a pancreatite crónica.

A dieta sem glúten ensaiada nos doentes com má absorção intestinal, não se acompanhou de melhoria clínica e bioquímica; em 2 casos (casos 15 e 16) nos quais se realizou mais do que uma biópsia jejunal também não se verificou melhoria histológica. ■

Quadro XX. Diabetes Mellitus

Doente n.º	Hb (g/dl)	Alb (g/l)	Lip. totais (g/l)	Fe (μg/dl)	Ca (mEq/l)	D-xilose (g/5h)	Schilling (%)	Van Kamer (g/24h)
1	12,0	20,1	8,7	80	3,5	13,8	15	2,2
2	15,5	46,7	8,5	110	4,5	8,4	15	2,0
3	17,8	44,2	9,0	55	4,6	5,8	12	4,2
4	16,3	40,4	16,3	120	5,2	7,4	24	2,5
5	15,5	30,5	8,1	86	5,5	4,2	21	1,3
6	16,3	20,3	10,0	120	4,4	4,2	8-9*	8,7
7	11,9	34,3	9,0	110	4,3	9,0	13	25,1
8	15,5	44,0	9,0	100	4,3	2,5	7-5*	2,2
	...	...	...	120	4,5	12,0	...	...
9	15,3	44,4	7,6	89	4,0	10,0	22	1,0
10	15,0	21,1	11,2	82	4,8	9,6	22	3,0
11	15,5	44,0	8,0	90	4,1	16,0	25	3,0
12	12,5	43,2	7,3	89	4,9	7,0	14	2,5
13	15,5	43,0	8,3	93	4,0	4,3	12	3,1
14	15,6	43,0	9,9	115	4,9	8,0	7-9*	2,5
	...	...	...	...	...	9,0	21	...
15	14,5	33,8	5,3	52	3,8	2,3	1-12*	12,1
	17,2	45,8	8,6	...	4,8	8,3	5-15*	19,4
16	9,3	25,7	14,5	53	4,1	1,6	8-11*	9,2
17	16,9	32,8	6,3	140	4,7	16,9	12	S(N)
	...	...	...	...	4,5	...	4-4*	...
18	14,0	41,5	7,4	165	5,0	7,0	14	4,1
19	14,9	48,3	7,0	125	4,0	6,0	11	S(N)
20	11,4	21,3	7,2	95	4,1	8,0	11	13,2

Alb = albumina. Ca = cálcio. Fe = ferro. Hb = hemoglobina. Lip. = lipídeos.
S = Sudão. N = normal. * = antes e depois de administração de factor intrínseco.
... = não realizado.

Quadro XXI. Diabetes Mellitus

Doente n.º	IgG (mg/100ml)	IgA (mg/100ml)	IgM (mg/100ml)	CH_{50} (U/ml)	C_3 (mg/100ml)	C_4 (mg/100ml)
1	1.597	236	68	40	80	66
2	1.199	316	130	47	88	36
3	1.095	229	138	39	72	29
4	1.469	524	232	55	72	51
5	2.011	246	143	27	41	35
6	1.085	209	107	46	64	32
7	1.097	320	275	56	96	32
8	950 1.080	400 425	175 200	59 ...	106 ...	38 ...
9	1.320	350	180	50	84	30
10	1.950	310	97	54	117	37
11	1.260	315	182	41	80	26
12	1.080	298	241	38	82	27
13	1.200	300	220	43	...	...
14	1.940 1.560	383 395	132 230	53 46	93 100	60 66
15	920	400	105	48	80	27
16	...	...	...	45	...	...
17	980	214	87	55	91	46
18	1.200	312	134	52	...	...
19	1.900 1.400	211 285	116 190	37 38	78 130	49 39
20	1.210	615	105	49	...	...

... = não realizado.

Quadro XXII. Diabetes Mellitus

Doente n.º	Arquitectura Vilositária	Epitélio de Superfície			
		Colunar	Cuboidal	Clarificação	Polaridade Nuclear
1	N	+	—	—	N
2	AN	+	—	+	N
3	N	+	+	+	AN
4	AN	+	—	+	N
5	AN	+	—	+	N
6	AN	+	—	+	N
7	N	+	—	—	N
8	AN	+	—	+	AN
9	AN	+	—	+	AN
10	N	+	—	—	N
11	AN	+	+	+	N
12	N	+	—	—	N
13	N	+	—	—	N
14	AN	+	+	+	N
15	N	+	—	+	N
16	N	+	—	+	N
17	N	+	—	+	N
18	N	+	—	+	N
19	AN	+	—	+	N
20	N	+	—	—	N

N = normal. AN = anormal. P = plasmócitos. PN = neutrófilos. L = linfócitos.

Criptas		Membrana Basal		Lâmina Própria		
Hiperplasia	Figuras Mitóticas	Epitelial	Vascular	Infiltrado Inflamatório	Edema	Congestão Capilar
–	+	N	N	L+	–	–
–	+	N	N	P+	–	+
–	+	N	N	P+	+	+
–	+	N	+	P+	–	+
–	+	N	N	P+	+	+
–	+	+	+	L+P+	+	+
–	+	N	N	P+ PN	–	+
+	+	+	+	P+	+	–
–	+	N	N	P+	–	+
–	+	N	N	P+	+	–
+	+	N	N	P+ PN	+	–
–	+	N	N	L+	–	–
–	+	N	N	L+P+	–	–
+	+	N	+	L+P+	–	–
–	+	N	+	P+	–	–
–	+	N	N	L+P+	–	+
–	+	N	N	P+	+	+
–	+	N	N	P+	+	–
–	+	N	N	L+ P+	+	+
–	+	N	N	P+	–	+

– = ausente. + = presente, aumentada, espessada.

Quadro XXIII. Diabetes Mellitus. Doentes com Má Absorção

Doente n.º	Idade (anos)	Sexo	Tipo	Complicações	Evolução (anos)	D-xilose (g/5h)
5	56	M	II	Neuropatia periférica	4	+
6	44	M	I	Neuropatia periférica Neuropatia do SNA Retinopatia Nefropatia	21	+
7	54	M	S	Neuropatia periférica	7	N
8	59	F	I	Neuropatia periférica	7	+
13	67	F	I	Neuropatia periférica Retinopatia Macroangiopatia	11	+
14	42	M	I	Retinopatia	16	N
15	30	M	I	Neuropatia periférica Neuropatia do SNA Retinopatia	12	+
16	64	F	I	Neuropatia periférica Neuropatia do SNA Retinopatia Nefropatia	15	+
17	26	M	I	Neuropatia do SNA Retinopatia Nefropatia	10	N
20	41	M	S	...	10	N

Alb = albumina. N = normal. AN = anormal. Ca = cálcio. Fe = ferro. Hb = hemoglobina.
MO = microscopia óptica. PL = partículas lipídicas. S = secundária.

Schilling (%)	Van Kamer (g/24h)	Outros Parâmetros Anormais	Radiologia	Histologia	
				MO	ME
N	N	Alb	Normal	AN	PL LBE LBV +
+	+	Alb Ca	Estase gástrica Jejuno-ileíte	AN MBE MBV +	PL LBE LBV +
N	+	Ca	Normal	N	N
+	N	Ca	Jejuno-ileíte	AN MBE MBV +	LBE LBV +
N	N	Ca	Normal	N	N
+	N	...	Normal	AN MBV +	PL LBE LBV +
+	+	Alb Ca Fe	Jejuno-ileíte	N MBV +	PL LBE LBV +
+	+	Alb Ca Fe Hb	Estase gástrica Jejuno-ileíte	N	PL LBE LBV +
+	N	Alb	Trânsito rápido	N	N
N	+	Alb Ca	Normal	N	N

LBE = lâmina basal epitelial LBV = lâmina basal vascular. ME = microscopia electrónica.
SNA = sistema nervoso autónomo. + = aumentada, espessada. ... = não apresenta.

Quadro XXIV. Diabetes Mellitus. Doentes com Esteatorreia

Doente n.º	Tipo	Alb (g/l)	Fe (μg/dl)	Ca (mEq/l)	Lip. totais (g/l)
6	I	20,3	120	4,4	10,5
7	S	34,3	110	4,3	9,0
15	I	33,8 45,8	52 ...	3,8 4,8	5,3 8,6
16	I	25,7	53	4,1	14,5
20	S	21,3	95	4,1	8,9

N = normal. AN = anormal. PL = partículas lipídicas. LBE = lâmina basal epitelial.
MO = microscopia óptica. ME = microscopia electrónica. S = secundária.

D-xilose (g/5h)	Schilling (%)	Van Kamer (g/24h)	Radiologia	Histologia	
				MO	ME
4,2	8-9	8,7	Estase gástrica Jejunite	AN MBE + MBV +	PL LBE + LBV +
9,0	13	25,1	S/alterações significativas	N	N
2,3 8,3	1-12 5-15	12,1 19,4	Jejuno-ileíte	N MBV +	PL LBE + LBV +
1,6	8-11	9,2	Estase gástrica Jejuno-ileíte	N	PL LBE + LBV +
8,0	11	13,2	S/alterações significativas	N	N

LBV = lâmina basal vascular. Alb = albumina. Fe = ferro. Lip. = lipídeos. Ca = cálcio.
+ = presente, aumentada, espessada. ... = não realizado.

Quadro XXV. Diabetes Mellitus. Doentes com Envolvimento do SNA

Doente n.º	Idade (anos)	Sexo	Duração da Doença (anos)	Tipo
6	44	M	21	I
11	39	M	2	I
15	30	M	12	I
16	65	F	15	I
17	26	M	10	I

N = normal. AN = anormal. Arq. Vil. = arquitectura vilositária. Vit. = vitamina.
TI = trânsito intestinal. MO = microscopia óptica. ME = microscopia electrónica.

Má Absorção	Radiologia	Histologia	
		MO	ME
Xilose Vit. B_{12} (Schilling) Gordura (Van Kamer) Albumina Cálcio	Estase gástrica Jejuno-ileíte	Arq. vil. AN MBE e MBV + Clarificação	PL LBE + LBV +
Cálcio	Estase gástrica Jejuno-ileíte	Arq. vil. AN Clarificação	PL
Xilose Vit. B_{12} (Schilling) Gordura (Van Kamer) Albumina Cálcio	Jejuno-ileíte	Arq. vil. N MBV + Clarificação	PL LBE + LBV +
Xilose Vit. B_{12} (Schilling) Gordura (Van Kamer) Albumina Cálcio	Estase gástrica Jejuno-ileíte	Arq. vil. N Clarificação	PL LBE + LBV +
Vit. B_{12} (Schilling) Albumina	Aceleração do TI	Arq. vil. N Clarificação	N

PL = partículas lipídicas. LBE = lâmina basal epitelial. LBV = lâmina basal vascular.
+ = presente, aumentada, espessada.

Quadro XXVI. Diabetes Mellitus

Doente n.º	Membrana Basal		Complemento		
	Epitélial	Vascular	CH_{50} (U/ml)	C_3 (mg/100ml)	C_4 (mg/100ml)
4	N	+	↑	N	↑
6	+	+	N	↓	N
8	+	+	↑	N	N
14	N	+	↑	N	↑
15	N	+	N	N	N

N = normal. + = presente, aumentada, espessada. ↓ = diminuído. ↑ = aumentado.

Quadro XXVII. Má Absorção Intestinal (percentagem de resultados anormais)

Doença	D-xílose (%)	Schilling (%)	Van Kamer (%)	Total (%)
Artrite Reumatóide	22.7	31.8	45.5	63.6
Lupus Eritematoso Disseminado	50.0	30.0	20.0	70.0
Esclerose Sistémica	30.0	10.0	20.0	40.0
Diabetes Mellitus	30.0	30.0	25.0	50.0

V - discussão

artrite reumatóide

AS ALTERAÇÕES METABÓLICAS (Cockel e colab., 1971) E O ENVOLVIMENTO sistémico (Gordon e colab., 1973; Hart, 1969 e 1970; Hoare e Hawkins, 1976; Hollingsworth e Saykaly, 1977; Hurd, 1979) observados em doentes com AR e as repercussões articulares que acompanham algumas enteropatias (Adelizzi e colab., 1982; Collins e Ellis, 1965; Greenstein e colab., 1976; Maizel e colab., 1970; Weir e colab., 1979), justificam que se dedique cada vez mais atenção às relações entre o aparelho digestivo e o sistema locomotor.

O intestino delgado apresenta-se frequentemente envolvido em doenças do tecido conjuntivo (Houli e Rezek, 1965; Marshall, 1956; O'Neill, 1961; Patterson e Wierzbinski, 1962; Shatin, 1964b; Siurala e colab., 1965; Skinner e Herlihy, 1966). Porém, são raros os trabalhos publicados sobre as alterações funcionais e morfológicas do intestino delgado na AR (Dyer e colab., 1971; Petterson e colab., 1970; Siurala e colab., 1965).

No nosso estudo verificámos, de acordo com Siurala e colab. (1965), que são escassos, ligeiros e incaracterísticos os sintomas do aparelho digestivo (Quadro IV).

Os exames radiológicos realizados também não evidenciaram alterações significativas.

Por outro lado, foram importantes as alterações da absorção intestinal, não só pelos valores obtidos, mas também pelo número de doentes atingidos: 63,3% dos doentes estudados apresentavam uma ou mais provas anormais (Quadro VIII). Siurala e colab. (1965) estudaram uma larga série de doentes com «doenças do colagéneo», dos quais 20 eram portadores de AR sero-positiva. Nenhum destes 20 doentes evidenciou má absorção. No trabalho de Pettersson e colab. (1970), incluindo 22 doentes com AR clássica, 16 evidenciavam algum tipo de má absorção. A série mais extensa publicada, 28 doentes, foi a do grupo de Birmingham (Dyer e colab., 1971). Evidência de má absorção foi observada em cerca de um quinto dos doentes. Nos nossos doentes, como na série de Dyer e colab. (1971), a prova de absorção mais vezes anormal foi a de Van Kamer (45,5%). Seguiu-se, em frequência, a prova de Schilling, anormal em 31,8% dos doentes. Em 4 de 5 doentes, verificámos normalização da absorção da vitamina B_{12} com a adição do FI (Quadro VIII). Este facto aconselha a um estudo mais sistematizado, com a finalidade de se verificar qual a incidência da anemia perniciosa na AR. Nos trabalhos até agora publicados, tal incidência é variável, estando aumentada para uns (Par-

tridge e Duthie, 1963) mas não para outros (Carter e colab., 1968; Pitcher e colab., 1970). Das provas de absorção realizadas no nosso estudo, a da D-xílose foi a que evidenciou menor percentagem de resultados anormais (22,7%). Excreção reduzida de D-xílose foi descrita previamente por Joske e Curnow (1962). Valores anormais foram também referidos por outros autores (Dyer e colab., 1971; Gamble e colab., 1969; Pettersson e colab., 1970).

O mecanismo responsável pela excreção reduzida da D-xílose não está esclarecido. Alguns autores (Gamble e colab., 1969) admitem como causa principal a disfunção renal. Curiosamente, no nosso estudo nenhum dos doentes com nefropatia (casos 5, 6 e 17) evidenciou má absorção da D-xílose e, nos casos com valores anormais, a função renal foi considerada normal. Alteração da permeabilidade da membrana epitelial poderá ser um factor a ter em conta (Clinical Conference, 1980) e a merecer estudos apropriados.

Podemos admitir, contrariamente à opinião de Cockel e colab. (1971), que a má absorção pode agravar as alterações consecutivas às perturbações metabólicas verificadas na AR, nomeadamente o intenso catabolismo proteico e a gastroenteropatia exsudativa (Plantin e Strandberg, 1974; Tomé Ribeiro, 1971a; Waldeman e colab., 1969; Wilkinson e colab., 1965).

No presente trabalho, a albumina sérica era inferior ao normal em 50% dos doentes. Pelos estudos já realizados admite-se que tal baixa seja devida a hipercatabolismo (Tomé Ribeiro, 1971b; Wilkinson e colab., 1965) e/ou a gastroenteropatia exsudativa (Plantin e Strandberg, 1974; Tomé Ribeiro, 1971a).

No nosso estudo verificámos baixa da hemoglobolina (59,1%) e do ferro sérico (50%). Um valor baixo de ferro sérico sugere má absorção, desde que a ingestão alimentar seja adequada e não haja perdas sanguíneas. Nos nossos casos não podemos afirmar se a hipossiderémia é devida a perdas ou a má absorção. Valores baixos de ferro sérico foram também encontrados numa percentagem elevada de casos por outros autores (Cockel e colab., 1971; Pettersson e colab., 1970).

Observámos hipocalcémia em 3 doentes e valores baixos de lipídeos totais séricos em 7 doentes. É provável que a má absorção das gorduras partilhe da resposabilidade na génese da hipolipidémia. No entanto, sabe-se que o nível dos lipídeos séricos, particularmente do colesterol, é um fraco indicador de má absorção das gorduras (Russel e Lee, 1978).

Até hoje não se conhecem as causas da má absorção verificadas em doenças com AR.

Alguns autores têm chamado a atenção para as alterações da flora bacteriana do tracto gastro-intestinal. Olhagen e Mansson (1968) demonstraram, em doentes com AR, a presença de estirpes atípicas de Clostridium perfrigens do grupo A e de anticorpos contra a sua α-toxina.

Bergstrom e Havermark (1976) verificaram uma perturbação da enzima histidina-metil-esterase a nível da mucosa jejunal. Tendo em conta o papel essencial deste ácido aminado no metabolismo do Clostridium perfrigens, é sugerido pelos autores o possível papel daquela perturbação metabólica como causa de proliferação bacteriana anormal. Se a proliferação anormal, consecutiva a diminuição do peristaltismo intestinal, parece ser considerada como uma das principais causas de má absorção nos doentes com esclerose sistémica (Salem e colab., 1966), o mesmo não parece ser verdadeiro na AR. A flora intestinal não foi ainda correctamente estudada (Isaacs e Kim, 1979) em doentes com AR.

A má absorção poderia também resultar de agressão iatrogénica. No entanto, alguns autores referem melhoria das alterações digestivas, mantendo-se a terapêutica anti-reumatismal (Pettersson e colab., 1970). Trabalhos recentes têm chamado a atenção para alterações morfológicas e funcionais do intestino delgado induzidas por medicamentos utilizados no tratamento da AR, nomeadamente corticosteróides (Ananna e colab., 1979), aspirina (Arvanitakis e colab., 1977; Ivey e colab., 1979) e indometacina (Kandall e colab., 1971). Contudo, o número de trabalhos é escasso e este problema não está avaliado para o grande grupo dos anti-inflamatórios não esteróides (Pemberton e Strand, 1979).

Disfunção pancreática foi descrita em doentes com AR (Pettersson e colab., 1970; Schrier e Bulger, 1965) embora não se tenha ainda realizado um estudo sistematizado da função pancreática nestes doentes. Nos nossos casos com prova de Van Kamer anormal, a utilização de fermentos pancreáticos em doses elevadas, não corrigiu os valores anormais iniciais.

Por último poder-se-á admitir que a causa da má absorção resida na própria parede intestinal.

A alteração histológica mais frequentemente observada pelos diferentes autores consiste no aumento do infiltrado inflamatório de predomínio linfoplasmocitário (Dyer e colab., 1971; Pettersson e colab., 1970; Siurala e colab., 1965). Nalguns doentes verificou-se deficiência de lactase (Pettersson e colab., 1970) e deposição de substância amilóide (Babb e colab., 1967; Cohen e Loery, 1963; Lake e Andrews, 1968; Pettersson e Wegelius, 1972; Pettersson e

colab., 1970). Nos nossos doentes e com técnicas de coloração apropriadas, nunca observámos deposição de substância amilóide. Convém, no entanto, salientar que os fragmentos obtidos por biópsia jejunal são, por vezes, pobres em submucosa, o que pode falsear os resultados.

Proliferação bacteriana anormal (Gracey, 1982), défice em vitamina B_{12} (Lindenbaum e colab., 1974) e ácido fólico (Hermos e colab., 1972) e carências nutricionais (Freeman e colab., 1979) poderão causar alterações a nível da parede intestinal e originar má absorção. No entanto, as alterações morfológicas por nós encontradas não são compatíveis com estas causas.

Os nossos achados ultrastruturais chamam a atenção para alterações a nível subepitelial (Figs. 11 e 12), as quais nunca foram descritas em doentes com AR.

Alterações semelhantes da mucosa jejunal a nível subepitelial observam-se na doença celíaca (Shiner, 1974), na qual reacções imunológicas parecem desempenhar papel patogénico de relevo.

Por outro lado, foram descritas alterações da matriz extracelular, na interface entre o epitélio e o tecido conjuntivo, no rim (Andres e colab., 1975), tiróide (Kalderon e colab., 1977) e árvore brônquica (Pierce e Nakane, 1969). A ocorrência de reacções imunológicas constitui o denominador comum destas diferentes situações.

Estudos recentes têm chamado a atenção para a elevada incidência do antigénio de histocompatibilidade HLA-DW_4 em doentes com AR (Stastny, 1978). Alterações da resposta imune, humoral e celular, têm sido implicadas na imunopatogénese da AR (Halla e colab., 1979; Paget e Gibofsky, 1979; Stuarte e colab., 1980): (a) 20 a 75% dos plasmócitos produtores de IgG da membrana sinovial sintetizam FR-IgG, fixador do complemento, (b) 20% das imunoglobulinas do líquido articular são sintetizadas pela membrana sinovial, (c) as imunoglobulinas séricas estão geralmente elevadas, (d) FR-IgG ou IgM é detectado a nível do soro e do líquido sinovial. Hipocomplementémia e, de uma forma mais importante, consumo do complemento no líquido articular, assim como correlação inversa entre os níveis do complemento e a presença de imunocomplexos, têm sido descritos na AR. Imunocomplexos foram demonstrados no soro, líquido articular e membrana sinovial verificando-se uma correlação entre a quantidade de ICs presentes e a actividade da doença. A maioria destes ICs são do tipo FRIgM-IgG ou FRIgG-IgG. Todos estes achados favorecem a concepção de que a AR é uma doença por ICs.

A despeito da presença de ICs no soro de muitos doentes com AR, os níveis séricos do complemento são usualmente normais ou elevados,

excepto em doentes com formas evidentes de vasculite reumatóide nos quais é frequente a hipocomplementémia (Lopes Vaz e colab., 1973; Paget e Gibofsky, 1979).

A presença de ICs não é prova suficiente da sua patogenicidade. No entanto, a sua deposição a nível de diferentes estruturas como a pele, vasos sanguíneos e membrana sinovial, leva a admitir que na AR os ICs desempenham um importante papel patogénico (Scott e Losowsky, 1975; Shiner e Ballard, 1972;).

Receptores para o fragmento FC-IgG e para o C_3 existem a nível da parede intestinal de indivíduos normais (Mizoguchi e colab., 1979) e deposição de ICs no tracto gastro-intestinal foi demonstrada na doença do soro crónica da cobaia (Accinni e colab., 1978) e em doentes com LED (Weiser e colab., 1981), o que vem demonstrar que ICs com ponto de partida extra-intestinal podem depositar-se a nível da parede do intestino.

Foi demonstrado que a deposição de ICs a nível da LB origina importantes alterações da sua permeabilidade (Andres e colab., 1975). Enteropatia com perda de proteínas foi descrita em doentes com AR (Plantin e Strandberg, 1974; Tomé Ribeiro, 1971a) e no nosso estudo, embora a gastroenteropatia exsudativa não tenha sido avaliada, 50% dos doentes tinham hipoalbuminémia (Quadro VIII). Por outro lado, má absorção intestinal, descrita em doentes com AR (Pettersson e colab., 1970), ocorreu em 63,6% dos nossos doentes.

O nosso estudo ultrastrutural revelou alterações evidentes da matriz extracelular subepitelial. O espaço entre o epitélio e os vasos sanguíneos apresentou-se preenchido por grandes quantidades de material denso, finamente fibrilar ou granular (Figs. 11 e 12) e as lâminas basais (epitélio e vasos) profundamente modificadas (Figs. 11, 13 e 15).

Em conclusão admitimos a existência de uma causa comum para as alterações morfológicas e funcionais da membrana sinovial e do intestino delgado.

Os nossos achados ultrastruturais revelaram uma mucosa intestinal sob agressão imunológica e pelo conjunto de características que apresentava (Fig. 12) sugeria ser ela de natureza provavelmente dependente de ICs. A barreira constituída pelas lâminas basais epitelial e vascular sofreu modificações estruturais e funcionais responsáveis pelo síndrome de má absorção e pela gastroenteropatia exsudativa. A nível da matriz subepitelial, verificou-se deposição de ICs provavelmente fixadores do complemento. É evidente também um aumento da actividade inflamatória, envolvendo plasmócitos e linfócitos (Figs. 14, 15 e 16). ■

lupus eritematoso disseminado

DO QUADRO CLÍNICO PROTEÍFORME DO LED, PODEM FAZER PARTE TAMBÉM sintomas resultantes do envolvimento do aparelho digestivo, nomeadamente dor abdominal, anorexia, emagrecimento, disfagia, náuseas, vómitos, distensão abdominal, obstipação e diarreia (Brown e colab., 1956; Dubois e Tuffanelli, 1964; Harvey e colab., 1954; O'Neill, 1961; Siurala e colab., 1965). Tal envolvimento pode influenciar a morbilidade e mortalidade da doença quando dele resultem complicações mais ou menos graves e por vezes fatais (Couris e colab., 1964; Matolo e Albo, 1971; Pollak e colab., 1958; Zizic e colab., 1975).

Todos os nossos doentes apresentaram na sua história clínica sintomas digestivos mais ou menos marcados (Quadro V). A dor abdominal é referida como um sintoma muito frequente (O'Neill, 1961) sendo, por vezes, o mais evidente (Pollak e colab., 1958). No entanto, só em 2 dos 10 casos por nós estudados se revestiu de importância significativa. Diarreia foi registada em 3 casos (30%), o que está de acordo com a incidência referida por outros autores (Dubois e colab., 1974; Harvey e colab., 1954). A diarreia não apresentou sempre as mesmas características naqueles 3 casos, e raramente foi descrita com pormenor noutros trabalhos, pelo que não é possível definir o seu tipo clínico.

Má absorção intestinal foi referida por outros autores em doentes com LED (Bazinet e Marin, 1971; Kurlander e Kirsner, 1964; Pachas e colab., 1971; Siurala e colab., 1965; Takagi e colab., 1983; Trentham e Masi, 1976; Tsukahara e colab., 1980; Waldmann e

colab., 1969; Weiser e colab., 1981; Weisman e colab., 1981). Como noutras situações patológicas, pode manifestar-se na ausência de diarreia e não parece guardar relação com a gravidade da doença. Hipoalbuminémia é uma alteração bioquímica referida com relativa frequência nos doentes com LED. No nosso estudo foi verificada em 40% dos casos (Quadro XII). A baixa de albumina sérica, assim como a hipergamaglobulinémia, são alterações que podem depender, segundo a maioria dos autores, da actividade da doença, respondendo à corticoterapia (Pachas e colab., 1971; Soffer e Bader, 1952; Trentham e Masi, 1976). No entanto, a hipoalbuminémia pode também ser consequência de gastroenteropatia exsudativa (Weiser e colab., 1981), embora raramente tal causa tenha sido correctamente avaliada (Pachas e colab., 1971; Trentham e Masi, 1976; Tsukahara e colab., 1980).

Se bem que outros autores tenham referido alterações do padrão radiológico do delgado (Bazinet e Marin, 1971; Kurlander e Kirsner, 1964; Pachas e colab., 1971; Siurala e colab., 1965; Trentham e Masi, 1976; Tsukahara e colab., 1980; Weiser e colab., 1981; Weisman e colab., 1981), nos nossos casos não as verificámos.

O estudo histológico do intestino delgado em doentes com LED tem-se limitado a casos isolados, não sendo do nosso conhecimento nenhum estudo morfológico sistemático. Dos principais trabalhos publicados (Bazinet e Marin, 1971; Kurlander e Kirsner, 1964; Pachas e colab., 1971; Siurala e colab., 1965; Takagi e colab., 1983; Weiser e colab., 1981; Weisman e colab., 1981), verifica-se uma falta de uniformidade nas alterações histológicas encontradas. Assim Kurlander e Kirsner (1964) e Pachas e colab. (1971) verificaram um padrão morfológico normal, apesar dos doentes por eles estudados apresentarem diarreia, má absorção e, num dos casos, gastroenteropatia exsudativa. Nos restantes trabalhos são referidas alterações da arquitectura vilositária e aumento do infiltrado inflamatório. No nosso trabalho verificámos alterações estruturais significativas em 80% dos doentes estudados (Quadro XIV).

A patogénese das lesões extraglomerulares no LED é mal conhecida (Brentgens e Andres, 1982). A artrite reumatóide e o LED são as conectivites nas quais os fenómenos de vasculite são mais frequentes (Fauci e colab., 1978; Nydegger e Lambert, 1980). A vasculite lúpica parece desempenhar um importante papel nas lesões orgânicas e tecidulares observadas em diferentes territórios (Weisman e Zvaifler, 1980). Admite-se actualmente que ICs possam desempenhar um importante papel no desenvolvimento das lesões tecidulares, quer no animal, quer no homem (Fillit e colab., 1982; Koffler e colab., 1982; Mannik, 1982). O LED poderá representar, a nível humano, a

doença do soro crónica da cobaia (Brentgens e colab., 1977), sendo considerado por alguns autores como uma doença por ICs (Brentgens e Andres, 1982; Fries, 1977). Deposição de ICs a nível da parede intestinal foi já demonstrada por alguns autores, nomeadamente a nível de estruturas vasculares. Assim, foram observados depósitos granulares de IgG na camada muscular e nas paredes arteriais (Brentgens e colab., 1977) e de C_3 e IgG na parede das arteríolas da submucosa e muscularis externa (Weiser e colab., 1981). Deposição de ICs pode ser responsável por fenómenos de arteriolite e venulite lúpicas (Weiser e colab., 1981), originando compromisso circulatório, o qual acarretará alterações, de expressão variável, a nível das diferentes camadas da parede intestinal (Weisman e Zvaifler, 1980): ulceração do epitélio de superfície (mucosa), edema e hemorragia (submucosa) e resposta peristáltica alterada (muscular).

Nos nossos doentes as principais alterações verificadas são também a favor de um compromisso vascular da mucosa intestinal, traduzindo-se por congestão capilar, edema do eixo conjuntivo (Fig. 24), alterações da MBV (Figs. 21, 22 e 23), sinais frequentes de extrusão celular, exsudação marcada, imagens tipo «wire-loop» (Figs. 25 e 26) e vacúolos subepiteliais (Fig. 18).

A observação de «blebs» em dois dos nossos casos merece ser comentada. A alteração da mucosa intestinal durante a isquemia aguda é um facto bem conhecido, embora a sua génese não esteja ainda totalmente esclarecida (Robinson e colab., 1981). Estudos recentes noutros campos da patologia, sugerem que a formação de vacúolos subepiteliais, originando a separação das células epiteliais da sua MB e alterações na estrutura destas células, desempenha um papel patogénico importante nas lesões do epitélio intestinal em situações de isquemia aguda (Wagner e colab., 1979). No entanto, em situações de isquemia crónica, a informação sobre as alterações funcionais e morfológicas do intestino delgado pode dizer-se ser inexistente (Robinson e colab., 1981). Noutras situações que se acompanham de lesão do epitélio intestinal, como na agressão pelo álcool (Fox e colab., 1979) e no compromisso da «drenagem vilositária» (Astaldi e Strosseli, 1960) é referido também o possível papel patogénico dos vacúolos subepiteliais.

As imagens de «wire-loop», consideradas como características do rim do LED (Klemperer e colab., 1941), foram por nós observadas na mucosa intestinal (Figs. 25 e 26), o que constitui um achado inédito.

Grishman e Churg (1971) referem que esta alteração vascular constitui uma manifestação generalizada e importante do LED, sendo os depósitos vasculares constituídos, muito provavelmente, por complexos antigénio-anticorpo. No nosso material de estudo, a presença jun-

to das MB epitelial e vascular de territórios mais opacos aos electrões (Figs. 30 e 31), parece confirmar esta hipótese.

Nos nossos doentes pudemos, também, verificar que todos os casos com alterações da MBV apresentavam valores séricos baixos do CH_{50} e das suas fracções (C_3 e C_4) e em dois casos com valores baixos de CH_{50}, C_3 e C_4, apesar de na parede intestinal não encontrarmos alterações da MBV, elas eram evidentes a nível da MBE (Quadro XI). Como se sabe, a hipocomplementémia poderá constituir uma manifestação indirecta da formação de ICs.

Para além do papel desempenhado pelos ICs, podem admitir-se outros mecanismos de agressão imunológica, resultantes da acção de auto-anticorpos (Amman e Goodman, 1978) ou relacionados com alteração da imunidade celular (Williams, 1982).

A observação num dos doentes (caso 6) de infiltrado significativo de linfócitos junto do topo das vilosidades (Fig. 24), nas quais se observaram evidentes fenómenos de descamação celular, é um facto que merece ser sublinhado, embora a sua interpretação e importância patogénicas exijam um estudo mais diferenciado. Também aumento significativo dos linfócitos intra-epiteliais foi encontrado por Ferguson e Murray (1971) num doente com LED.

O tipo de lesões que conduzem à má absorção e por vezes à gastroenteropatia exsudativa é desconhecido. A natureza aparentemente difusa das alterações observadas, nomeadamente sob o ponto de vista bioquímico e histológico, é a favor de uma lesão generalizada. As alterações que observámos a nível da MBE e da MBV podem conduzir a alterações da permeabilidade epitelial e vascular (Fillit e colab., 1978) e explicarem assim a má absorção e a gastroenteropatia exsudativa descrita em doentes com LED.

Espessamento e fibrose da lâmina própria, coincidindo com depósitos granulares de IgG a nível da mucosa intestinal (Brentgens e colab., 1977) podem constituir, também, factores de perturbação funcional.

Outros mecanismos patogénicos poderão ser responsabilizados, nomeadamente amiloidose secundária (Huston, 1981), síndrome do intestino contaminado (Isaacs e Kim, 1979), disfunção pancreática (Dubois e Tuffanelli, 1964; Siurala e colab., 1965) e deficiência selectiva de IgA (Amman e Hong, 1971).

Pensamos, no entanto, poder afirmar pelos resultados por nós obtidos, que o envolvimento vascular, muito provavelmente consecutivo à deposição de ICs, constitui o factor «major» responsável pelas alterações morfológicas e funcionais do intestino delgado. ■

esclerose sistémica

A ESCLEROSE SISTÉMICA (ES) CARACTERIZA-SE POR APRESENTAR ALTERAÇÕES degenerativas, inflamatórias e fibróticas do tecido conjuntivo, acompanhando-se de indução e espessamento da pele (esclerodermia), anomalias vasculares e imunológicas, manifestações músculo-esqueléticas e envolvimento visceral, nomeadamente do tracto gastro-intestinal, pulmões, coração e rins (Hughes, 1979; Le Roy, 1981).

A etiologia e patogénese da ES não são conhecidas. Alterações vasculares (Campbell e LeRoy, 1975; Kahaleh e colab., 1979; Norton e Nardo, 1970), perturbações do metabolismo do colagéneo (Gay e colab., 1980), disfunção imunitária (Fleischmajer e colab., 1977; Mackel e colab., 1982; Siminovitch e colab., 1982) e factores genéticos (Hughes e colab., 1978) são referidos por diferentes autores como implicados na patogenia da doença.

Os doentes com ES podem apresentar envolvimento do intestino delgado, o qual se traduz por sintomas mais ou menos intensos e persistentes e alterações do padrão radiológico normal (Abrams e colab., 1954; Bluestone e colab., 1969; Poirier e Rankin, 1972). Segundo alguns autores, tal envolvimento, cuja patogénese é desconhecida, aumenta com a duração da doença e com a idade dos doentes (Rees e colab., 1982). Os sintomas podem preceder o quadro clínico da ES (Poirier e Rankin, 1972) e as alterações radiográficas podem ser observadas na ausência de sintomatologia digestiva (Bluestone e colab., 1969). Nalguns casos, e associando-se geralmente à diarreia, surge má absorção intestinal, manifestando-se principalmente por esteatorreia (Clinical Conference, 1980).

A principal alteração funcional referida pela maioria dos autores diz respeito à motilidade intestinal, podendo atingir graus muito variáveis, desde o simples compromisso da actividade motora interdigestiva (Rees e colab., 1982) até formas graves de atonia intestinal (Myers, 1979).

As alterações da motilidade compreenderiam duas fases: inicialmente verificar-se-iam alterações nos mecanismos reguladores neurais e, numa fase mais tardia, atrofia do músculo liso (Clinical Conference, 1980; Cohen e colab., 1972).

A maior parte dos estudos anatomopatológicos referem envolvimento das CML da parede do tracto digestivo com normalidade estrutural dos plexus nervosos. Tal envolvimento pode traduzir-se por (Greenberger e colab., 1968; Morson e Dawson, 1979; Rosson e Yesner, 1965; Russel e colab., 1982; Schuffler e Beegle, 1979): (a) substituição do músculo liso por colagéneo, com fibrose e atrofia subsequentes; (b) redução do número de CML, revelando as fibras restantes

normalidade estrutural, nomeadamente ausência de reacção inflamatória e degenerescência vacuolar; **(c)** perda de contacto entre as CML (pobreza de junções celulares) e **(d)** espessamento de corpos densos ao longo dos miofilamentos, placas densas ao longo das membranas celulares e aumento dos organitos intracelulares.

No nosso estudo verificámos alterações das CML de diferentes órgãos, nomeadamente do intestino delgado, recto e pele. Tais alterações manifestaram-se por hipertrofia e hiperplasia evidentes a nível da muscularis mucosae da parede intestinal (Figs. 46 e 47) **e em 9 dos 10 casos por nós estudados, a nível do eixo vilositário do intestino delgado** (Figs. 37, 38 e 39). **Num dos casos (caso 2), a biópsia duodenal evidenciou franca hiperplasia das fibras musculares com envolvimento e septação das glândulas de Brunner** (Fig. 42). **Em corte transversal, as fibras musculares assumiam aspecto em turbilhão, muito sugestivo de proliferação** (Fig. 40). **Os núcleos eram proeminentes e o citoplasma continha material granular fortemente PAS-positivo** (Fig. 44). **Aspecto idêntico foi observado a nível da mucosa rectal** (Figs. 48 a 51).

Na pele era de salientar o densenvolvimento marcado dos músculos levantadores do pelo (Fig. 58). **As CML evidenciavam as mesmas características descritas a nível do jejuno e recto.**

É curioso verificar que a nível de outras estruturas (brônquio, vesícula biliar) as CML apresentavam também sinais de hiperplasia (Figs. 54, 55 e 56).

Com base nos nossos achados parece evidente o envolvimento das CML no processo patológico da ES. O problema que parece importante esclarecer é o de definir se as alterações a nível do aparelho muscular liso são primitivas ou secundárias.

A maioria dos autores admite que as alterações da motilidade intestinal são secundárias a desordens neurogénicas ou vasculares. Cohen e colab., (1972) **defendem a primeira hipótese, referindo falência de resposta a estímulos actuando indirectamente sobre o músculo liso e resposta normal a estímulos actuando directamente. No entanto, outros autores são contra esta hipótese, verificando diminuição ou ausência de resposta a estímulos actuando directamente sobre o músculo liso associada a normalidade das estruturas nervosas** (Atkinson e Summerling, 1966; Russel e colab., 1982; Treacy e colab., 1962). **Outros defendem a hipótese vascular: espessamento e laminação da MB dos capilares e tumefacção das células endoteliais** (Russel e colab., 1982). **As alterações da microvascularização conduziriam secundariamente a fibrose e atrofia da camada muscular.**

Estas hipóteses são, contudo, muito discutíveis, tendo em vista a grande variabilidade dos achados dos diferentes autores.

Outra hipótese a considerar é de que as CML estejam primitivamente envolvidas na ES.

Sabe-se que os fibroblastos da derme de doentes com esclerodermia sintetizam colagéneo mais rapidamente e em maior quantidade que os indivíduos normais e que a sua actividade sintética proteica é dirigida fundamentalmente para a produção de colagéneo (LeRoy, 1974). Tal defeito biológico que parece atingir os fibroblastos, poderá também envolver outras células ontogénica e filogenicamente com eles relacionadas, como as CML.

Admitimos que poderá existir uma predisposição (genética?) para que estas fibras reajam anormalmente a determinados estímulos.

Verificar-se-ia inicialmente hipertrofia e hiperplasia muscular, com produção anormal de colagéneo o qual substituiria progressivamente as fibras musculares e, finalmente, fibrose e atrofia muscular.

Em doentes com ES, vários autores têm chamado a atenção para a escassez ou ausência de fibroblastos em áreas ricas de colagéneo (Gee e Kiviat, 1975; Hughes, 1979; Schuffler e Beegle, 1979). Sabe-se também que as CML são capazes de produzir colagéneo e fibrilhas do tecido conjuntivo (Gay e colab., 1980; Gee e Kiviat, 1975; Madri e Furthmayr, 1980; Mayne e colab., 1978; Ross e Klebanoff, 1971; Schuffler e Beegle, 1979).

No nosso estudo ultrastrutural é evidente a relação entre CML e colagéneo, em áreas desprovidas de fibroblastos (Fig. 82). Esta produção de colagéneo verifica-se a nível do eixo vilositário e na muscularis mucosae.

A observação, no nosso material de estudo, de densidades fusiformes e placas densas espessadas (Figs. 75 e 76), assim como riqueza em organitos intracelulares (Figs. 77 e 78), pode corresponder a um aumento da actividade metabólica da célula (Russel e colab., 1982; Ehrlich e Bornstein, 1974).

É curioso salientar o achado de «enfaixamento» das glândulas de Brunner por CML (Fig. 42), num aspecto idêntico ao descrito por Rosson e Yesner (1965), mas correspondendo certamente a uma fase mais precoce da doença. À medida que o processo patológico evolui, as CML vão sendo substituídas por colagéneo, podendo observar-se diversas fases de transição até à atrofia tecidular.

A alteração das CML pode ser também importante na patogénese das lesões verificadas a nível da parede dos vasos (Campbell e LeRoy, 1975; Fritz e colab., 1970). Nos nossos casos, verificámos a nível da camada média dos vasos da derme, franca proliferação muscular, em crescente, miomatosa e com vacuolização citoplasmática (Fig. 66 A, B, C).

É possível que a acumulação de colagéneo possa resultar não só de aumento da biosíntese, mas também de diminuição da sua degradação relacionada com a actividade da colagenase e com a estrutura e o tipo de colagéneo produzido. De facto, o tipo de colagéneo produzido pode ter implicações fisiopatológicas importantes, tendo em conta a resistência à colagenase humana (Madri e Furthmayr, 1980).

Haverá provavelmente participação das duas linhas celulares — fibroblastos, CML — na produção de colagéneo, variando a importância relativa de cada uma conforme o tipo de estrutura considerada, assim como o tipo principal de lesão — fribrose ou atrofia muscular. Os dois tipos celulares apresentam muitos pontos em comum, estando descritas células com características intermediárias (Fig. 80) — miofibroblastos (Bellows e colab., 1982; Fritz e colab., 1970; Jarmolych e colab., 1968; Kischer e colab., 1982; Rudolph e colab., 1979).

A acumulação excessiva de colagéneo na parede intestinal (Fig. 82) dificultará necessariamente a absorção intestinal, e as alterações do aparelho muscular originarão perturbações na actividade motora. Também as modificações nas MB epitelial e vascular (Fig. 84) poderão perturbar a permeabilidade intestinal e assim contribuirem para o síndrome de má absorção.

As alterações vasculares descritas a nível de diferentes órgãos, como rim e pulmão (Norton e Nardo, 1970; Young e Mark, 1978) e em cuja patogénese são incriminados fenómenos imunológicos (Mackel e colab., 1982; Lapenas e colab., 1978; Siminovitch e colab., 1982), adquirem também significado no nosso material de estudo.

Nalguns dos nossos casos, foi evidente a formação de feixes de fibras de colagéneo («laminação do colagéneo») rodeando vasos capilares e terminais nervosos (Fig. 85) e a presença de um número elevado de células satélites (pericitos) com características de miofibroblastos (Fig. 85).

Com excepção de um caso (caso 2), não foi possível estabelecermos correlação evidente entre alterações imunitárias, funcionais e morfológicas. O possível papel patogénico dos ICs circulantes é controverso (Seibold e colab., 1982; Siminovitch e colab., 1982) e, no nosso material de estudo, a escassez do infiltrado celular da lâmina própria não permite afirmar da sua eventual participação na patogénese da doença (Fleischmajer e colab., 1977).

Admitimos pois, que na ES as CML desempenham um papel patogénico de primordial importância, não só em relação às manifestações digestivas, como também em relação à própria doença.

Como qualquer outra hipótese patogénica, a que acabamos de expor necessita de ser comprovada. Neste sentido dirigiremos futuramente os nossos estudos. ■

diabetes mellitus

O ENVOLVIMENTO DO INTESTINO DELGADO NA DM É UM FACTO BEM CONHECIDO, acompanhando-se de sintomatologia clínica, nomeadamente diarreia (Katz e Spiro, 1966; Scarpello e Sladen, 1978). Nalguns casos a diarreia pode manifestar-se sob a forma de esteatorreia (Berge e colab., 1956; Wruble e Kalser, 1964).

O mecanismo patogénico da diarreia e esteatorreia diabéticas não foi ainda esclarecido.

Faremos uma análise crítica dos possíveis mecanismos patogénicos destas alterações e tentaremos apontar algumas vias de investigação futura.

Neuropatia do SNA tem sido a causa mais vezes referida como responsável pelas manifestações digestivas em doentes diabéticos. No entanto, o envolvimento do SNA nestes doentes não foi ainda devidamente avaliado, tendo em conta, nomeadamente, os seguintes factos: (a) a maior parte dos estudos histopatológicos do SNA foram realizados em material cirúrgico e de necrópsia; (b) as fibras que enervam o intestino delgado não contêm mielina, o que torna particularmente difícil o seu estudo pelas técnicas de coloração correntes; (c) em nenhum dos estudos realizados foi possível estabelecer uma correlação evidente entre alterações estruturais e funcionais.

No nosso estudo, verificámos que apenas 5 dos 20 doentes apresentavam manifestações clínicas de neuropatia visceral (Quadro XXV). Parece-nos, contudo, importante salientar que no grupo dos 5 doentes com envolvimento do SNA estão incluídos não só os casos com sintomatologia digestiva mais marcada, como também os 3 casos (casos 6, 15 e 16) com má absorção generalizada. Com base nestes achados poder-se-á então afirmar que, embora nos nossos doentes com diarreia diabética o envolvimento do SNA não se tenha verificado, ou não tenha sido pelo menos evidente na sua maioria, foi, contudo, habitual nos casos com diarreia marcada e má absorção.

A alteração da motilidade intestinal, referida também como um factor patogénico importante, pode manifestar-se por aceleração (Whalen e colab., 1969) ou atraso (Malins e Maynè, 1969) do trânsito intestinal.

Aceleração do trânsito intestinal apenas foi observada num dos nossos doentes (caso 17). É evidente que a técnica radiológica «standard» utilizada no nosso estudo não é um bom método de avaliação do trânsito intestinal (Torsoli e Corazziani, 1982). A diarreia nos doentes diabéticos raramente tem características de diarreia motora (Bernier e colab., 1979). Em nenhum dos nossos doentes com crises de diarreia mais intensa, obtivemos resultados significativos e duradoiros com o uso de frenadores da motilidade intestinal.

Como resultado da hipomotilidade intestinal verificada em alguns doentes diabéticos e tendo em vista o papel primordial da motilidade na regulação da flora bacteriana (King e Toskes, 1979), muitos autores referem a proliferação bacteriana anormal como uma das principais causas da diarreia diabética (Goldstein e colab., 1970b; Gracey, 1979). O papel que tem sido atribuído nestes casos ao crescimento bacteriano anormal baseia-se, muito particularmente, em dados indirectos. A esteatorreia, uma das características bioquímicas dominantes do síndrome do intestino contaminado (Gracey, 1979), não é habitual na diabetes mellitus. As alterações morfológicas do intestino delgado descritas naquele síndrome (Ament e colab., 1972; Donaldson, 1965; Gracey e colab., 1974) e que se traduzem, fundamentalmente, por arquitectura vilositária anormal, microvilosidades alteradas e modificações dos organitos intracelulares não se observam nos doentes diabéticos. Por último, no síndrome do intestino contaminado verifica-se depressão da actividade enzimática da bordadura em escova e do transporte dos açúcares e ácidos aminados pela mucosa jejunal (Gracey, 1979), alterações que não são características nos doentes diabéticos.

Nos nossos doentes o uso de antibióticos apropriados (tetraciclina, metronidazol) não se mostrou eficaz nem no combate à diarreia, nem na melhoria dos diferentes parâmetros tradutores de má absorção. Em 2 dos nossos doentes (casos 15 e 16) o tratamento com colestiramina foi também ineficaz. Num dos casos com diarreia grave e esteatorreia marcada (caso 15), foi realizado * um estudo apropriado da flora intestinal, após intubação, que se revelou negativo. As alterações histológicas do intestino delgado encontradas nos nossos doentes não são idênticas às descritas no síndrome do intestino contaminado.

Tendo em vista o que acabamos de expor e embora o nosso estudo não nos permita excluir, com segurança, a presença de um síndrome do intestino contaminado, pensamos que existe uma fraca evidência a favor desta causa patogénica nos doentes com diarreia diabética.

---

* (Dept. of Gastroenterology, Central Middlesex Hospital, Londres).

Uma alteração na secreção das hormonas gastro-intestinais, com as consequentes repercussões sobre o intestino delgado, constitui uma das hipóteses patogénicas da diarreia diabética. Não foi, contudo, ainda estabelecida nenhuma evidência directa entre peptídeos gastro-intestinais e diarreia nos doentes diabéticos, embora se saiba que variações nos níveis da glicemia podem desencadear secreção de hormonas gastro-intestinais (Floyd, 1980). Num dos nossos doentes (caso 15) foram doseadas * no plasma, várias hormonas (VIP, PP, gastrina, glucagenina, somatostatina, neurotensina) sendo os valores considerados normais.

Em conclusão, diremos que a variabilidade dos resultados obtidos em doentes com diarreia diabética pode ser uma consequência da existência de diferentes mecanismos patogénicos, actuando isoladamente ou em conjunto. Os nossos achados põem, contudo, em dúvida muitas das hipóteses até agora formuladas, embora não nos permitam ainda definir qual a patogénese da diarreia diabética. Continuaremos o estudo sistemático destes doentes no sentido não só da avaliação rigorosa de alguns dos parâmetros mencionados (neuropatia do SNA, alterações da motilidade, proliferação bacteriana anormal, secreção de hormonas intestinais), como também do despiste de novas causas.

Com base nos trabalhos publicados e tendo em conta as três fases de absorção das gorduras, seria na perturbação da fase luminal que residiria, muito provavelmente, a causa da esteatorreia nos doentes diabéticos, já que não são referidas na literatura alterações das fases mucosa (com excepção da associação de DM e DC) e secretora.

Os nossos achados, com particular relevo para as alterações morfológicas do intestino delgado, levam-nos a admitir que a causa da má absorção das gorduras residirá, fundamentalmente, na fase mucosa.

Em 9 dos 20 casos por nós estudados (45%), a arquitectura vilositária estava alterada, com vilosidades mais curtas e de base larga (Figs. 86, 87 e 88).

Em 3 dos 9 casos, as células epiteliais de superfície apresentavam-se achatadas, a polaridade nuclear estava alterada e havia hiperplasia das criptas com aumento de figuras mitóticas. Apesar deste padrão morfológico ser compatível com DC, pensamos poder excluir tal associação. Efectivamente, nenhum dos doentes apresentou diarreia a preceder a diabetes. Em nenhum dos casos encontrámos uma atrofia muito marcada das vilosidades. Em 3 casos (casos 6, 15 e 16) com má absorção generalizada, apenas um (caso 6) evidenciou alteração da arquitectura vilositária. A dieta sem glúten, ensaiada nos doentes

---

* (Dept. of Gastroenterology, Central Middlesex Hospital, Londres).

com má absorção, não se acompanhou de melhoria clínica e bioquímica. Em 2 casos nos quais realizámos mais do que uma biópsia, também não se observou melhoria morfológica.

Em 70% dos casos observámos graus variáveis de clarificação citoplasmática (Figs. 86, 89, 90 e 91). Em 2 destes casos (casos 15 e 16), nos quais utilizámos a coloração pelo Sudão III, verificámos que as áreas clarificadas se apresentavam positivas (Fig. 92).

No estudo ultrastrutural observámos uma acumulação, frequente e por vezes marcada, de partículas lipídicas em diferentes organitos do enterócito. No polo apical eram visíveis gotas lipídicas em estreita relação com cisternas de membrana lisa ou rugosa (Figs. 95, 96 e 97). No complexo de Golgi as partículas lipídicas surgiam no interior de vesículas e vacúolos, de dimensões e tipos diversos (Figs. 98 a 103). Salvo os aspectos referidos no caso 15, o padrão ultrastrutural que encontrámos em doentes, todos eles em jejum há mais de 12 horas, assemelhava-se ao que se observa quando se provoca a sobrecarga gorda do intestino (Green e Glickman, 1981; Saunders e McDonald, 1976). A acumulação maciça de gotas lipídicas, nomeadamente em vacúolos gigantes intracitoplasmáticos, como foi encontrada no caso 15 (Figs. 112 e 113), de nosso conhecimento, não foi previamente descrita. Este caso pode ser interpretado como traduzindo um grau extremo de acumulação intracitoplasmática de gordura, à qual se seguiu a respectiva sequestração por mecanismo autofágico. Uma explicação possível para esta acumulação poderia ser a de se ter estabelecido um bloqueio no transporte das gorduras, quiçá por falência do complexo de Golgi. A acumulação intracitoplasmática de gorduras em contraste com a sua relativa pobreza nos espaços intercelulares, apoia esta interpretação patogénica.

As alterações morfológicas por nós encontradas, diferem das descritas noutras situações (abetalipoproteinémia, linfangiectasia intestinal, sprue, má nutrição proteico-calórica) que se acompanham de engorgitamento dos enterócitos por gordura.

Na abetalipoproteinémia (Dobbins, 1966; Sabesin, 1982), verifica-se acumulação de gotas lipídicas (triglicerídeos) em cisternas alargadas de retículo endoplásmico, mas, contrariamente ao verificado nos nossos casos, o complexo de Golgi e os espaços intercelulares estão vazios de partículas lipídicas (quilomicrons).

Em nenhum dos nossos casos encontrámos vasos linfáticos dilatados, característica dominante da linfangiectasia intestinal (Asakura e colab., 1981; Bujanover e colab., 1981).

No sprue (Mathan e colab., 1975; Shiner, 1983) verifica-se acumulação de gotas lipídicas no citoplasma e no seio de material colagéneo

denso subepitelial. Como já referimos anteriormente, nenhum dos nossos doentes evidenciou um quadro compatível com doença celíaca (Falchuck, 1979).

Na má nutrição proteico-calórica (Brunser, 1977; Brunser e colab., 1976; Shiner, 1983), verifica-se redução dos quilomicrons no espaço intercelular e na lâmina própria, microvilosidades anormais e alterações dos organitos intracelulares, nomeadamente das mitocôndrias, o que não foi encontrado no nosso material de estudo.

Qual será então a causa responsável pela acumulação anormal de lipídeos a nível da mucosa do intestino delgado em doentes diabéticos?

A hiperlipidémia é um achado relativamente frequente na DM (Bagdade e colab., 1967). Recentemente foi admitido que o aumento de produção de lipoproteínas de muito baixa densidade pelos enterócitos pode desempenhar um papel importante na patogénese desta hiperlipidémia (Popper e Shian, 1983). Verifica-se também, frequentemente, aumento dos ácidos gordos livres, nomeadamente em diabéticos com défice em insulina (Bierman, 1957). Nas situações que se acompanhem de aumento dos níveis séricos de glucagenina, os ácidos gordos livres aumentam devido a estimulação da lipólise.

Sabe-se que o intestino delgado desempenha um importante papel na síntese das lipoproteínas (Gaugh e Ockner, 1975; Green e Glickman, 1981; Sabesin, 1982a) as quais se formam continuamente no epitélio intestinal, mesmo nos indivíduos em jejum (Saunders e McDonald, 1976). Estas lipoproteínas, formadas a partir dos lipídeos endógenos, derivados nomeadamente da bile e das células descamadas para o lume intestinal, são concentradas e glicosiladas a nível do complexo de Golgi (Green e colab., 1982; Jones e Ockner, 1971; Sabesin, 1983).

Admite-se que o «pool» de ácidos gordos endógenos seja, fundamentalmente, de origem luminal. Nos doentes diabéticos haveria um aumento do «pool vascular».

A nutrição da mucosa intestinal é bipolar: luminal e vascular. Em condições normais, os enterócitos teriam capacidade para responder a esse fornecimento excessivo de ácidos gordos. No entanto, nos doentes diabéticos, os enterócitos não serão capazes de responder a essa sobrecarga. Quais os mecanismos responsáveis por tal comportamento anormal?

Na diabetes experimental do rato, verifica-se uma baixa marcada da vitamina D, no soro e na mucosa duodenal, originando balanço cálcico negativo e diminuição no transporte de cálcio (Ca^{2+}) pela mucosa

intestinal, a qual parece resultar de uma diminuição da «proteína do cálcio» (Wilson e colab., 1981).

Sabe-se que o Ca^{2+} é absorvido pelas células epiteliais do duodeno e jejuno sob a influência da vitamina D (Ducombe e Reeve, 1981; Norman, 1979). A forma biologicamente activa da vitamina, particularmente no intestino delgado, é o esteróide 1,25 (OH) 2 D3, o qual é produzido pelo rim (Norman, 1979). O 1,25 (OH) 2 D3 aumenta também a permeabilidade da membrana microvilositária aos iões Ca^{2+}, por um processo independente da indução da síntese proteica (Rasmussen, 1979).

O teor do Ca^{2+} intracelular afecta significativamente o transporte intestinal de iões e desempenha um papel importante na síntese e libertação dos quilomicrons (Straus e Jacob, 1981), constituindo o Ca^{2+} o mediador final de muitos processos secretores (Dobbins e Binder, 1981). O Ca^{2+} constitui um suporte geral para a mucosa intestinal e a sua diminuição acompanha-se de uma deterioração das células do epitélio de absorção (Straus e Jacob, 1981).

A hipocalcémia pode causar também alterações na libertação da CCK donde resultaria uma redução nos sais biliares intraluminais e na concentração das enzimas pancreáticas com a consequente esteatorreia (Heubi e colab., 1983).

Hipocalcémia foi verificada em 11 dos 20 doentes (55%) por nós estudados e todos os casos com esteatorreia apresentavam valores baixos de Ca^{2+} (Quadros XX e XXIV).

Também, e ainda no campo das alterações metabólicas, uma glicosilação excessiva — reacção não enzimática pela qual a glicose se liga irreversivelmente a certos grupos de ácidos aminados —, pode originar modificações na forma e funções das proteínas intracelulares.

A par das alterações morfológicas já descritas, encontrámos também modificações das MB epitelial e vascular (Figs. 93 A, 94, 110 e 111). Assim, confirmando os achados de outros autores, verificámos que as alterações da MB não se observam apenas a nível dos vasos.

A causa do espessamento das MB na DM não é conhecida.

Segundo alguns autores, as alterações da MB não guardam relação com a perturbação metabólica dos hidratos de carbono (Siperstein e colab., 1968), admitindo outros existir uma alteração no teor em glicoproteínas da MB (Beisswenger e Spiro, 1970).

Uma vez que nos diabéticos se verifica um aumento da hemoglobina (HbA_{Ic}) glicosilada (Cerami e colab., 1979) e admitindo-se que os me-

240 ARTUR VASCONCELOS TEIXEIRA

canismos de glicosilação da MB e da Hb são idênticos, o doseamento da HbA_{Ic} poderia constituir um método de avaliação precoce do espessamento das MB (Koenig e Cerami, 1975).

Vracko e colab. (1980) admitem que na DM há exagero das alterações da MB normalmente verificadas com o aumento da idade. O espessamento da MB no animal e no homem, em função da idade, é, aliás, um assunto controverso, sendo defendido por uns (Kilo e colab., 1972) e negado por outros (Siperstein e colab., 1968). Este espessamento não parece guardar relação com a duração ou a gravidade da doença (Kilo e colab., 1972).

O tipo de fixador utilizado pode, segundo alguns autores (Siperstein e colab., 1968), ser causa de erro na avaliação da espessura da MB. No entanto, a técnica de fixação por nós utilizada em ME é idêntica à descrita por outros autores (Yodaiken e colab., 1965).

Seja qual for a causa, a natureza tixotrópica da MB pode ser modificada (Simpson, 1980) com a consequente alteração funcional (Albert e colab., 1972; Yodaiken e colab., 1975).

As alterações morfológicas por nós observadas na mucosa intestinal, poderiam ser consequência de distúrbios metabólicos verificados nesta doença. Essas alterações, traduzidas fundamentalmente por perturbações no sistema de transporte intracelular das gorduras e modificações das MB epitelial e vascular (Vasconcelos-Teixeira e Abrunhosa, 1982), seriam responsáveis pelo síndrome de má absorção encontrado nos nossos doentes.

Parece-nos importante averiguar qual a frequência real da acumulação anormal dos lipídeos a nível da mucosa intestinal em doentes portadores de DM e se existe ou não relação entre tal acumulação e a eficácia do tratamento da doença.

Pensamos que o estudo com «follow-up» cuidadoso de um grupo numeroso de diabéticos de diferentes grupos etários, poderá esclarecer estas dúvidas.

Serão necessárias séries maiores no sentido de se verificar se existe ou não correlação entre neuropatia, microangiopatia e perturbação no transporte intracelular dos lipídeos.

Parece-nos também fundamental saber qual a origem e composição da gordura intracitoplasmática. Como tem sido proposto noutras situações patológicas, a cultura de tecidos (Trier, 1976) poder-se-á revelar um meio útil de estudo, permitindo avaliar o efeito de várias substâncias, como a insulina e a glucagenina, nos sistemas de síntese e transporte intracelulares.

Por último, a utilização de um modelo animal (rato «Wistar BB»), poderá permitir também esclarecer muitas das dúvidas em aberto. ■

VI - resumo e conclusões

summary and conclusions

resumo e conclusões

A FINALIDADE DESTE TRABALHO FOI A DE INVESTIGAR O ENVOLVIMENTO DO intestino delgado nas seguintes doenças sistémicas: artrite reumatóide, lupus eritematoso disseminado, esclerose sistémica e diabetes mellitus.

A revisão da literatura revelou: (1) não haver concordância entre os autores sobre o tipo e o grau de envolvimento do intestino delgado por estas patologias; (2) serem raros os trabalhos de avaliação sistemática do intestino delgado nestes doentes; (3) ser escassa a informação ultrastrutural relativamente ao intestino delgado nestas doenças.

Realizou-se o estudo funcional e morfológico do intestino delgado em 62 doentes assim distribuídos (Quadro III): artrite reumatóide (AR), 22 doentes; lupus eritematoso disseminado (LED), 10 doentes; esclerose sistémica (ES), 10 doentes; diabetes mellitus (DM), 20 doentes.

O estudo funcional foi feito através dos testes de absorção intestinal: D-xilose, Schilling e Van Kamer.

O estudo morfológico, por microscopia óptica (MO) e microscopia electrónica (ME), foi realizado em material de biópsia jejunal.

O quadro clínico do comprometimento do intestino delgado por estas doenças foi geralmente pobre. 33% dos doentes com conectivites tinham diarreia: 5 com AR (Quadro IV), 3 com LED (Quadro V) e 6 com ES (Quadro VI). Os 20 doentes portadores de DM (Quadro VII) referiram, no decurso da doença, crises de diarreia mais ou menos intensa e persistente, razão porque foram seleccionados para este estudo.

O estudo funcional demonstrou, todavia, a existência de má absorção apesar da escassez de sintomatologia clínica, assim confirmando a suspeita de a ausência de diarreia não excluir a existência de má absorção.

No LED e na ES encontrou-se a maior frequência de resultados anormais pelo teste da D-xilose. Ao contrário, na AR, a maior frequência de anormalidade foi revelada pelo teste de Van Kamer. Na DM os testes da D-xilose e de Schilling apresentaram o mesmo número de resultados anormais (Quadro XXVII).

O estudo morfológico revelou as alterações estruturais, que a seguir se sistematizam consoante os quadros patológicos:

Artrite Reumatóide — A arquitectura vilositária jejunal apresentou-se alterada (Fig. 3) em 10 dos 18 doentes biopsados. Quatro casos tinham espessamento da membrana basal epitelial (MBE) e 1 da membrana basal vascular (MBV) (Figs. 5, 6 e 7). Pela observação ultrastrutural as microvilosidades e os organitos intracelulares das células epiteliais de absorção evidenciaram padrão normal, a par de importantes alterações subepiteliais. Estas traduziram-se pela presença de abundante material fibrilar ou finamente granular disposto em aparente solução de continuidade na lâmina basal epitelial (LBE), na lâmina própria (LP) e na lâmina basal (LB) espessada dos vasos sanguíneos (Fig. 11). Esta matriz extracelular quando tratada pelo ácido tânico (Fig. 12), além de mostrar mais claramente os componentes fibrilar e granular, exibiu, junto da LB, áreas de textura mais grosseira, com um arranjo em bandas, que, ao corte, fazia lembrar porções de uma «impressão digital». Na lâmina própria verificou-se intensa infiltração inflamatória, particularmente de plasmócitos (Fig. 15), em vários estádios de maturação e actividade (Fig. 16). As células inflamatórias (Fig. 14) eram envolvidas por quantidades abundantes de diferentes tipos de fibras, nomeadamente de colagéneo.

Lupus Eritematoso Disseminado — A arquitectura vilositária apresentou-se alterada (Fig. 17) em 8 dos 10 doentes estudados. A MBE (6 casos) e a MBV (6 casos) apresentaram-se frequentemente alteradas (Figs. 19 a 23). O infiltrado inflamatório da lâmina própria era sempre pouco marcado. Observou-se com frequência congestão capilar (Fig. 24). Em 4 casos registaram-se imagens tipo «wire loop» (Figs. 25 e 26). As alterações vasculares da mucosa intestinal não se limitaram aos capilares arteriais, envolvendo igualmente vénulas pós-capilares (Fig. 27). A análise ultrastrutural revelou alterações na matriz extracelular justaepitelial e justa-endotelial (Figs. 28 a 32). Os 10 casos estudados apresentaram a LBE e a lâmina basal vascular (LBV) alteradas. A expressão dessa alteração era, no entanto, variável. Em 4 doentes visualizaram-se, na área das LB, territórios de maior densidade aos electrões, resultante da presença de material ora grosseiramente granulado, ou ponteado, ora mais ou menos amorfo (Fig. 30). A disposição geral deste material conferia um aspecto manchado aos perfis (Fig. 31).

Esclerose Sistémica — A arquitectura vilositária apresentou-se alterada em 7 dos 10 doentes estudados. Foi observada alteração das MBE e MBV apenas em 2 casos (Figs. 33 a 36). Na lâmina própria, o infiltrado inflamatório, de predomínio linfocitário, era sempre escasso. Com excepção de um caso (caso 4) todos os doentes apresentaram a população de células musculares lisas (CML) do córion vilositário notoriamente aumentada (Figs. 37, 38 e 40). Nestes casos a muscularis mucasae era também anormal, adoptando um aspecto proliferativo e nodular (Figs. 46 e 47). Num doente (caso 2), as glândulas de Brunner apresentaram-se rodeadas por feixes de fibras musculares (Figs. 41, 42 e 43). Idênticas alterações do sistema muscular liso foram observadas em outros órgãos, nomeadamente recto (Figs. 48, 49 e 50), brônquio (Figs. 54 e 55) e vesícula biliar (Fig. 56). Na pele, além dos aspectos característicos da esclerodermia (Fig. 57), alguns casos exibiam hiperplasia das CML das paredes arteriais e venosas na hipoderme (Figs. 66, 67 e 68).

O estudo ultrastrutural confirmou a observação acabada de assinalar sobre o número anormalmente elevado de CML (Figs. 75 e 76).

Observaram-se também, e quase sistematicamente, células com características de miofibroblastos, dispostas em toalha justaposta à LB epitelial e em número muito elevado (Fig. 80). A matriz extracelular, envolvendo as CML, ora se mostrava rica em material finamente fibrilar (Fig. 81), ora exibia notável abundância de colagéneo, mesmo em áreas desprovidas de fibroblastos (Fig. 82). Visualizaram-se fibras, aparentemente de colagéneo imaturo, peculiarmente dispostas numa muito estreita associação com CML, como a sugerir que delas tivessem acabado de emergir (Fig. 83). Em 6 dos 10 casos estudados, as membranas basais apresentaram-se espessadas (Fig. 84). Quatro deles mostraram vasos capilares e terminais nervosos (Fig. 85) de tal modo rodeados por feixes de fibras de colagéneo que estas estruturas pareciam sequestradas dos tecidos vizinhos.

Diabetes Mellitus — A arquitectura vilositária apresentou-se alterada (Figs. 86 e 87) em 9 dos 20 casos estudados. Observaram-se alterações da MBE em 2 casos e da MBV em 5 (Figs. 93 A e 94). O infiltrado inflamatório da lâmina própria, com predomínio de plasmócitos revelou-se marcado (Fig. 93 B). A clarificação do citoplasma dos enterócitos (14 casos), constituiu a alteração mais significativa do epitélio de superfície (Figs. 86, 89, 90 e 91). Em 2 casos, o Sudão III foi positivo nas áreas clarificadas (Fig. 92).

Pela ME observou-se acumulação, frequente e por vezes marcada (Figs. 112 e 113), de partículas lipídicas no interior das cisternas de

membrana lisa ou rugosa (Figs. 95, 96, 97 e 112) e das vesículas e vacúolos do complexo de Golgi. Tinham aspectos diversos (Figs. 98 a 104). O espaço intercelular continha quantidades variáveis de partículas lipídicas (Figs. 96 e 106). A matriz extracelular estava modificada na maioria dos doentes (Figs. 108 a 111). Essa modificação traduziu-se, sobretudo, por espessamento das LBE e LBV.

A avaliação global destes resultados merece ponderação. A associação entre as alterações funcionais e morfológicas encontradas não é clara.

Assim, **na AR**, dos 10 doentes com má absorção, apenas 5 apresentaram alterações da arquitectura vilositária. No único caso com má absorção generalizada (caso 8), a arquitectura vilositária era normal mas a MBE estava espessada.

No LED, dos 7 doentes com má absorção intestinal, 5 apresentaram também alterações morfológicas. Em 3 dos 8 casos com arquitectura vilositária anormal os testes de absorção intestinal foram normais. É, no entanto, de salientar que o único caso com má absorção generalizada (caso 5) apresentava também alteração da arquitectura vilositária e MBE espessada. Nos doentes com LED, contrariamente ao observado nas outras patologias estudadas, há, aparentemente, associação entre alterações das membranas basais, nomeadamente da MBV, e hipocomplementémia (Quadro XV).

Na ES, dos 4 casos com má absorção, 2 apresentaram arquitectura vilositária anormal, e nos 7 doentes em que observámos alteração da arquitectura vilositária, apenas 2 manifestaram má absorção. No único caso com má absorção generalizada (caso 2) havia concomitantemente alteração da arquitectura vilositária, espessamento das MBE e MBV e envolvimento das glândulas de Brunner por fibras musculares lisas.

Na DM a má absorção intestinal foi mais frequente nos doentes com DM tipo I. Nos 10 casos com má absorção intestinal 4 apresentaram arquitectura vilositária alterada. Dos 9 casos com arquitectura vilositária alterada só 4 tinham má absorção associada.

O estudo por microscopia electrónica de 8 dos 11 doentes com arquitectura vilositária normal na microscopia de luz, mostrou em 4 um padrão normal e nos restantes alterações ultrastruturais. Dos 9 doentes com alterações reconhecíveis por microscopia de luz, 8 realizaram estudo ultrastrutural, o qual revelou alterações em todos eles. A observação ultrastrutural da acumulação intracitoplasmática de gotas lipídicas coincidiu com a observação por microscopia de luz da «clarificação» citoplasmática. O padrão ultrastrutural da mucosa jejunal apresentou-se anormal em todos os doentes com esteatorreia não secundária a pancreatite crónica calcificada. Os 2 doentes portadores de pancreatopatia crónica, não obstante apresentarem os valores mais

elevados de gordura fecal, não tinham acumulação intracitoplasmática de gotas lipídicas, em flagrante contraste com o observado nos 3 casos de esteatorreia diabética.

Três dos casos estudados (casos 6, 15 e 16) tinham características particulares. Eram portadores de DM tipo I, com diarreia grave e esteatorreia, má absorção da xilose e da vitamina B_{12}, hipoalbuminémia e valores baixos do ferro e cálcio séricos. O estudo morfológico evidenciou acumulação anormal de gordura nos enterócitos e, em 2 doentes (casos 6 e 15), espessamento das membranas basais.

Num dos doentes (caso 15) observaram-se, durante a evolução da doença, aspectos ultrastruturais distintos. Na primeira observação (Figs. 112 e 113), feita durante um período de descompensação, pudemos verificar intensa acumulação de gotas lipídicas no pólo apical da célula, contidas em cisternas de membrana lisa ou rugosa (Fig. 112) e em vacúolos gigantes (Fig. 113). Contrastando com esta acumulação intracitoplasmática, observavam-se relativamente poucas partículas lipídicas no espaço intercelular e na lâmina própria. No segundo estudo, realizado cerca de 3 anos após o primeiro, em momento de aparente remissão sintomatológica, mas em que as provas de absorção se mantinham anormais, a acumulação de lipídeos era particularmente notável nos espaços intercelulares, ao mesmo tempo que, em contraste com a primeira observação, se verificava uma alteração evidente da matriz extracelular subepitelial (Fig. 106).

A variabilidade dos resultados do estudo funcional poderia estar relacionada com o tipo e o grau das alterações da mucosa jejunal.

Talvez por isso não foi encontrada associação entre alterações funcionais e morfológicas. Só os casos com má absorção generalizada tinham sempre alterações histológicas significativas.

Estes resultados dão suporte às seguintes interpretações fisiopatológicas:

Na Artrite Reumatóide — As alterações da LB epitelial e vascular, o depósito subepitelial de grandes quantidades de material denso, finamente fibrilar ou granular, e o aumento da actividade das células inflamatórias (linfócitos e plasmócitos), sugerem estarmos em presença de uma mucosa intestinal sob agressão imunológica muito provavelmente por ICs. Nesta doença as alterações da membrana sinovial e do intestino delgado teriam assim causa comum.

No Lupus Eritematoso Disseminado — As alterações morfológicas sugerem perturbação da microcirculação da mucosa intestinal, dela

resultando congestão capilar e edema do eixo conjuntivo das vilosidades com extrusão celular e exsudação marcada, vacúolos subepiteliais, imagens tipo «wire-loop» e alterações da matriz extracelular.

A lesão primordial, responsável pelo posterior aparecimento desta alteração poderia, muito provavelmente, resultar da agressão às MBV e MBE por imunocomplexos.

Na Esclerose Sistémica — As alterações do sistema muscular liso sugerem um envolvimento deste sistema na patogénese da ES. Levantam interrogações sobre a biologia e biopatologia das CML, nomeadamente sobre a sua possível participação no metabolismo do colagéneo. As alterações do sistema muscular justificariam perturbações da actividade motora intestinal e as barreiras de colagéneo, bem como as modificações nas MBE e MBV, contribuiriam para o estabelecimento de um síndrome de má absorção.

Na Diabetes Mellitus — Os resultados obtidos permitem pôr em dúvida muitas das hipóteses até agora formuladas, mas não autorizam ainda uma definição patogénica da diarreia diabética.

As alterações morfológicas encontradas no jejuno de portadores de esteatorreia diabética sugerem a existência de perturbações no sistema de transporte intracelular das gorduras e de modificações da capacidade funcional das MBE e MBV. Seriam o desfecho dos distúrbios metabólicos verificados nesta doença. Deveria investigar-se a possível responsabilidade da hiperlipidémia, da síntese anormal das lipoproteínas, das alterações da glicosilação e da alteração do metabolismo do cálcio no estabelecimento destas alterações.

A literatura e a casuística objecto deste estudo, demonstram ser o intestino delgado um órgão alvo de doenças sistémicas. Mais demonstram resultar o seu atingimento nestas doenças de mecanismos patogénicos diferentes.

A diversidade das alterações morfológicas encontradas pressupõe actuações patogénicas diferentes, mas o facto de, em todas as patologias objecto deste estudo, haver comprometimento da membrana basal, chama significativamente a atenção para esta estrutura.

«It is a fact of scientific life that positive early findings are more often published than subsequent less happy results» (Marks e Shuster, 1971)... «the fact that more questions can be asked than answered illustrates that much more work has still to be done...» (Piazolo e colab., 1975). ■

summary and conclusions

THE AIM OF THIS WORK WAS TO RESEARCH THE INVOLVEMENT OF THE SMALL bowel in the following systemic diseases: rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis and diabetes mellitus.

The study of the data revealed: (1) that there is no agreement among the authors on the type and degree of the involvement of the small bowel in those pathologies, (2) there is a scarcety of systematic research papers on the small bowel in those cases, (3) there is little ultrastructural information regarding the small bowel in the above mentioned diseases.

The functional and morphological study of the small bowel was carried out on 62 patients distributed as follows: rheumatoid arthritis (RA), 22 patients; systemic lupus erythematosus (SLE), 10 patients; systemic sclerosis (SS), 10 patients; diabetes mellitus (DM), 20 patients.

The functional study was made through tests of intestinal absorption: D-xylose, Schilling and Van Kamer.

The morphological study, through light microscopy (LM) and electron microscopy (EM), took place in material of jejunal biopsy.

The clinical picture of the small bowel involvement by those diseases was generally poor. 33% of the patients with connective tissue diseases had diarrhea: 5 with RA (Table IV); 3 with SLE (Table V) and 6 with SS (Table VI). The 20 patients suffering from DM, complained, during their illness, of more or less intensive and persistent crises of diarrhea, the reason why they were selected for this research.

However, the functional study revealed the existence of malabsorption in spite of the scarcety of clinical symptomatology, thus confirming the suspicion that the absence of diarrhea does not exclude the existence of malabsorption.

In SLE and SS we found the highest frequency of abnormal results by the D-xylose test. On the contrary in RA the highest frequency of abnormality was revealed by the Van Kamer test. In DM the D-xylose and Schilling tests showed the same numbers of abnormal results (Table XXVII).

The morphological study revealed the structural alterations, which are systematized according to the pathological pictures, as follows:

Rheumatoide Arthritis — The jejunal villous architecture showed alterations (Fig. 3) in 10 of the 18 biopsed patients. Four cases had thickening of epithelial basal membrane (EBM) and one of vascular basal membrane (VBM) (Figs. 5, 6 and 7). By the ultrastructural observations the microvilli and the cytoplasmic organelles of the enterocytes revealed a normal pattern, and, at the same time, important subepithelial alterations. The latter manifested themselves by the presence of abundant fibrilar or fine granular material distributed in an apparent continuity in the epithelial basal lamina (EBL), in lamina propria (LP), and in thick basal lamina (BL) of the small vessels (Fig. 11). This extracellular matrix when treated with tanic acid (Fig. 12) besides showing the fibrilar and granular components more clearly, exhibits near the BL, areas of rougher texture, distributed in strips, with profiles reminding portions of a «finger-print». In LP we verified an intense inflammatory infiltration particularly of plasmocytes (Fig. 15) in various stages of matureness and activity (Fig. 16). The inflammatory cells (Fig. 14) were surrounded by abundant quantities of different types of fibres, specially of collagen.

Systemic Lupus Erythematosus — The villous architecture revealed itself altered (Fig. 17) in 8 of the 10 patients we studied. The EBM (6 patients) and the VBM (6 patients) showed themselves frequently altered (Fig. 19 to 23). The inflammatory infiltration of the LP was always slight. We frequently observed capillary congestion (Fig. 24). In 4 cases we could see «wire-loop» like images (Figs. 25 and 26). The vascular alterations of the intestinal mucosa were not limited to the arterial capillaries but also involved postcapillary venules (Fig. 27). The ultrastructural analysis revealed alteration in the extracellular matrix next to epithelium and endothelium (Figs. 28 to 32). The 10 cases we studied showed the EBL and the vascular basal lamina (VBL)

altered. The expression of this alteration was, however, varied. In 4 patients they were visible, in the area of the BL, territories of higher electron density, resulting from the presence of either roughly granulated, or pointed, or more or less amorphous material (Fig. 30). The general distribution of this material shows a stained profile (Fig. 31).

Systemic Sclerosis — The villous architecture showed an alteration in 7 of the 10 patients we studied. Alteration of EBM and VBM was observed only in 2 cases (Figs. 33 to 36). In the LP, the inflammatory infiltration, predominantly lymphocytic, was always scarce. With the exception of one case (case 4) all patients showed a highly increased smooth muscle cells (SMC) population of the villous core (Figs. 37, 38 and 40). In those cases the muscularis mucosae was also abnormal, revealing a proliferation and nodular aspect (Figs. 46 and 47). In one patient (case 2), the Brunner's glands were surrounded by bundles of muscular fibres (Figs. 41, 42 and 43). Identical alteration of the smooth muscle system were observed in other organs namely rectum (Figs. 48, 49 and 50), bronchial system (Figs. 54 and 55) and gallbladder (Fig. 56). In the skin, besides the characteristic aspects of scleroderma (Fig. 57), some cases showed hyperplasia of the SMC of the arterial and veined walls of the hypoderme (Figs. 66, 67 and 68).

The ultrastructural study confirmed the above mentioned observation about the abnormal high number of SMC (Figs. 75 and 76).

We almost always observed cells with myofibroblasts characteristics, in great number, spread next to the EBL (Fig. 80). The extracellular matrix surrounding the SMC, was sometimes rich in finely fibrilar material (Fig. 81), sometimes showed a considerable abundance of collagen, even in areas without fibroblasts (Fig. 82). We could see fibres, of apparently immature collagen, peculiarly distributed in a very narrow association with SMC, so as to suggest that they had just emerged from them (Fig. 83). In 6 of the 10 cases the BM showed a thickening (Fig. 84). Four of them showed capillaries and nervous terminals (Fig. 85) surrounded by bundles of collagen in such a way that those structures looked sequestered from the remaining tissues.

Diabetes Mellitus — The villous architecture showed an alteration (Figs. 86 and 87) in 9 of the 20 cases. We observed alterations of the EBM in 2 cases and of the VBM in 5 (Figs. 93 A and 94). The inflammatory infiltration of the LP, predominantly plasmocytic, was high (Fig. 93 B). The clarification of the cytoplasm of enterocytes (14 cases) was the most significant alteration of the superficial epithelium (Figs. 86, 89, 90 and 91). In 2 cases, the Sudan III was positive in the clarified areas (Fig. 92).

By EM we observed frequent and sometimes strong accumulation (Figs. 112 and 113) of lipid particles inside cystern of smooth or rough membranes (Figs. 95, 96, 97 and 112) and inside vesicles and vacuoles of the Golgi complex. They had different aspects (Figs. 98 to 104). The intercellular space contained variable quantities of lipid particles. The extracellular matrix was altered in most patients (Figs. 108 to 111). This alteration showed itself, above all, by thickening of EBL and vascular basal lamina (VBL).

The general results deserve ponderation. The association between the functional and morphological alterations we found is not clear.

Thus, **in RA**, in 10 patients with malabsorption only 5 showed an alteration of the villous architecture. In the only case with generalized malabsorption the villous architecture was normal but the EBM was thickened.

In SLE, from the 7 patients with intestinal malabsorption, 5 also revealed morphological alterations. In 3 of the 8 cases with abnormal villous architecture, the intestinal absorption tests were normal. It is, however, to stress that the only case with generalized malabsorption (case 5) also showed alteration of the villous architecture and thickened EBM. In SLE patients, contrary to what we observed in the other investigated pathologies, there is apparently an association between alterations of BM, specially of VBM, and hypocomplementemia (Table XV).

In SS, from the 4 cases with malabsorption 2 revealed an abnormal villous architecture, and in 7 patients with alteration of villous architecture only 2 showed malabsorption. In the only case with generalised malabsorption (case 2) there was a simultaneous alteration of the villous architecture, thickening of the EBM and VBM and surrounding of Brunner's glands by smooth muscle fibers.

In DM, the intestinal malabsorption was more frequent in patiens with DM type I. In the 10 cases with intestinal malabsorption, 4 revealed altered villous architecture. From the 9 cases with altered villous architecture, only 4 had associated malabsorption.

The study by electron microscopy in 8 of 11 patients with normal villous architecture through light microscopy, showed in 4 a normal pattern and in the others ultrastructural alterations. From the 9 patients with visible alterations through light microscopy, 8 were submitted to an ultrastructural study which revealed alterations in each one of them. The ultrastructural observation of intracitoplasmatic accumulation of lipid particles coincided with the observation by light microscopy of cytoplasmic «clarification». The ultrastructural pattern of

the jejunal mucosa showed abnormalities in all the patients with steatorrhea not resulting from chronic calcified pancreatitis. The two patients suffering from chronic pancreatitis, although showing a high level of fecal fat, did not have any intracytoplasmatic accumulation of lipid particles, in sharp contrast to what we observed in 3 cases of diabetic steatorrhea.

Three of the patients we studied (cases 6, 15 and 16) had special characteristics. They suffered from DM type I, with severe diarrhea and steatorrhea, malabsorption of D-xylose and of vitamin B_{12}, hypoalbuminemia and low levels of serum iron and calcium. The morphological study revealed an abnormal accumulation of fat in the enterocytes and in 2 patients (cases 6 and 15) thickening of the BM.

In 1 of the patients (case 15) we observed distinct ultrastructural aspects during the evolution of the disease. In the first observation (Figs. 112 and 113) carried out during a period of worsening, we were able to verify an intense accumulation of lipid particles on top of the cell, contained in cysterns of smooth or rough membranes (Fig. 112), and in huge vacuoles (Fig. 113). In contrast with this intracytoplasmatic accumulation we observed relatively few lipid particles in the intercellular space and in the LP. In the second study, carried out about three years after the first, one in a phase of apparent absence of symptoms, but in which the tests of absorption remained abnormal, the accumulation of lipids was particularly obvious in the intercellular spaces. At the same time, in contrast with the first observation, we found an evident alteration of the subepithelial extracellular matrix.

The variable results of the functional study may be caused by the type and degree of the alteration of the jejunal mucosa.

That is why we may not have found an association between functional and morphological alterations. Only the cases with generalised malabsorption always showed significant hystological alterations.

The above mentioned results support the following physiopathological interpretations:

In Rheumathoid Athritis — The alterations of epithelial and vascular BL, the subepithelial deposit of large quantities of dense, finely fibrilar or granular material and the increase of inflammatory cells activity (lymphocytes and plasmocytes), suggest we are faced with an intestinal mucosa under immunological agression, most probably by

ICs. In this disease the alteration of the synovial membrane and the small bowel would thus have a common cause.

In Systemic Lupus Erithematosus — The morphological alterations suggest a disturbance of the intestinal mucosa microcirculation, the following resulting from it: capillar congestion and edema of the villous core with cellular extrusion and sharp exsudation, subepithelial vacuoles, «wire-loop» like images and alterations of the extracellular matrix. The agression against VBM and EBM by the ICs, might be considered the origin for these above mentioned alterations.

In Systemic Sclerosis — The alterations of the smooth muscle system suggest an involvement of this system in the SS pathogenesis. They raise questions on the biology and biopathology of the SMC, specially on the possible participation in the metabolism of collagen. The alterations of the muscular system would justify disturbances in the intestinal motor activity and the collagen barriers, as well as the alterations in the EBM and VBL, would contribute to the appearence of a malabsorption syndrome.

In Diabetes Mellitus — Our results allow us to doubt many of the so far formulated hypotesis, but they don't enable us to give a pathogenic definition of diabetic diarrhea yet.

The morphological alterations we found in the jejunum of patients with diabetic steatorrhea suggest the existence of perturbations in the intracellular transport system of fats and alterations of the functional capacity of EBM and VBM. They might be the result of metabolic disturbances found in this disease. We might investigate the possible responsability of hyperlipidemia, of the abnormal syntesis of lipoproteins, the alterations of glicosilation and the alteration of the metabolism of calcium, in the appearance of these alterations.

The literature and the casuistry object of this research, show that the small bowel is a target organ of systemic diseases. Moreover, they show that the involvement of the small bowel in these diseases results from different pathogenic mechanisms.

The diversity of morphological alterations we found, presupposes different pathogenic actions, but the fact of there being an involvement of BM in all diseases we aimed to study, calls special attention to this structure.

«It is a fact of scientific life that positive early findings are more often published than subsequent less happy results» (Marks and Shuster, 1971)... «the fact that more questions can be asked than answered illustrates that much work has still to be done...» (Piazolo et al., 1975). ■

VII - bibliografia

- ☐ Aagenaes O, Moe H. **Light and electronmicroscopic study of skin capillaries of diabetics.** Diabetes 1961, 10: 253-259.
- ☐ Abel T, Andrews BS, Cunningham PH, Brunner CM, Davis JS, Horwitz DA. **Rheumatoid vasculitis: Effect of cyclophosphamide on the clinical course and levels of circulating immune complexes.** Ann Intern Med 1980, 93: 407-413.
- ☐ Abrahamson DR, Powers A, Rodewald R. **Intestinal absorption of immune complexes by neonatal rats: A route of antigen transfer from mother to young.** Science 1979, 206: 567-569.
- ☐ Abrams HL, Carnes WH, Eaton J. **Alimentary tract in disseminated scleroderma with emphasis on small bowel.** Arch Intern Med 1954, 94: 61-81.
- ☐ Accinni L, Brentjens JR, Albini B, et al. **Deposition of circulating antigen-antibody complexes in the gastrointestinal tract of rabbits with chronic serum sickness.** Dig Dis Sci 1978, 23: 1098-1106.
- ☐ Adelizzi RA, Pecora AA, Chiesa JC. **Celiac disease: Case report with an associated arthropathy.** Am J Gastroenterol 1982, 77: 481-485.

- ☐ Adler RH, Norcross BM, Lockie LM. **Arteritis and infarction of the intestine in rheumatoid arthritis.** JAMA 1962, 180: 922-926.
- ☐ Agnello V. **Complement deficiency states.** Medicine 1978, 57: 1-23.
- ☐ Aguado MT, Perrin LM, Miescher PA, Lambert PH. **Decreased capacity to solubilize immune complexes in sera from patients with systemic lupus erythematosus.** Arthritis Rheum 1981, 24: 1225-1229.
- ☐ Aktan HS, Klotz AP. **Fat absorption and pancreatic function in diabetes mellitus.** Ann Intern Med 1958, 49: 820-828.
- ☐ Albert JS, Coffman JD, Balodimos MC, Koncz L, Soeldner JS. **Capillary permeability and blood flow in skeletal muscles of patients with diabetes mellitus and genetic prediabetes.** N Engl J Med 1972, 286: 454.
- ☐ Allan JG, Gerskowitch VP, Russell RI. **The role of bile acids in the pathogenesis of postvagotomy diarrhoea.** Br J Surg 1974, 61: 516-518.
- ☐ Alpers DH, Kinzie JL. **Regulation of small intestinal protein metabolism.** Gastroenterology 1973, 64: 471-496.
- ☐ Alpers DH, Seetharam B. **Pathophysiology of diseases involving intestinal brush-border proteins.** N Engl J Med 1977, 296: 1047-1050.
- ☐ Alpert LI, Warner RRP. **Systemic sclerosis. Case presenting with tetracycline-responsive malabsorption syndrome.** Am J Med 1968, 45: 468-472.
- ☐ Alspaugh MA, Henle W. **Significance of elevated Epstein-Barr virus antibodies in serum or synovial fluids from rheumatoid arthritis patients.** Arthritis Rheum 1979, 22: 587.
- ☐ Ament M, Ochs H. **Gastrointestinal manifestations of chronic granulomatous disease.** N Engl J Med 1973, 288: 382-387.
- ☐ Ament M, Rubin CE. **Relation of giardiasis to abnormal intestinal structure and function in gastrointestinal immunodeficiency syndromes.** Gastroenterology 1972, 62: 216-226.
- ☐ Ament ME, Shimoda SS, Saunders DR, Rubin CE. **Pathogenesis of steatorrhea in three cases of small intestinal stasis syndrome.** Gastroenterology 1972, 63: 728-747.
- ☐ Amman AJ, Goodman JR. **Further characterisation of a spontaneously occurring antibasement membrane antibody.** J Clin Pathol 1978, 31: 639-644.
- ☐ Amman AJ, Hong R. **Selective IgA deficiency: presentation of 30 cases and a review of the literature.** Medicine 1971, 50: 223-236.
- ☐ Ammann RW, Vetter D, Deyhle P, Tshen H, Sulser H, Schmid M. **Gastrointestinal involvement in systemic mastocytosis.** Gut 1976, 17: 107-112.
- ☐ Ananna A, Eloy R, Bouchet P, Clendinnen G, Grenier JF. **Effects of oral and parenteral corticosteroids on intestinal villous morphology and brush border enzymes in rat.** Gastroenterology 1979, 41: 83-88.
- ☐ Anderson SG, Bentzon MW, Houba V, Krag P. **International reference preparation of rheumatoid arthritis serum.** Bull WHO 1970, 42: 311.
- ☐ Andres GA, Sepulveda M, McCluskey R. **Immunopathology of glomerulonephritis.** In: Rubbin MI, Barrot MT, eds. **Pediatric Nephrology.** Baltimore: The Williams and Wilks Co, 1975: 271-336.
- ☐ Angermüller S, Fahimi HD. **Imidazole- buffered osmium tetroxide: an excellent stain for visualization of lipids in transmission electron microscopy.** Histochem J 1982, 14: 823-835.
- ☐ Arnaud-Battandier F, Nelson DL. **Immunologic characteristics of intestinal lymphoid cells of the guinea pig.** Gastroenterology 1982, 82: 248-253.
- ☐ Arvanitakis C, Lyford CL, Folscroft J. **Intestinal absorptive and digestive function in pernicious anemia.** Am J Med 1977, 63: 859-864.
- ☐ Asakura H, Morita A, Morishita T, Tsuchiya M, Watanabe Y, Enomoto Y. **Histopathological and electron microscopic studies of lymphangiectasia of the small intestine in Behçet's disease.** Gut 1973, 14: 196-203.
- ☐ Asakura H, Miura S, Morishita T, et al. **Endoscopic and histopathological study on primary and secondary intestinal lymphangiectasia.** Dig Dis Sci 1981, 26: 312-320.
- ☐ Ashton N. **Vascular basement membrane changes in diabetic retinopathy.** Br J Ophtal 1974, 58: 344.
- ☐ Astaldi G, Meardi G, Lisino T. **The iron content of jejunal mucosa obtained by Crosby's biopsy in haemochomatosis and haemosiderosis.** Blood 1966, 28: 70-82.
- ☐ Astaldi G, Strosselli E. **Peroral biopsy of the intestinal mucosa in hepatic cirrhosis.** Am J Dig Dis 1960, 5: 603-612.
- ☐ Atkinson M, Summerling MD. **Oesophageal changes in systemic sclerosis.** Gut 1966, 7: 402-408.
- ☐ Atlas A. **Intestinal scleroderma with malabsorption.** JAMA 1968, 205: 939.
- ☐ Axe SR, Katz SM, Lavine R. **Immunoglobulin deposition in the microvasculature of the streptozotocin-induced diabetic rat.** Lab Invest 1981, 45: 229-233.
- ☐ Babb RR, Alarcón-Segovia D, Diessner GR, McPherson JR. **Malabsorption in rheumatoid arthritis: an unusual complication caused by amyloidosis.** Arthritis Rheum 1967, 10: 63-70.

- Bagdade JD, Porte D, Bierman EL. **Diabetic lipemia: A form of acquired fat-induced lipemia.** N Engl J Med 1967, 276: 427-433.
- Baker SB, Rovira JR, Campion EW, Mills JA. **Late onset systemic lupus erythematosus.** Am J Med 1979, 66: 727-732.
- Bank S, Trey C, Gaus I, Marks IN, Groll A. **Histoplasmosis of the small bowel with «giant» intestinal villi and secondary protein-losing enteropathy.** Am J Med 1965, 39: 492-501.
- Bargen JA, Bollman JL, Kepler EJ. **The «diarrhoea of diabetes» and steatorrhea of pancreatic insufficiency.** Proc Mayo Clin 1936, 11: 737.
- Barnetson R StC, Merret TG, Fergusson A. **Studies on hyperimmunoglobulinemia E in atopic diseases with particular reference to food allergens.** Clin Exp Immunol 1981, 46: 54--60.
- Battle WM, McLean GK, Brooks JJ, Herlinger H, Trotman BW. **Spontaneous perforation of the small intestine due to scleroderma.** Dig Dis Sci 1979, 24: 80-84.
- Battle WM, Snape WJ, Alavi A, Cohen S, Braunstein S. **Colonic dysfunction in diabetes mellitus.** Gastroenterology 1980, 79: 1217--1221.
- Bazinet P, Marin GA. **Malabsorption in systemic lupus erythematosus.** Am J Dig Dis 1971, 16: 460-466.
- Beisswenger PJ, Spiro RC. **Human glomerular basement membrane: chemical alteration in diabetes mellitus.** Science 1970, 168: 596--598.
- Bellows CG, Melcher AH, Bhargova U, Aubin JE. **Fibroblasts contracting three-dimensional collagen gels exhibit ultrastructure consistent with either contraction or protein secretion.** J Ultrastruct Res 1982, 78: 178-192.
- Benner R, Hijmans W, Haaijman JJ. **The bone marrow: The major source of serum immunoglobulins, but still a neglected site of antibody formation.** Clin Exp Immunol 1981, 46: 1-8.
- Bennet JC. **The infections etiology of rheumatoid arthritis: new considerations.** Arthritis Rheum 1978, 21: 531-538.
- Berchtold P, Dahlqvist A, Gustafson A, Asp NG. **Effect of a biguanide (metformin) on vitamin B12 and folic acid absorption and intestinal enzyme activities.** Scand J Gastroenterol 1971, 6: 751-754.
- Berge KG, Wollaeger EF, Scholz DA, Rooke ED, Sprague RG. **Steatorrhea complicating diabetes mellitus with neuropathy. Report of cases without apparent external pancreatic insufficiency.** Diabetes 1956, 5: 25-31.
- Bergstrom K, Havermark G. **Enzymes in intestinal mucosa from patients with rheumatoid diseases.** Scand J Rheum 1976, 5: 29-32.
- Bernier JJ, Rambaud JC, Modigliani R, Matuchansky C. **Physiopathologie des diarrhées hydro-électrolytiques.** Gastroenterol Clin Biol 1979, 3: 397-404.
- Bienenstock H, Minick CR, Rogof B. **Mesenteric arteritis and intestinal infarction in rheumatoid disease.** Arch Intern Med 1967, 119: 359-364.
- Bienenstock J. **Cellular and secretory aspects of the gastrointestinal tract.** Clin Immunol Allergy 1982, 2: 5-14.
- Bierman EL, Dole VP, Roberts TN. **An abnormality of nonesterified fatty acid metabolism in diabetes mellitus.** Diabetes 1957, 6: 475--479.
- Binder HJ, O'Brien WM, Spiro HM, Hollingsworth WJ. **Gluten and the small intestine in rheumatoid arthritis.** JAMA 1966, 195: 169--170.
- Bingham JR, Ingelfinger FJ, Smithwick RH. **The effects of sympathectomy on the motility of the human gastrointestinal and biliary tracts.** Gastroenterology 1950, 15: 6-12.
- Birkbeck JA. **Coeliac disease in a diabetic child.** Lancet 1969, 2: 496.
- Bitran J, McShane D, Ellman MH. **Ascites as the major manifestation of systemic lupus erythematosus.** Arthritis Rheum 1976, 19: 782-785.
- Bloom SR, Polak JM. **Plasma hormone concentration in gastrointestinal disease.** Clin Gastroenterol 1980, 9: 785-798.
- Bloom SR, Polak JM. **The hormonal pattern of intestinal adaptation. A major role for enteroglucagon.** Scand J Gastroenterol (Suppl. 74) 1982, 17: 93-103.
- Bluestone R, MacMahon M, Dawson JM. **Systemic sclerosis and small bowel involvement.** Gut 1969, 10: 185-193.
- Blum A, Sohar E. **The diagnosis of amyloidosis. Ancillary procedures.** Lancet 1962, 1: 721-723.
- Bohane TD, Cutz E, Hamilton JR, Gall DG. **Acrodermatitis enteropathica, zinc and the Paneth cell. A case report with family studies.** Gastroenterology 1977, 73: 587-592.
- Bojsen-Moller F, Gronbaek P, Rostgåard J. **Light microscopy study of gastrointestinal and skin capillaries in diabetes mellitus.** Diabetes 1963, 12: 429-432.
- Booth CC. **Enteropoiesis: structural and functional relationships of the enterocyte.** Postgrad Med J 1968, 44: 12-16.
- Booth CC, Stewart JS, Holmes R, Brackenbury. **Dissecting microscope appearance of intestinal mucosa.** In: Wolstenholm GEW, Cameron MP, eds. **Ciba Foundation Study Group.** London: Churchill Livingstone, 1962: 2-23.

- ☐ Bossak ET, Wang CI, Adlersberg D. **Clinical aspects of the malabsorption syndrome (idiopathic sprue): observation in ninety-four patients.** J Mount Sinai Hosp 1957, 24: 286--303.
- ☐ Bousser MG. **Neuropathies diabetiques. Conceptions physiopathologiques actuelles.** Ann Gastroenterol Hepatol 1980, 16: 121-123.
- ☐ Brandt LJ, Davidoff A, Bernstein LH, Biempica L, Rindfleisch B, Goldstein ML. **Small-intestinal involvement in Waldenstrom's macroglobulinemia. Case report and review of the literature.** Dig Dis Sci 1981, 26: 174-180.
- ☐ Brentjens JR, Andres GA. **The pathogenesis of extrarenal lesions in systemic lupus erythematosus.** Arthritis Rheum 1982, 25: 880--886.
- ☐ Brentjens J, Ossi E, Albini B, et al. **Disseminated immune deposits in lupus erythematosus.** Arthritis Rheum 1977, 20: 962-968.
- ☐ Bridwell T, Whitehouse F. **Peroral jejunal biopsy in a patient with diabetic diarrhoea. A case report.** Diabetes 1961, 10: 58-69.
- ☐ Brody I. **The keratinization of epidermal cells of normal guinea pig skin as revealed by electron microscopy.** J Ultrastruct Res 1959, 2: 482-511.
- ☐ Brow JR, Parker F, Weinstein WM, Rubin CE. **The small intestinal mucosa in dermatitis herpetiforms. I. Severity and distribution of the small intestinal lesion and associated malabsorption.** Gastroenterology 1971, 60: 355--361.
- ☐ Brown CH, Shirey EK, Haserick JR. **Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus.** Gastroenterology 1956, 31: 649--666.
- ☐ Brown WR. **Relationships between immunoglobulins and the intestinal epithelium.** Gastroenterology 1978, 75: 129-138.
- ☐ Brown WR, Isobe K, Nakane P, Pacini B. **Studies on translocation of immunoglobulins across intestinal epithelium. IV. Evidence for binding of IgA and IgM to secretory component in intestinal epithelium.** Gastroenterology 1977, 73: 1333-1339.
- ☐ Bruce J, Sircus W. **Disseminated lupus erythematosus of the alimentary tract.** Lancet 1959, 1: 795-798.
- ☐ Brunser O. **Effects of malnutrition on intestinal structure and function in children.** Clin Gastroenterol 1977, 6: 341-353.
- ☐ Brunser O, Castillo C, Araya M. **Fine structure of the small intestinal mucosa in infantile marasmic malnutrition.** Gastroenterology 1976, 70: 495-507.
- ☐ Buchan DJ. **Jejunal biopsy in diabetic steatorrhoea, a case report.** Gastroenterology 1962, 42: 193-194.
- ☐ Bujanover Y, Liehman WM, Goodman JR, Thaler MM. **Primary intestinal lymphangiectasia. Case report with radiological and ultrastructural study.** Digestion 1981, 21: 107--114.
- ☐ Campbell PM, LeRoy EC. **Pathogenesis of systemic sclerosis: A vascular hypotesis.** Semin Arthritis Rheum 1975, 4: 351-368.
- ☐ Canoso JJ, Cohen AS. **A review of the use, evaluations, and criticisms of the preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.** Arthritis Rheum 1979, 22: 917-921.
- ☐ Carter C, Sheldon W, Walker C. **Inheritance of coeliac disease.** Ann Human Genet 1959, 23: 266-278.
- ☐ Carter ME, Ardeman S, Winocour V, Perry J, Chanarin I. **Rheumatoid arthritis and pernicious anaemia.** Ann Rheum Dis 1968, 27: 454-456.
- ☐ **Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 47, 1976).** N Engl J Med 1976, 295: 1187-1193.
- ☐ **Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 25-1978).** N Engl J Med 1978, 298: 1463-1470.
- ☐ Caspary WF. **Effect of insulin and experimental diabetes mellitus on the digestive-absorptive function of the small intestine.** Digestion 1973, 9: 248-263.
- ☐ Caspary WF, Winckler K, Creutzfeldt W. **Intestinal brush border enzyme activity in juvenile and maturity onset diabetes mellitus.** Diabetologia 1974, 10: 353-355.
- ☐ Caspary WF, Zavada I, Reimold W, Denticke V, Emrich D, Willms B. **Alteration of the bile acid metabolism and vitamin-B12-absorption in diabetics on biguanides.** Diabetologia 1977, 13: 187-193.
- ☐ Cerami A, Stevens VJ, Monnier VM. **Role of nonenzymatic glycosylation in the development of the sequelae of diabetes mellitus.** Metabolism (Suppl 1) 1979, 28: 431-437.
- ☐ Cebra JJ, Kamat R, Gearhart P, Robertson SM, Tseng J. **The secretory IgA system of the gut.** In: **Immunology of the gut.** Ciba Found Symp 1977, 46: 5-28.
- ☐ Chang EB, Bergenstal RM, Field M. **Diabetic diarrhea: loss of adrenergic regulation of intestinal fluid and electrolyte transport.** Gastroenterology 1983, 84: 1121.
- ☐ Cheng H. **Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. IV. Paneth cells.** Am J Anat 1974, 141: 521-536.
- ☐ Cheng H, Leblond CF. **Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. I. Columnar cell.** Am J Anat 1974 (a), 141: 461-480.

- Cheng H, Leblond CF. **Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. V. Unitarian theory of the origin of the four epithelial cell types.** Am J Anat 1974 (b), 141: 537-562.
- Christian CL. **Systemic lupus erythematosus. Clinical manifestation and prognosis.** Arthritis Rheum 1982, 25: 887-888.
- Christian CL, Sergent JS. **Vasculitis syndromes: clinical and experimental models.** Am J Med 1976, 61: 385-392.
- Clamp JR. **Gastrointestinal mucus.** In: Wright R, ed. **Recent Advances in Gastrointestinal Pathology.** London: WB Saunders, 1980: 47-58.
- Cliff IS, Herher R, Demis DJ. **Control of malabsorption in scleroderma.** J Invest Dermatol 1966, 47: 475-483.
- Clinical Conference. **The gastrointestinal manifestations of scleroderma: pathogenesis and management.** Gastroenterology 1980, 79: 155-166.
- Cobden I, Rothwell J, Axon ATR, Dixon MF, Lintott DJ, Rowell NR. **Small intestinal structure and passive permeability in systemic sclerosis.** Gut 1980, 21: 293-298.
- Cockel R, Kendall MJ, Becker JF, Hawkins CF. **Serum biochemical values in rheumatoid disease.** Ann Rheum Dis 1971, 30: 166-170.
- Cohen AS, Loery WH. **Peroral mucosal biopsy in the diagnosis of gastrointestinal amyloidosis.** Am J Gastroenterol 1963, 39: 165-172.
- Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC, et al. **Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.** Bull Rheum Dis 1971, 21: 643-648.
- Cohen MI, Widerlite LW, Schechter GP, et al. **Gastrointestinal involvement in the Sézary syndrome.** Gastroenterology 1977, 73: 145-149.
- Cohen S. **Clinical aspects of autonomic nerve dysfunction of the gut.** Scand J Gastroenterol 1981, 17: 125-131.
- Cohen S, Fisher R, Lipshutz W, Fuizner R, Myers A, Schumacher R. **The pathogenesis of oesophageal dysfunction in scleroderma and Raynaud's disease.** J Clin Invest 1972, 51: 2663-2668.
- Collins JR, Ellis DS. **Agammaglobulinemia, malabsorption and rheumatoid like arthritis.** Am J Med 1965, 39: 476-482.
- Commentary. **Rheumatoid arthritis and the gut.** Br Med J 1979, 1: 1104.
- Condon JR, Suleman MI, Fan YS, McKeown MD. **Cholestyramine and diabetic and post vagotomy diarrhoea.** Br Med J 1974, 1: 519.
- Corsini G, Gandolfi E, Bonechi I, Cerri B. **Fat absorption in diabetes mellitus.** Diabetes 1967, 16: 455-461.
- Couris GD, Block MA, Rupe CE. **Gastrointestinal complications of collagen diseases.** Arch Surg 1964, 89: 695-700.
- Crabbé PA, Heremans JF. **Selective IgA deficiency with steatorrhea.** Am J Med 1967, 42: 319-326.
- Creamer B. **Malignancy and the small intestinal mucosa.** Br Med J 1964, 2: 1435-1436.
- Creamer B. **The dynamics of the small intestinal mucosa.** In: Banedoch J, Brook BN, eds. **Recent Advances in Gastroenterology.** Boston: Little Brown & Co, 1965: 148-161.
- Creamer B. **The turnover of the epithelium of the small intestine.** Br Med Bull 1967, 23: 226-230.
- Creamer B. **Loss from the small intestine.** J Royal College Physicians 1971, 5: 323-332.
- Creamer B. **The Small Intestine.** London: William Heinemann Medical Books LTD, 1974.
- Crown S. **Visceral scleroderma without skin involvement.** Br Med J 1961, 2: 1541-1543.
- Crosby WH, Kugler HW. **Intraluminal biopsy of the small intestine.** Am J Dig Dis 1957, 2: 236-241.
- D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. **Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma): a study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls.** Am J Med 1969, 46: 428-440.
- Dacie JV, Lewis SM. **Pratical Haematology.** London: Churchill Livingstone, 1975.
- De Beer FC, Mallya RK, Fagan EA, Lanham JG, Hughes GRV, Pepys MB. **Serum amyloid — A protein concentration in inflammatory diseases and its relationship to the incidence of reactive systemic amyloidosis.** Lancet 1982, 2: 231-234.
- Diani AR, Weaver EA, Gerritsen GC. **Capillary basement membrane thickening associated with the small intestine of the ketonuric diabetic chinese hamster.** Lab Invest 1981, 44: 388-391.
- DiMarino AJ, Carlson G, Myers A, Schumacher HR, Cohen S. **Duodenal myoelectric activity in scleroderma. Abnormal responses to mechanical and hormonal stimuli.** N Engl J Med 1973, 289: 1220-1223.
- Dobbins JW, Binder HJ. **Pathophysiology of diarrhoea: alterations in fluid and electrolyte transport.** Clin Gastroenterol 1981, 10: 605-625.
- Dobbins WO. **An ultrastuctural study of the intestinal mucosa in congenital β-lipoprotein deficiency with particular emphasis upon the intestinal absorptive cell.** Gastroenterology 1966, 50: 195-210.

- ☐ Dobbins WO. **Human intestinal epithelium as a biological membrane.** In: Trump BF, Arstila AV, eds. **Pathology of cell membranes.** New York: Academic Press INC, 1975: 429-467.
- ☐ Doe WF. **An overview of intestinal immunity and malabsorption.** Am J Med 1979, 67: 1077-1084.
- ☐ Donaldson RM. **Malabsorption in the blind loop syndrome.** Gastroenterology 1965, 48: 388-391.
- ☐ Drake AM, LeFeber EJ, Patterson M. **Collagen disease primarily affecting the gastrointestinal tract.** Am J Dig Dis 1964, 9: 872-879.
- ☐ Drasar BS, Hill MJ, Shiner M. **The desconjugation of the salts by human intestinal bacteria.** Lancet 1966, 1: 237-238.
- ☐ Drasar BS, Shiner M, McLeod GM. **Studies of the intestinal flora. II. The bacterial flora of the gastrointestinal tract in healthy and achlorhydric persons.** Gastroenterology 1969, 56: 71-79.
- ☐ Dreiling DA, Soto JM. **The pancreatic involvement in disseminated «collagen» disorders. Studies of pancreatic secretion in patients with scleroderma and Sjögren's «Disease».** Am J Gastroenterol 1976, 66: 546-553.
- ☐ Drewes VM. **Mechanical and electrical activity in the duodenum of diabetics with and without diarrhea.** Am J Dig Dis 1971, 16: 628-634.
- ☐ Drewes VM, Olsen S. **Histological changes in the small bowel in diabetes mellitus: a study of peroral biopsy specimens.** Acta Pathol Microbiol Scand 1965, 63: 478-480.
- ☐ Dubois EL, Tuffanelli DL. **Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 520 cases.** JAMA 1964, 190: 104-111.
- ☐ Dubois EL, Wierzchowiecki M, Cox MB, Weiner JM. **Duration and death in systemic lupus erythematosus. An analysis of 249 cases.** JAMA 1974, 227: 1399-1402.
- ☐ Ducombe VM, Reeve J. **Calcium homeostasis in digestive disorders.** Clin Gastroenterol 1981, 10: 653-670.
- ☐ Duret R, Mainguet P, Thys O. **Les diarrhées et stéatorrhées dans le diabéte.** Acta Gastro Ent Belg 1967, 30: 313-328.
- ☐ Duret RL, Bastenie PA. **Intestinal disorders in hypothyroidism. Clinical and manometric study.** Am J Dig Dis 1971, 16: 723-727.
- ☐ Dyer NH, Kendal MJ, Hawkins CF. **Malabsorption in rheumatoid disease.** Ann Rheum Dis 1971, 30: 626-630.
- ☐ Eastwood GL. **Gastrointestinal epithelial renewal.** Gastroenterology 1977 (a), 72: 962-975.
- ☐ Eastwood GL. **Small bowel morphology and epithelial proliferation in intravenously alimented rabbits.** Surgery 1977 (b), 82: 613-620.
- ☐ Ehrlich HP, Bornstein P. **Effects of antimicrotubular agents on the secretion of collagen.** J Cell Biol 1974, 62: 390-405.
- ☐ Ellenberg M. **Diabetic enteropathy.** Am J Gastroenterol 1963, 40: 269-276.
- ☐ Ellenberg M, Bookman J. **Diabetic diarrhoea with malabsorption syndrome.** Diabetes 1960, 9: 14-19.
- ☐ Ellenbogen L, Williams WL, Robiner SF. **Improved urinary excretions test for assay for intrinsic factor.** Proc Soc Exp Biol Med 1955, 89: 357-362.
- ☐ Estes D, Christian CL. **The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis.** Medicine 1971, 50: 85-95.
- ☐ Editorial. **Antigen absorption by the gut.** Lancet 1978, 2: 715-717.
- ☐ Eversmann JJ, Farmer RG, Brown CH. **Gastrointestinal manifestations of hyperparathyroidism.** Arch Intern Med 1967, 119: 605-609.
- ☐ Falchuk ZM. **Update on gluten-sensitive enteropathy.** Am J Med 1979, 67: 1085-1096.
- ☐ Farid NR, Anderson J. **Immunoglobulins and complement in diabetes mellitus.** Lancet 1973, 2: 92.
- ☐ Fauci AS, Haynes BF, Katz P. **The spectrum of vasculitis.** Ann Intern Med 1978, 84: 660-676.
- ☐ Faulk DL, Anuras S, Christensen J. **Chronic intestinal pseudo-obstruction.** Gastroenterology 1978, 74: 922-931.
- ☐ Feldman M, Corbett DB, Ramsey EJ, Walsh JH, Richardson CT. **Abnormal gastric function in longstanding, insulin-dependent diabetic patients.** Gastroenterology 1979, 77: 12-17.
- ☐ Ferguson A. **Intraepithelial lymphocytes of the small intestine. 1. Morphology and experimental immunology of intraepithelial lymphocytes.** Gut 1977, 18: 921-937.
- ☐ Ferguson A, Murray D. **Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human jejunum.** Gut 1971, 12: 988-994.
- ☐ Fillit HM, Jaffe EA, Zabriskie JB. **In vitro correlates of endothelial injury and repair.** Lab Invest 1982, 46: 1-9.
- ☐ Fillit HM, Read SE, Sherman RL, Zabriskie JB, Rijn I. **Cellular reactivity to altered glomerular basement membrane in glomerulonephritis.** N Engl J Med 1978, 298: 861-868.
- ☐ Finlay JM, Hogarth J, Wightman KJR. **A clinical evaluation of the D-xylose tolerance test.** Ann Intern Med 1964, 61: 411-422.

- Fisher SE, Smith WI Jr, Rabin BS, Tomasi TB Jr, Lester R, Van Thiel DH. **Secretory component and serum immunoglobulin A. Deficiencies with intestinal autoantibody formation and autoimmune disease: A family study.** J Pediatr Gastroenterol Nutr 1982, 1: 35-42.
- Fleischmajer R, Perlish JS, Reeves JRT. **Cellular infiltrates in scleroderma skin.** Arthritis Rheum 1977, 20: 975-984.
- Florey HW. **The secretion and function of intestinal mucus.** Gastroenterology 1962, 43: 326-329.
- Floyd JC Jr. **Pancreatic polypeptide.** Clin Gastroenterol 1980, 9: 657-678.
- Forgacs P, Wright P, Wyatt A. **Treatment of intestinal gas cysts by oxygen breathing.** Lancet 1973, 1: 579-582.
- Foroozan P, Trier JS. **Mucosa of the small intestine in pernicious anemia.** N Engl J Med 1967, 277: 553-559.
- Fox JE, Morris GP, Beck IT, McElligott TF. **The ultrastructure of blebs induced in the hamster jejunum by ethanol.** Can J Physiol Pharmacol 1979, 57: 305-313.
- François R, Mouriquand C. **Diarrhée incoercible et fatale chez un jeune diabétique. Étude des plexus myentériques.** Sem Hôpit Paris 1958, 34: 1526-1531.
- Freeman HJ, Kim YS, Sleisenger MH. **Protein digestion and absorption in man. Normal mechanisms and protein-energy malnutrition.** Am J Med 1979, 67: 1030-1036.
- Freiman D, Chon H, Bilamink L. **Pneumatosis intestinalis in systemic lupus erythematosus.** Radiology 1975, 116: 563-564.
- Frier BM, Saunders JHB, Wormsley KG, Bouchier IAD. **Exocrine pancreatic function in juvenile-onset diabetes mellitus.** Gut 1976, 17: 685-691.
- Fries JF. **The clinical aspects of systemic lupus erythematosus.** Med Clin North Am 1977, 61: 229-240.
- Fritz KE, Jarmolych J, Daoud AS. **Association of DNA synthesis and apparent dedifferentiation of aortic smooth muscle cells in vitro.** Exp Mol Pathol 1970, 12: 354-362.
- Fry L, Seah PP, Riches DJ, Hoffbrand AV. **Clearance of skin lesions in dermatitis herpetiforms after gluten withdrawal.** Lancet 1973, 1: 288-291.
- Fung WP, Tan KK, Yu SF, Kho KM. **Malabsorption and subtotal villous atrophy secondary to pulmonary and intestinal tuberculosis.** Gut 1970, 11: 212-216.
- Futaesaku Y, Mizuhira U. **Fine structure of the microtubules by means of the tannic acid fixation.** Proc. 8th Int. Congr. Electron microsc. II, p. 340. Australia Acad Sci Camberra, 1974.
- Gamble WS, Abbruzzese A, Gray SJ, Bayles TB. **Rheumatoid arthritis and the xylose tolerance test.** Am J Gastroenterol 1969, 52: 445--453.
- Gaugh A, Ockner RK. **Intestinal metabolism of lipids and lipoproteins.** Gastroenterology 1975, 68: 167-186.
- Gay ER, Buckingham RB, Prince RK, Gay S, Rodnan PG, Miller EJ. **Collagen types synthesized in dermal fibroblast cultures from patients with early progressive systemic sclerosis.** Arthritis Rheum 1980, 23: 190-196.
- Gee WF, Kiviat MD. **Ureteral response to partial obstruction. Smooth muscle hyperplasia and connective tissue proliferations.** Invest Urol 1975, 12: 309-316.
- Genuth S. **Classification and diagnosis of diabetes mellitus.** Med Clin North Am 1982, 66: 1191-1207.
- Gil JR. **Clinical study of visceral lesions and endocrine disturbances in 8 cases of diffuse scleroderma.** Ann Intern Med 1952, 34: 862--871.
- Glenner GG. **Amyloid deposits and amyloidosis.** N Engl J Med 1980, 302: 1283-1292.
- Goetz RH. **Pathology of progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma): with special reference to changes in viscera.** Clin Proc 1945, 4: 337-392.
- Goldgraber MB, Kirsner JB. **Scleroderma of the gastrointestinal tract: a review.** A.M.A. Arch Pathol 1957, 64: 255-265.
- Goldstein F, Karacadag S, Wirts CW, Kowlessar OD. **Intraluminal small-intestinal utilization of D-xylose by bacteria. A limitation of the D-xylose absorption test.** Gastroenterology 1970 (a), 59: 380-386.
- Goldstein F, Wirtz CW, Kowlessar OD. **Diabetic diarrhoea and steatorrhoea. Microbiologic and clinical observations.** Ann Intern Med 1970 (b), 72: 215-218.
- Goldstein JL, Anderson RGW, Brown MS. **Coated pits, coated vesicles, and receptor--mediated endocytosis.** Nature 1979, 279: 679-685.
- Gordon DA, Stein JL, Broder I. **Extra-articular features of rheumatoid arthritis. A systemic analysis of 127 cases.** Am J Med 1973, 54: 445-452.
- Gough KR, McCarthy C, Read HE, Mollin DL, Wates AH. **Folic-acid deficiency in rheumatoid arthritis.** Br Med J 1964, 1: 212-217.
- Gracey M. **The contaminated small bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis and treatment.** Am J Clin Nutr 1979, 32: 234.
- Gracey M. **Intestinal microflora and overgrowth in early life.** J Pediatr Gastroenterol Nutr 1982, 1: 13-22.

- ☐ Gracey M, Papadimitrious J, Bower G. **Ultrastructural changes in the small intestine of rats with self-filling blind loops.** Gastroenterology 1974, 67: 646-651.
- ☐ Green PA, Berge KG, Sprague RG. **Control of diabetic diarrhea with antibiotic therapy.** Diabetes 1968, 17: 385-387.
- ☐ Green PA, Higgins JA, Brown AL, Hoffman H, Sommerville RL. **Amyloidosis: appraisal of intubation biopsy of the small intestine in diagnosis.** Gastroenterology 1961, 41: 452--456.
- ☐ Green PA, Wollaeger EE, Sprague RG, Brown AL Jr. **Diabetes mellitus associated with non--tropical sprue. Report of four cases.** Diabetes 1962, 11: 388-392.
- ☐ Green PHR, Glickman RM. **Intestinal lipoprotein metabolism.** J Lipid Res 1981, 22: 1153--1173.
- ☐ Green PHR, Lepkowitch JH, Glickman RM, Riley JW, Quinet E, Blum CB. **Apolipoprotein localization and quantitation in the human intestine.** Gastroenterology 1982, 83: 1223--1230.
- ☐ Greenberger NJ, Dobbins WO, Ruppert RD, Jesseph JE. **Intestinal atony in progressive systemic sclerosis (scleroderma).** Am J Med 1968, 45: 301-308.
- ☐ Greenstein A, Janowitz HD, Sachar DB. **The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients.** Medicine 1976, 55: 401-412.
- ☐ Grishman E, Churg J. **Connective tissue in systemic lupus erythematosus. Demonstration of disseminated vascular and extravascular «wire-loop» deposits.** Arch Pathol 1971, 91: 156-166.
- ☐ Hagen GA, Bolman RM III, Frank JP. **Atypical adrenal insufficiency with failure of the pituitary feedback receptor. A case with associated diabetes mellitus and selective IgA deficiency with steatorrhea.** Am J Med 1975, 59: 882-888.
- ☐ Hale CH, Schatzki R. **Roentgenological appearance of gastrointestinal tract in scleroderma.** Am J Roentgenol 1944, 51: 407-420.
- ☐ Halla JT, Volanakis JE, Schrohenloher RE. **Immune complexes in rheumatoid arthritis sera and synovial fluids. A comparison of three methods.** Arthritis Rheum 1979, 22: 440--448.
- ☐ Hambidge KM, Walravens PA. **Disorders of mineral metabolism.** Clin Gastroenterol 1982, 11: 87-117.
- ☐ Handwerger BS, Fernandes G, Brown DM. **Immune and autoimmune aspects of diabetes mellitus.** Human Pathol 1980, 11: 338-352.
- ☐ Hart FD. **Rheumatoid arthritis. Extra-articular manifestations.** Br Med J 1969, 3: 131-136.
- ☐ Hart FD. **Rheumatoid arthritis. Extra-articular manifestations.** Br Med J 1970, 2: 747-752.
- ☐ Harvey AM, Shulman LE, Tumulty PA, Conley CL, Schoenrich EH. **Systemic lupus erythematosus: review of the literature and clinical analyses of 138 cases.** Medicine (Baltimore) 1954, 33: 291-437.
- ☐ Heatley RV, Bienenstock J. **Luminal lymphoid cells in the rabbit intestine.** Gastroenterology 1982, 82: 268-275.
- ☐ Heilmann KL. **Reversible morphological changes of rectal mucosa in vitamin B12 deficiency.** Pathol Res Pract 1978, 163: 261-266.
- ☐ Heinz ER, Steinberg AJ, Sackner MA. **Roentgenographic and pathologic aspects of intestinal scleroderma.** Ann Intern Med 1963, 59: 822-826.
- ☐ Helmer OM, Fouts PJ. **Gastro-intestinal studies. VII. The excretion of xylose in pernicious anemia.** J Clin Invest 1937, 16: 343--349.
- ☐ Hensley GT, Soergel KH. **Neuropathologic findings in diabetic diarrhea.** Arch Pathol 1968, 85: 587-597.
- ☐ Henson D. **Cytomegalovirus inclusion bodies in the gastrointestinal tract.** Arch Pathol 1972, 93: 477-482.
- ☐ Hermann G. **Intussusception secondary to mesenteric arteritis. Complication of systemic lupus erythematosus in a 5-year-old child.** JAMA 1967, 200: 74-75.
- ☐ Hermos JA, Adams WH, Liu YK, Sullivan LW, Trier JS. **Mucosa of the small intestine in folate deficient alcoholics.** Ann Intern Med 1972, 76: 957-965.
- ☐ Herskovic T. **Protein malnutrition and the small intestine.** Am J Clin Nutr 1969, 22: 300-304.
- ☐ Heubi JE, Partin JC, Schubert WK. **Hypocalcemia and steatorrhea-clues to etiology.** Dig Dis Sci 1983, 28: 124-128.
- ☐ Hindle W, Creamer B. **Significance of flat small-intestinal biopsy.** Br Med J 1965, 2: 455-458.
- ☐ Hoare AM, Hawkins CF. **Connective tissue disorders affecting the gastrointestinal tract.** In: Bouchier IAD, ed. **Recent Advances in Gastroenterology (3).** Edinburg: Churchill Livingstone, 1976: 96-123.
- ☐ Hollingsworth JM, Saykaly RJ. **Systemic complications of rheumatoid arthritis.** Med Clin North Am 1977, 61: 217-228.
- ☐ Houli J, Rezek J. **Digestive and articular manifestations of collagen diseases. A study of 55 patients.** Ann Rheum Dis 1965, 24: 52-56.
- ☐ Hobs JR, Morgan AD. **Flourescence microscopy with thioflavine-T in the diagnosis of amyloid.** J Pathol Bact 1963, 86: 437-442.

- Holt S, Blackwell JN. **Dermatis herpetiforms and diabetes mellitus.** Postgrad Med J 1980, 56: 15-17.
- Hooymans JMM, Ballegooie EV, Shweitzer NMJ, Doorenbos H, Reitsma WD, Sluiter WJ. **Worsening of diabetic retinopathy with strict control of blood sugar.** Lancet 1982, 2: 438.
- Horowitz AL, Meyers MA. **The «hide-bound» small bowel of scleroderma: charateristic mucosal fold pattern.** Am J Roentgenol 1973, 119: 332-334.
- Horswell RR, Hargrove MD, Peete WP, Ruffin JM. **Scleroderma presenting as the malabsorption syndrome: Case report.** Gastroenterology 1961, 40: 580-582.
- Hoskins LC, Norris HT, Gottlieb LS, Zamcheck N. **Functional and morphologic alterations of the gastrointestinal tract in progressive systemic sclerosis (scleroderma).** Am J Med 1962, 33: 459-470.
- Hughes GRV. **Connective tissue diseases.** 2nd ed. London: Blackwell Scientific Publications, 1979.
- Hughes P, Gelsthorpe K, Doughty RW, Rowell NR, Rosenthal FD, Sueddon IB. **The association of HLA-B_8 with visceral disease in systemic sclerosis.** Clin Exp Immunol 1978, 31: 351-356.
- Hurd ER. **Extra-articular manifestations of the rheumatoid arthritis.** Semin Arthritis Rheum 1979, 8: 151-176.
- Husby G. **Amyloidosis in rheumatoid arthritis.** Ann Clin Res 1975, 7: 154-167.
- Huston DP. **Amyloidosis in systemic lupus erythematosus.** Am J Med 1981, 70: 320--323.
- Isaacs PET, Kim YS. **The contaminated small bowel syndrome.** Am J Med 1979, 67: 1049--1057.
- Isaacs P, Whittaker SM, Turnberg LA. **Diarrhea associated with medullary carcinoma of the thyroid.** Gastroenterology 1974, 67: 521--526.
- Isomäki AM. **A new cell type (tuft cell) in the gastrointestinal mucosa of the rat. A transmission and scanning electron microscopic study.** Acta Pathol Microbiol Scand 1973, 240: 1-35.
- Ito S. **The enteric surface coat on cat intestinal microvilli.** J Cell Biol 1965, 27: 475-491.
- Ivey RJ, Baskin WN, Krause WJ, Terry B. **Effect of aspirin and acid on human jejunal mucosa. An ultrastructural study.** Gastroenterology 1979, 76: 50-56.
- Jakoi ER. **Transport and uptake of glycoprotein in the small intestine.** J Pediatr Gastroenterol Nutr 1982, 1: 291-293.
- Janossy G, Tidman N, Selby WS, et al. **Human T lymphocytes of inducer and supressor type occupy differente microenvironments.** Nature 1980, 228: 81-84.
- Jarmolych J, Daoud AS, Landau J, Fritz KE, McElvene E. **Aortic media explants. Cell proliferation and prodution of mucopolysaccharides, collagen and elastic tissue.** Exp Mol Pathol 1968, 9: 171-188.
- Jones AL, Ockner RK. **An electron microscopic study of endogenous very low density lipoprotein production in the intestine of rat and man.** J Lipid Res 1971, 12: 580-589.
- Jones FA. **The skin: a mirror of the gut.** Geriatrics 1973, 28: 75-81.
- Joske RA, Curnow RA. **The D-xylose absorption test.** Aust Ann Med 1962, 11: 4-14.
- Kabat E, Mayer M. **Experimental Immunochemistry.** Illinois: Charles C Thomas, 1964.
- Kahaleh MB, Sherer GK, LeRoy EC. **Endothelial cell injury in scleroderma.** J Exp Med 1979, 149: 1326-1335.
- Kahn IJ, Jeffries GH, Sleisenger MH. **Malabsorption in intestinal scleroderma: conection by antibiotics.** N Engl J Med 1966, 274: 1339-1344.
- Kalderon AE, Bogaars HA, Jolly G, Diamond I. **Electron-dense deposits in the follicular basal lamina of obese strain chickens with spontaneous hereditary autoimmune thyroiditis. An electron microscopic study.** Lab Invest 1977, 37: 487-496.
- Kaplan J. **Polypeptide-binding membrane receptors: Analysis and classification.** Science 1981, 212: 14-20.
- Katz LA, Spiro HM. **Gastrointestinal manifestations of diabetes.** N Engl J Med 1966, 24: 1350-1359.
- Kayden HJ. **Abetalipoproteinemia.** Ann Rev Med 1972, 23: 285-296.
- Kellenberger E, Ryter A, Séchaud J. **Electron microscope study of DNA-containing plasms. II Vegetative and mature phage DNA as compared with normal bacterial nucleoids in different physiological states.** J Biophys Biochem Cytol 1958, 4: 671-676.
- Kendall MJ. **Effects of anti-inflammatory drugs on serum chemistry.** J Intern Med Res (Suppl 2) 1977, 5: 86-94.
- Kendall MJ, Nutter S, Hawkins CF. **Xylose test: Effect of aspirin and indomethacin.** Br Med J 1971, 1: 533-536.
- Kilo C, Volger N, Williamson JR. **Muscle capillary basement membrane changes related to aging and to diabetes mellitus.** Diabetes 1972, 21: 881-905.
- Kimmelstiel P, Osawa G, Beres J. **Glomerular basement membrane in diabetes.** Am J Clin Pathol 1966, 45: 21.

- King CE, Toskes PP. **Small intestine bacterial overgrowth.** Gastroenterology 1979, 1035--1055.
- Kingham JGC, Whorwell PJ, Loehry CA. **Small intestinal permeability I. Effects of ischaemia and exposure to acetylsalicylate.** Gut 1976, 17: 354-361.
- Kischer CW, Thies AC, Chvapil M. **Perivascular myofibroblasts and microvascular occlusion in hypertrophic scars and keloids.** Human Pathol 1982, 13: 819-824.
- Klemperer P, Pollack AD, Baehr G. **Pathology of disseminated lupus erythematosus.** Arch Pathol 1941, 32: 569-631.
- Klipstein FA, Smarth G. **Intestinal structure and function in neoplastic disease.** Am J Dig Dis 1969, 14: 887-899.
- Koenig R, Cerami A. **Synthesis of hemoglobulin A_{I_c} in normal and diabetic mice: potential model of basement membrane thickening.** Proc Natl Acad Sci (USA) 1975, 72: 3687--3691.
- Koffler D. **Immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus.** Ann Rev Med 1974, 25: 149-164.
- Koffler D, Biesecker G, Katz SM. **Immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus.** Arch Rheum 1982, 25: 858-861.
- Kurlander DJ, Kirsner JB. **The association of chronic «non-specific» inflammatory bowel disease with lupus erythematosus.** Ann Intern Med 1964, 60: 799-813.
- Lake B, Andrews G. **Rheumatoid arthritis with secondary amyloidosis and malabsorption syndrome. Effect of D-Penicillamine.** Am J Med 1968, 44: 105-115.
- Lapenas D, Rodnan G, Cavallo T. **Immunopathology of the renal vascular lesion of progressive systemic sclerosis (scleroderma).** Am J Pathol 1978, 91: 243-258.
- Leblond CP, Messier B. **Renewal of chief cells and goblet cells in the small intestine as shown by radioautography after injection of thymidine-H^3 into mice.** Anat Rec 1958, 132: 247-259.
- Lee FD, Toner PG. **Biopsy pathology of the small intestine.** London: Chapman and Hall Ltd, 1980.
- Leneman F, Fierst S, Gabriel JB, Ingegno AP. **Progressive systemic sclerosis of the intestine presenting as malabsorption syndrome.** Gastroenterology 1962, 42: 175-180.
- LeRoy EC. **Increased collagen synthesis by scleroderma skin fibroblasts in vitro. A possible defect in the regulation or activation of the scleroderma fibroblast.** J Clin Invest 1974, 54: 880-889.
- LeRoy EC. **Scleroderma (systemic sclerosis).** In: Kelly WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB. eds. **Textbook of Rheumatology.** Philadelphia: WB Saunders, 1981: 1211-1230.
- Levin RJ. **Assessing small intestinal function in health and disease in vivo and in vitro.** Scand J Gastroenterol (Suppl 74) 1982, 14: 31-51.
- Levinson RA, Englert E Jr. **Intestinal absorption of sugars, water and sodium in alloxan--diabetic rats.** Diabetes 1970, 19: 683-687.
- Lindenbaum J, Pezziment JF, Shea N. **Small intestinal function in vitamin B12 deficiency.** Ann Intern Med 1974, 80: 326-331.
- Lindsay MK, Tavadia HB, Whyte AS, Lee P, Webb J. **Acute abdomen on rheumatoid arthritis.** Br Med J 1973, 2: 592-593.
- Lipsky PE, Hardin JA, Schour L, Plotz PH. **Spontaneous peritonitis and systemic lupus erythematosus: importance of accurate diagnosis of gram-positive bacterial infections.** JAMA 1975, 232: 929-931.
- Longstreth GF, Newcomer AD. **Drug-induced malabsorption.** Mayo Clin Proc 1975, 5: 284--293.
- Lopes Vaz A, Cardoso L, Freitas S, Poças L, Almeida G, Ribeiro E. **Complemento sérico em doentes reumáticos.** Jornal do Médico 1973, 82: 85-88.
- Lorenz-Meyer H, Thiel F, Menge H, Gottesbüren H, Riecken EO. **Structure and functional studies on the transformation of the intestinal mucosa in rats with experimental diabetes.** Res Exp Med 1977, 170: 89-99.
- Ludwig H, Schernthaner G, Scherak O, Kularz G. **Antibodies to pancreatic duct cells in Sjögrens syndrome and rheumatoid arthritis.** Gut 1977, 18: 311-315.
- Luft JH. **Improvements in epoxy resin embedding methods.** J Biophys Biochem Cytol 1961, 9: 409-414.
- Low PA, Walsh JC, Huang CY, McLeod JG. **The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy. A clinical and pathological study.** Brain 1975, 98: 341-356.
- Luk GD. **Qualitative fecal fat by light microscopy: a sensitive and specific screening test for steatorrhea and pancreatic insuficiency.** Gastroenterology 1979, 76: 1189.
- Mackel AM, DeLustro F, Harper FE, LeRoy EC. **Antibodies to collagen in scleroderma.** Arthritis Rheum 1982, 25: 522-531.
- Madara JL. **Cup cells: Structure and distribution of a unique class of epithelial cells in guinea pig, rabbit and monkey small intestine.** Gastroenterology 1982, 83: 981-994.

- Madara JL, Trier JS, Neutra MR. **Structural changes in the plasma membrane accompanying differentiation of epithelial cells in human and monkey small intestine.** Gastroenterology 1980, 78: 963-975.
- Madri JA, Furthmayr H. **Collagen polymorphism in the lung. An immunochemical study of pulmonary fibrosis.** Human Pathol 1980, 11: 353-366.
- Maizel H, Ruffin JM, Dobbins III WO. **Whipple's disease: a review of 19 patients from one hospital and a review of the literature since 1950.** Medicine 1970, 49: 175-205.
- Malins JM, French JM. **Diabetic diarrhea.** Quart J Med 1957, 26: 467-480.
- Malins JM, Mayne N. **Diabetic diarrhea. A study of thirteen patients with jejunal biopsy.** Diabetes 1969, 18: 858-866.
- Malkinson FD, Rothman S. **Changes in the gastrointestinal tract in scleroderma and other diffuse connective tissue diseases.** Am J Gastroenterol 1956, 26: 414-432.
- Mancini G, Carbonara AO, Hereman JF. **Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion.** Immunochemistry 1965, 2: 235-254.
- Mannik M. **Pathophysiology of circulating immune complexes.** Arthritis Rheum 1982, 25: 783-787.
- Maricq HR, LeRoy EC. **Progressive systemic sclerosis: disorders of the microcirculation.** Clin Rheum Dis 1979, 5: 81-101.
- Marks J, Birkett DA, Shuster S. **«Capilary permeability» in patients with collagen vascular diseases.** Br Med J 1972, 1: 782-784.
- Marks J, Shuster S. **Intestinal malabsorption and the skin.** Gut 1971, 12: 938-947.
- Marsh MN. **The scanning electron microscope and its application to the investigations of intestinal structure.** In: Banedoch J, Brook BN, eds. **Recent Advances in Gastroenterology.** 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 1972: 81-135.
- Marsh, MN, Swift JA. **A study of small intestinal mucosa using the scanning electron microscope.** Gut 1969, 10: 940-949.
- Marsh MN, Trier JS. **Morphology and cell proliferation of subepithelial fibroblasts in adult mouse jejunum. 2 Radioautographic studies.** Gastroenterology 1974, 67: 636-645.
- Marshak RH, Lindner AE. **Radiology of the small intestine.** 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1976.
- Marshall J. **Collagen disease of the small bowel.** N Engl J Med 1956, 255: 978-983.
- Martin MM. **Diabetic neuropathy. A clinical study of 150 cases.** Brain 1953, 76: 594-624.
- Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA, et al. **Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma).** Arthritis Rheum 1980, 23: 581-590.
- Mathan M, Mathan VI, Baker SJ. **An electron microscopic study of jejunal mucosal morphology in control subjects and in patients with tropical sprue in Southern India.** Gastroenterology 1975, 68: 17-32.
- Matolo NM, Albo D Jr. **Gastrointestinal complications of collagen vascular diseases.** Am J Surg 1971, 122: 678-682.
- Max M, Menguy R. **Influence of adrenocorticotropin, cortisone, aspirin and phenylbutazone on the rate of exfoliation and the rate of renewal of gastric mucosal cells.** Gastroenterology 1970, 58: 329-336.
- Mayne R, Vail MS, Miller EJ. **Characterization of the collagen chains synthesized by cultured smooth muscle cells derived from rhesus monkey thoracic aorta.** Biochemistry 1978, 17: 446-452.
- Mazzei ES, Mazzei CM, Garcia Dadoni LRA. **Las localizaciones viscerales en la esclerodermia generalizada (enfermedad esclerodérmica).** Rev Clin Esp 1972, 127: 717-728.
- McBrien DJ, Lokhart-Mummery HE. **Steatorrhea in progressive systemic sclerosis (scleroderma).** Br Med J 1962, 2: 1653-1656.
- McDonel JL, Chang LW, Pounds JG, Duncan CL. **The effect of clostridium perfrigens enterotoxin on rat and rabbit ileum. An electron microscopic study.** Lab Invest 1978, 39: 210-218.
- McNally EF, Reinhard AE, Schwartz PE. **Small bowel motility in diabetics.** Am J Dig Dis 1969, 14: 163-169.
- Meihoff WE, Hirschfield JS, Kern F Jr. **Small intestinal scleroderma with malabsorption and pneumatosis cystoides intestinalis. Report of three cases.** JAMA 1968, 204: 854-858.
- Meinders AE, Henegouwen VB, Willekens FLA, Schwerzel AL, Ruben A, Huybregts A WM. **Biliary lipid and bile acid composition in insulin-dependent diabetes mellitus. Arguments for increased intestinal bacterial bile acid degradation.** Dig Dis Sci 1981, 26: 402-408.
- Melato M, Antonutto G, Falconieri G. **Amyloidosis and diabetes in humans.** Pathol Res Pract 1980, 170: 1-23.
- Menard D, Malo C. **Insulin-evoked precocious appearance of intestinal sucrase activity in suckling mice.** Devel Biol 1979, 69: 661-665.
- Messier B, Leblond CP. **Cell proliferation and migration as revealed by autoradiography after injection of thymidine-H^3 into male rats and mice.** Am J Anat 1960, 106: 247-262.

- ☐ Miller DL, Hanson W, Scheld HP, Osborne JW. **Proliferation rate and time of mucosal cells in small intestine of the diabetic rat.** Gastroenterology 1977, 73: 1326-1332.
- ☐ Miura S, Asakura H, Munakata Y, et al. **Lymphatic role in the pathogenesis of fat malabsorption in liver cirrhosis in rats.** Dig Dis Sci 1982, 27: 1030-1036.
- ☐ Mizoguchi Y, Tanimoto K, Yue CL, Horinchi Y. **Immune receptors (IgG-Fc and complement receptors) in normal human organs.** Lab Invest 1979, 40: 703-707.
- ☐ Mongan ES, Cass RM, Jacox RF, Vaughan JH. **A study of the relation of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis to each other and to necrotizing vasculitis.** Am J Med 1969, 47: 23-35.
- ☐ Moog F. **The lining of the small intestine.** Scientific American 1981, 245: 116-125.
- ☐ Moog F, Goellner JJ. **Chick embryo intestine in culture. Influence of insulin and other hormones on sucrase, maltase, and alkaline phosphatase.** J Pediatr Gastroenterol Nutr 1982, 1: 401-410.
- ☐ Morley KD, Hughes GRV. **Systemic lupus erythematosus: causative factors and treatment.** Drugs 1982, 23: 481-488.
- ☐ Morson BC, Dawson IMP. **Gastrointestinal Pathology.** 2nd ed. London: Blackwell Scientific Publications, 1979.
- ☐ Mortensen V, Gormsen H. **Lupus erythematosus disseminatus (Libman-Sacks'disease).** Acta Med Scand 1952, 142: 743-774.
- ☐ Mueller C, Morehead R, Alter A, Michener W. **Pneumatosis intestinalis in collagen disorders.** Am J Roentgenol 1972, 115: 300-305.
- ☐ Muller DPR. **Disorders of lipid absorption.** Clin Gastroenterol 1982, 11: 119-140.
- ☐ Muri JW. **Nocturnal diarrhea in diabetes mellitus.** Acta Med Scand 1953, 146: 143-145.
- ☐ Musher DR. **Systemic lupus erythematosus. A cause of «medical peritonitis».** Am J Surg 1972, 124: 368-372.
- ☐ Mustard JF, Packham MA. **Platelets and diabetes mellitus.** N Engl J Med 1977, 297: 1345-1347.
- ☐ Myers AR. **Progressive systemic sclerosis: gastrointestinal involvement.** Clin Rheum Dis 1979, 5: 115-129.
- ☐ Nagaya H, Buckley CE, Sieker HO. **Positive antinuclear factor in patients with unexplained pulmonary fibrosis.** Ann Intern Med 1969, 71: 1135-1145.
- ☐ Nakajima S, Gillespie DN, Gleich GJ. **Differences between IgA and IgE as secretory proteins.** Clin Exp Immunol 1975, 21: 306-317.
- ☐ Neal JV, Potten CS. **Description and basic cell kinetics of the murine pericryptal fibroblast sheath.** Gut 1981, 22: 19-24.
- ☐ Nolan DJ. **Barium examination of the small intestine.** Gut 1981, 22: 682-694.
- ☐ Norman AW. **Vitamina D metabolism and calcium absorption.** Am J Med 1979, 67: 989-998.
- ☐ Norton WL, Hurd ER, Lewis DC, Ziff M. **Evidence of microvascular injury in scleroderma and systemic lupus erythematosus: quantitative study of the microvascular bed.** J Lab Clin Med 1968, 71: 919-933.
- ☐ Norton WL, Nardo JM. **Vascular disease in progressive systemic sclerosis.** Ann Intern Med 1970, 73: 317-324.
- ☐ Nowak TV, Ionasescu V, Anuras S. **Gastrointestinal manifestations of the muscular dystrophies.** Gastroenterology 1982, 82: 800-810.
- ☐ Nydegger UE, Lambert PH. **The role of immune complexes in the pathogenesis of necrotizing vasculitides.** Clin Rheum Dis 1980, 6: 255-278.
- ☐ O'Brien BD, Shnitka TK, McDougall R, et al. **Pathophysiologic and ultrastructural basis for intestinal symptoms in Fabry's disease.**Gastroenterology 1982, 82: 957-962.
- ☐ Olhagen B. **The intestine and rheumatism.** Acta Rheum Scand 1970, 16: 177-183.
- ☐ Olhagen B, Mansson I. **Intestinal clostridium perfrigens in rheumatoid arthritis and other collagen diseases.** Acta Med Scand 1968, 184: 395-402.
- ☐ Olmsted WW, Madewell JE.**The esophageal and small-bowel manifestation of progressive systemic sclerosis. A pathophysiologic explanation of the roentgenographic signs.** Gastrointest Radiol 1976 (a), 1: 33-36.
- ☐ Olmsted WW, Madewell JE. **Lymphangiectasia of the small intestine: description and pathophysiology of the roentgenographic signs.** Gastrointest Radiol 1976 (b), 1: 241-243.
- ☐ Olsen WA, Rogers L. **Jejunal sucrase activity in diabetic rats.** J Lab Clin Med 1971, 77: 838-842.
- ☐ Olsson R, Kagevi I, Rydberg L.**On the concurrence of primary biliary cirrhosis and intestinal villous atrophy.** Scand J Gastroenterol 1982, 17: 625-628.
- ☐ O'Neill PB. **Gastrointestinal abnormalities in the collagen diseases.** Am J Dig Dis 1961, 6: 1069-1083.
- ☐ Owen RL. **Sequential uptake of horserradish peroxidase by lymphoid follicle epithelium of Peyer's patches in the normal unobstructed mouse intestine: an ultrastructural study.** Gastroenterology 1977, 72: 440-451.

- Owen RL, Jones AL. **Epithelial cell specialization within human Peyer's patches: an ultrastructural study of intestinal lymphoid follicles.** Gastroenterology 1974, 66: 189-203.
- Pachas WN, Linscheer WG, Pinals RS. **Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus.** Am J Gastroenterol 1971, 55: 162-167.
- Padykula HA, Strauss EW, Landman AJ, Gardner FH. **A morphologic and histochemical analysis of the human jejunal epithelium in nontropical sprue.** Gastroenterology 1961, 40: 735-765.
- Paget SA, Gibofsky A. **Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis.** Am J Med 1979, 67: 961-970.
- Pappo E, Dervichian M, Cattan D. **Les troubles digestifs du diabétique.** Arch Mal Appar Dig 1972, 61: 79-98.
- Park RW, Grand RJ. **Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: a review.** Gastroenterology 1981, 81: 1143-1161.
- Parker FG, Barnes EN, Kayne GI. **The pericryptal fibroblast sheath IV. Replication, migration, and differentiation of the subepithelial fibroblasts of the crypt and villous of the rabbit jejunum.** Gastroenterology 1974, 67: 607-621.
- Parker RA, Thomas PM. **Intestinal perforation and widespread arteritis in rheumatoid arthritis during treatment with cortisone.** Br Med J 1959, 1: 540-542.
- Parrot DMV. **The gut as a lymphoid organ.** Clin Gastroenterol 1976, 5: 211-228.
- Partin JC, Schubert WK. **Small intestinal mucosa in cholesterol ester storage disease. A light and electron microscopy study.** Gastroenterology 1969, 57: 532-558.
- Partridge REH, Duthie JJR. **Incidence of macrocitic anaemia in rheumatoid arthritis.** Br Med J 1963, 1: 89-91.
- Pascal RR, Kaye GI, Lane N. **Colonic pericryptal fibroblast sheath: replication, migration and cytodifferentiation of a mesemchymal cell system in adult tissue. I. Autoradiographic studies of normal rabbit colon.** Gastroenterology 1968, 54: 835-851.
- Patterson J, Wierzbinski SJ. **Digestive system manifestation of the collagen diseases.** Med Clin North Am 1962, 46: 1387-1398.
- Peachey RDG, Creamer B, Pierce JW. **Sclerodermatous involvement of the stomach and the small and large bowel.** Gut 1969, 10: 285-292.
- Pearse AGE. **Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C cells and calcitonin.** Proc Roy Soc Biol 1968, 170: 71-80.
- Pelletier G, Briantais MJ, Buffet C, Pillot J, Etienne JP. **Serum and intestinal secretory IgA alcoholic cirrhosis of liver.** Gut 1982, 23: 475-480.
- Pemberton RE, Strand LJ. **A review of upper-gastrointestinal effects of the newer nonsteroidal anti-inflamatory agents.** Dig Dis Sci 1979, 24: 53-64.
- Penny R, Thompson RG, Polmar SH, Schultz RB. **Pancreatitis, malabsorption, and IgA deficiency in a child with diabetes.** J Pediatr 1971, 78: 512-516.
- Perera DR, Weinstein WM, Rubin CE. **Small intestinal biopsy.** Human Pathol 1975, 6: 157-217.
- Pettersson T, Wegelius D. **Biopsy diagnosis of amyloidosis in rheumatoid arthritis. Malabsorption caused by intestinal amyloid deposits.** Gastroenteroloy 1972, 62: 22-27.
- Pettersson T, Wegelius D, Skrifvars B. **Gastro-intestinal disturbances in patients with severe rheumatoid arthritis.** Acta Med Scand 1970, 188: 139-144.
- Piazolo P, Hotz H, Helmk K, Franz HE, Schleyer M. **Calcium-binding protein in the duodenal mucosa of uremic patients and normal subjects.** Kidney Int 1975, 8: 110-118.
- Pierce GB, Nakane PK. **Basement membranes. Synthesis and deposition in response to cellular injury.** Lab Invest 1969, 21: 27-41.
- Piper WN, Helwing EB. **Progressive systemic sclerosis: Visceral manifestation in generalized scleroderma.** Arch Dermatol Cytol 1955, 72: 535-546.
- Pitcher CS, Lindsay DJ, Hill AGS. **Absorption of vitamin B12 in rheumatoid arthritis.** Ann Rheum Dis 1970, 15: 533-536.
- Plantin LO, Strandberg O. **Gastrointestinal protein loss in rheumatoid arthritis studied with 51 Cr-chromic chloride and 125 I-albumin.** Scand J Rheum 1974, 3: 169-173.
- Poirier TJ, Rankin GB. **Gastrointestinal manifestations of progressive systemic scleroderma based on a review of 364 cases.** Am J Gastroenterol 1972, 58: 30-44.
- Polak JM, Bloom SR. **The neuroendocrine design of the gut.** Clin Endocrinol Metab 1979, 8: 313-330.
- Polak, JM, Buchan AMJ, Probert L, Tapia F, Mey J De, Bloom SR. **Regulatory peptides in endocrine cells and autonomic nerves. Electron immunocytochemistry.** Scand J Gastroenterol (Suppl 70) 1981, 16: 11-23.
- Pollak VE, Grove WJ, Kark RM, Muehrcke RC, Pirani CL, Steck IE. **Systemic lupus erythematosus simulating acute surgical condition of the abdomen.** N Engl J Med 1958, 259: 258-266.

- ☐ Popper DA, Shian YF. **The role of the small intestine in the pathogenesis of hiperlipidemia in diabetes.** Gastroenterology 1983, 84: 1275.
- ☐ Powell EDU, Field RA. **Diabetic retinopathy and rheumatoid arthritis.** Lancet 1964, 2: 17--18.
- ☐ Prier A, Le Quintrec Y, Camus JP, Gendre JP, Pradel B. **Polyarthrites inflammatoires associées a une atrophie villositaire du grêle. Étude de deux observations.** Rev Rheum 1980, 47: 661-665.
- ☐ Ramaswamy K, Peterson MA, Flint PW, Whalen GE.**Transport of monosaccharides by the small intestine of genetically diabetic mice.** Gastroenterology 1980, 78: 464-469.
- ☐ Rao SN, Mukerjee TM, Williams AW. **Quantitative variations in the disposition of the enteric surface coat in mouse jejunum.** Gut 1972, 13: 33-38.
- ☐ Rasmussen H, Fontaine O, Max EE, Goodman DBP. **The effect of 1-α-hydroxyvitamin D3 administration on calcium transport in chick intestine brush border membrane vesicles.** J Biol Chem 1979, 254: 2993-2999.
- ☐ Rayner V, Weekes TEC, Bruce JB. **Insulin and myoelectric activity of the small intestine of the pig.** Dig Dis Sci 1981, 26: 33-41.
- ☐ Rees WDW, Leigh RJ, Christofides ND, Bloom SR, Turnberg LA. **Interdigestive motor activity in patients with systemic sclerosis.** Gastroenterology 1982, 83: 575-580.
- ☐ Refsum SB, Schreider B. **Iron excretion from the goblet cells of the small intestine in man. An additional regulatory mechanism in iron homeostasis?** Scand J Gastroenterol 1980, 15: 1013-1020.
- ☐ Regan PT, Weiland LH, Geall MG. **Scleroderma and intestinal perforation.** Am J Gastroenterol 1977, 68: 566-571.
- ☐ Reinhardt JF, Barry WF Jr. **Scleroderma of the small bowel.** Am J Roentgenol 1962, 88: 687--692.
- ☐ Reynolds ES. **The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in eletron microscopy.**J Cell Biol 1963, 17: 208-212.
- ☐ Reynolds JT, Panem S. **Characterization of antibody to C-type virus antigens isolated from immune complexes in kidneys of patients with systemic lupus erythematosus.** Lab Invest 1981, 44: 410-419.
- ☐ Riddle MC. **Relief of gastro-intestinal symptoms by conecting insulin excess.** Diabetes Care 1981, 4: 296-298.
- ☐ Riecken EO, Martin GA. **The classification of abnormal small intestinal mucosal appearances. Morphology, function and diagnostic significance.** Germ Med 1973, 3: 120-127.
- ☐ Riecken EO, Zennek A, Lay A, Menge H. **Quantitative study of mucosal structure, enzime activities and phenylalanine accumulation in jejunal biopsies of patients with early and late onset diabetes.** Gut 1979, 20: 1001--1007.
- ☐ Riemann JF, Schmidt H. **Ultrastructural changes in the gut autonomic nervous system following laxative abuse and in other conditions.** Scand J Gastroenterol 1981, 17: 111--124.
- ☐ Robinson JWL, Mirkovitch V, Winistörfer B Saegesser F. **Response of the intestinal mucosa do ischaemia,** Gut 1981, 22: 512-527.
- ☐ Rodnan GP, Fennell RH. **Progressive systemic scleroderma sine scleroderma.** JAMA 1962, 180: 665-670.
- ☐ Roe JH, Rice EW. **A photometric method for the determination of free pentoses in animal tissues.** J Biol Chem 1948, 173: 507-512.
- ☐ Rogé J, Durand B. **Syndrome de Behçet et intestin.** Gastroenterol Clin Biol 1982, 6: 886--891.
- ☐ Ropes MW, Bennett GA, Cobbs S, Jacox R, Tessar RA. **Revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis.** Bull Rheum Dis 1958, 9: 175-176.
- ☐ Roseman DM, Sleisenger MH. **Systemic disease and the gut.** In: Sleisenger, MH, Fordtran JS, eds. **Gastrointestinal Disease.** Philadelphia: WB Saunders, 1978: 454-492.
- ☐ Rosenthal FD. **Small intestinal lesions with steatorrhea in diffuse systemic sclerosis (scleroderma).** Gastroenterology 1957, 32: 332--342.
- ☐ Ross R, Klebanoff SJ. **The smooth muscle cell. I. In vivo synthesis of connective tissue proteins.** J Cell Biol 1971, 50: 159-171.
- ☐ Rosson RS, Yesner R. **Peroral duodenal biopsy in progressive systemic sclerosis.** N Engl J Med 1965, 272: 391-394.
- ☐ Rubin CE, Dobbins WO. **Peroral biopsy of the small intestine: a review of its diagnostic usefulness.** Gastroenterology 1965, 49: 676--697.
- ☐ Rudolp R, McClure WJ, Woodward M. **Contractile fibroblastes in chronic alcoholic cirrhosis.** Gastroenterology 1979; 76: 704-709.
- ☐ Rundles RW. **Diabetic neuropathy; general review with report of 125 cases.** Medicine 1945, 24: 111-160.
- ☐ Russell RI, Lee FD. **Test of small-intestinal function — Digestion, absorption, secretion.** Clin Gastroenterol 1978, 7: 277-315.
- ☐ Russell ML, Friesen D. Henderson RD, Hanna WM. **Ultrastructure of the esophagus in scleroderma.** Arthritis Rheum 1982, 25: 1117--1123.

- Sabatini DD, Bensch K, Barrnet RJ. **Cytochemistry and electron microscopy. The preservation of cellular ultrastructure and enzymatic activity by aldhyde fixation.** J Cell Biol 1963, 17: 19-58.
- Sabesin SM. **Intestinal high density lipoprotein formation.** Gastroenterology 1982 (a), 83: 713-714.
- Sabesin SM. **Experimental abetalipoproteinemia.** Gastroenterology 1982 (b), 83: 1143--1145.
- Sabesin SM. **Complexities of the Golgi complex.** Gastroenterology 1983, 84: 435-437.
- Salem G, Goldstein F, Wirts W. **Malabsorption in intestinal scleroderma. Relation to bacterial flora and treatment with antibiotics.** Ann Intern Med 1966, 64: 834-841.
- Sandle GI, Keir MJ, Record CO. **The effect of hydrocortisone on the transport of water, sodium, and glucose in the jejunum. Perfusion studies in normal subjects and patients with coeliac disease.** Scand J Gastroenterol 1981, 16: 667-671.
- Saunders DR, McDonald GB. **Fat absorption.** In: Bouchier IAD, ed. **Recent Advances in Gastroenterology** (3). London: Churchill Livingstone, 1976: 27-48.
- Scarpello JHB, Hagne RV, Cullen DR, Sladen GF. **The 14C glycocholate test in diabetic diarrhoea.** Br Med J 1976, 2: 673-675.
- Scarpello JHB, Sladen GE. **Diabetes and the gut.** Gut 1978, 19: 1153-1162.
- Schedl HP, Wilson HD. **Effects of diabetes on intestinal growth and hexose transport in the rat.** Am J Physiol 1971, 220: 1739-1745.
- Schilling RF. **Intrinsic factor studies. II. The effect of gastric juice on the urinary excretion of radioactivity after oral administration of radioactive vitamine B12.** J Lab Clin Med 1953, 42: 860-866.
- Schmid FR, Cooper NS, Ziff M, McEwen C. **Arteritis in rheumatoid arthritis.** Am J Med 1961, 30: 56-83.
- Schneider RE, Dobbins WO. **Suction biopsy of the mucosa for diagnosis of arteritis in rheumatoid arthritis and related diseases.** Ann Intern Med 1968, 68: 561-568.
- Schocket AL, Lain D, Kobler PB, Steigerwald J. **Immune complex vasculitis as a cause of ascitis and pleural effusion in systemic lupus erythematosus.** J Rheumatol 1978, 5: 33-38.
- Schrier RW, Bulger RJ. **Steroid induced pancreatitis.** JAMA 1965, 194: 564-565.
- Schuffler MD, Beegle RG. **Progressive systemic sclerosis of the gastrointestinal tract and hereditary hollow visceral myopathy: two distinguishable disorders of intestinal smooth muscle.** Gastroenterolology 1979, 77: 664-671.
- Schultz SG, Frizzell RA. **An overview of intestinal absorptive and secretory processes.** Gastroenterology 1972, 63: 161-170.
- Schulze K, Warner HA, Murray D. **Intestinal tuberculosis. Experience at a Canadian teaching institution.** Am J Med 1977, 63: 735--745.
- Scott DGI, Bacon PA, Tribe CR. **Systemic rheumatoid vasculitis: A clinical and laboratory study.** Medicine 1981, 60: 288-297.
- Scott BB, Losowsky MS. **Coeliac disease: a cause of various associated diseases?** Lancet 1975, 2: 956-957.
- Scudamore HH, Green PA, Hoffman HN, Rosevear JW, Tauxe WN. **Scleroderma (progressive systemic sclerosis) of the small intestine with malabsorption; evaluation of intestinal absorption and pancreatic function.** Am J Gastroenterol 1968, 49: 193-208.
- Seibold JR, Medsger TA Jr, Winkelstein A, Kelly RH, Rodnan GP. **Immune complexes in progressive systemic sclerosis (scleroderma).** Arthritis Rheum 1982, 25: 1167-1173.
- Selby WS, Janossy G, Jewell DP. **Immunohistological characterization of intraepithelial lymphocytes of the human gastrointestinal tract.** Gut 1981, 22: 169-176.
- Shatin R. **Preliminary report on the treatment of rheumatoid arthritis with high protein gluten-free diet and supplements.** Med J Aust 1964 (a), 2: 169-172.
- Shatin R. **Small intestine as site of fundamental lesion in connective tissue diseases.** Rheumastism 1964 (b), 20: 93-97.
- Shearman DJC, Parkin DM, McClelland OBL. **The demonstration and function of antibodies in the gastrointestinal tract.** Gut 1972, 13: 483-499.
- Sheehy TW, Artenstein MS, Green RW. **Small intestinal mucosa in certain viral diseases.** JAMA 1964, 190: 1023-1028.
- Sheridan EP, Bailey CC. **Diabetic nocturnal diarrhea.** JAMA 1946, 130: 632-634.
- Shiner M. **Jejunal biopsy tube.** Lancet 1956, 1: 85.
- Shiner M. **Electron microscopy of jejunal mucosa.** Clin Gastroenterol 1974, 3: 33-53.
- Shiner M. **Ultrastructure of the small intestinal mucosa. Normal and disease-related appearances.** New York: Springer-Verlag, 1983.
- Shiner M, Ballard J. **Antigen-antibody reactions in jejunal mucosa in childhood coeliac disease after gluten challange.** Lancet 1972, 1: 1202-1205.
- Silva MT, Carvalho-Guerra F, Magalhães MM. **The fixative action of uranyl acetate in electron microscopy.** Experientia 1968, 24: 1074.

- Silva MT, Santos Mota JM, Melo JVC, Carvalho-Guerra F. **Uranyl salts as fixatives for electron microscopy. Study of the membrane ultrastructure and phospholipid loss in bacilli.** Biochem Biophys Acta 1971, 233: 513-520.
- Simar LJ, Boniver J, Betz EH. **The T lymphocyte system.** Pathol Res Pract 1981, 171: 121-127.
- Siminovitch K, Klein M, Pruzanski W, et al. **Circulating immune complexes in patients with progressive systemic sclerosis.** Arthritis Rheum 1982, 25: 1174-1179.
- Simpson LO. **Basement membranes and biological thixotropy: a new hypotesis.** Pathology 1980, 12: 377-389.
- Sinclair RJG, Cruickshan KB. **A clinical and pathological study of sixteen cases of rheumatoid arthritis with extensive visceral involvement.** Quart J Med 1956, 25: 313-332.
- Siperstein MD, Unger RM, Madison LL. **Studies of muscle capillary basement membranes in normal subjects, diabetic, and prediabetic patients.** J Clin Invest 1968, 47: 1973-1999.
- Siurala M, Julkunen H, Toivonen S, Pelkonen R, Saxen E, Pitaken E. **Digestive tract in collagen diseases.** Acta Med Scand 1965, 178: 13-25.
- Skinner M, Fernandez-Herlihy L. **Entero-artropathy: the coexistence of articular and gastrointestinal manifestations in systemic disease.** Med Clin North Am 1966, 50: 417-425.
- Smith B. **Neuropathology of the oesophagus in diabetes mellitus.** J Neurosurg Psychiatry 1974, 37: 1151-1154.
- Smith ME, Ansell BM, Bywaters EGL. **Mortality and prognosis related to the amyloidosis of Still's disease.** Ann Rheum Dis 1968, 27: 137-145.
- Soffer LJ, Bader R. **Corticotropin and cortisone in acute disseminated lupus erythematosus; results of long-term use.** JAMA 1952, 149: 1002-1008.
- Søltoft J, Søeberg B. **Immunoglobulin-containing cells in the small intestine in viral hepatitis.** Acta Pathol Microbiol Scand 1972, 80: 379-387.
- Sommerville RL, Bargen JA, Pugh DG. **Scleroderma of the small intestine.** Postgrad Med 1959, 26: 356-364.
- Sonneveldt HA, Van Leeuwen P, Blom PS. **Malabsorption in acrosclerosis. Disseminated scleroderma.** Acta Med Scand 1962, 171: 391-396.
- Sprague RG. **Steatorrhea in diabetic patients.** Diabetes 1962, 11: 436-437.
- Stastny P. **Association of B-cell alloantigen DRW4 with rheumatoid arthritis.** N Engl J Med 1978, 298: 869-871.
- Straus EW, Jacob JS. **Some factors affecting the lipid secretory phase of fat absorption by intestine in vitro from golden hamster.** J Lipid Res 1981, 22: 147-156.
- Strober W, Richman LK, Elson CO. **The regulation of gastrointestinal immune responses.** Immunol Today 1981, 2: 156-162.
- Strosberg JM, Peck B, Harris Ed Jr. **Scleroderma with intestinal involvement: fatal in two of a kindred.** J Rheumatol 1977, 4: 46-52.
- Stuart JM, Postlethwaite AE, Townes AS, Kang AH. **Cell-mediated immunity to collagen and collagen α -chains in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases.** Am J Med 1980, 69: 13-18.
- Sumi SM, Finlay JB. **On the pathogenesis of diabetic steatorrhoea.** Ann Intern Med 1961, 55: 994-997.
- Swarbrick ET, Stokes CR, Soothill JF. **Absorption of antigens after oral immunisation and the simultaneous induction of specific systemic tolerance.** Gut 1979, 20: 121-125.
- Takagi S, Oshimi K, Sumiya M, Gonda N, Kano S, Takaku F. **Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus.** Am J Gastroenterol 1983, 78: 152-154.
- Tandon RK, Srivastava LM, Pandey SC. **Increased dissaecharidase activity in human diabetics.** Am J Clin Nutr 1975, 28: 621-625.
- Taxay E, Roath S, Mitchel S. **Malabsorption syndrome and diabetes mellitus.** Diabetes 1960, 9: 106-109.
- Thomas FB, Caldwell JH, Grenberger NJ. **Diarrhea in thyrotoxicosis.** Ann Intern Med 1973, 78: 669-675.
- Thompson MA, Summers R. **Barium impaction as a complication of gastrointestinal scleroderma.** JAMA 1976, 235: 1715-1717.
- Thorning D, Vracko R. **Renal glomerular basal lamina scaffold. Embryologic development, anatomy and role in cellular reconstruction of rat glomeruli injured by freezing and thawing.** Lab Invest 1977, 37: 105-119.
- Toivonen S, Pitkanen E, Siurala M. **Collagen disease associated with intestinal malabsorption and sprue-like changes in the intestinal mucosa.** Acta Med Scand 1964, 175: 91-95.
- Tomé Ribeiro A. **Gastroenteropatia exsudativa.** Tese de Doutoramento 1971 (a).
- Tomé Ribeiro A. **Patogenia da hipoalbuminemia. A propósito de 139 casos estudados com albumina ^{131}I.** Prova Complementar de Doutoramento 1971 (b).
- Tomkin GH. **Malabsorption of vitamin B12 in diabetic patients treated with phenformin: A comparison with metformin.** Br Med J 1973, 3: 673-675.
- Torsoli A, Corazziani E. **Radiology and gastrointestinal motility in man.** Clin Gastroenterol 1982, 11: 633-664.

- Treacy WL, Bunting WL, Gambill EE, Code CF. **Scleroderma presenting in obstruction of the small bowel.** Proc Mayo Clin 1962, 37: 607-616.
- Trentham DE, Masi AT. **Systemic lupus erythematosus with a protein-losing enteropathy.** JAMA 1976, 236: 287-288.
- Trier JS. **Organ-culture methods in the study of gastrointestinal mucosal function and development.** N Engl J Med 1976, 295: 150--155.
- Tsukahara M, Matsuo K, Kojima H. **Protein-losing enteropathy in a boy with systemic lupus erythematosus.** J Pediatr 1980, 97: 778--779.
- Tuffanelli DL, Winkelmann RK. **Systemic scleroderma: a clinical study of 727 cases.** Arch Dermatol 1961, 84: 359-371.
- Tutton PJM. **Neural and endocrine control systems acting on the population kinetics of the intestinal epithelium.** Med Biol 1977, 55: 201-208.
- Udall JN, Bloch KJ, Walker WA. **Transport of proteases across neonatal intestine and development of liver disease in infants withα1--antitrypsin deficiency.** Lancet 1982, 1: 1441-1443.
- Udall JN, Walker WA. **The physiologic and pathologic basis for the transport of macromulecules across the intestinal tract.** J Pediatr Gastroenterol Nutr 1982, 1: 295-301.
- Ugolev AM. **Membrane digestion.** Gut 1972, 13: 735-747.
- Vacca JB, Heuke WJ, Knight WA. **The exocrine pancreas in diabetes mellitus.** Ann Intern Med 1964, 61: 242-247.
- Van de Kamer JH, Huinink HTB, Weyers HA. **Rapid method for the determination of fat in feces.** J Biol Chem 1949, 177: 347-355.
- Van Thiel DH, Smith WI Jr, Rabin BS, Fisher SE, Lester R. **A syndrome of immunoglobulin A deficiency, diabetes mellitus, malabsorption, and a common HLA haplotype. Immunologic and genetic studies of fourty-three family members.** Ann Intern Med 1977, 86: 10--19.
- Vantrappen G, Janssen J, Hellemans J, Ghoos Y. **The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine.** J Clin Invest 1977, 59: 1158-1166.
- Várkonyi T, Gergeby G, Varró V. **The ultrastructure of the small intestinal mucosa in the developing human fetus.** Scand J Gastroenterol 1974, 9: 495-500.
- Varró V, Csernay L. **The effect of intraarterial insulin and glucagon on the glucose metabolism of the small intestine in the dog.** Scand J Gastroenterol 1966, 1: 232-237.
- Vartiainen J, Hurri L. **Arthritis due to salmonella typhimurium. Report of 12 cases of migratory arthritis in association with salmonella typhimurium infection.** Acta Med Scand 1964, 175: 771-776.
- Vasconcelos-Teixeira A, Abrunhosa R. **Steatorrhea in diabetic patients: An alteration of the intracellular fat transport? Proc. VII World Congress of Gastroenterology, Stockolm.** Scand J Gastroenterol (Suppl 78) 1982, 17: 280.
- Vinnik IE, Kern E Jr, Struthers JE Jr. **Malabsorption and the diarrhea of diabetes mellitus.** Gastroenterology 1962, 43: 507-520.
- Vinnik IE, Kern E Jr, Sussman KE. **The effect of diabetes mellitus and insulin on glucose absorption by the small intestine in man.** J Lab Clin Med 1965, 66: 131-136.
- Vitaux J, Larrey D, Molas G, Théodore C, Paolaggi JA. **Amylose jéjunale: diagnostic par biopsies dirigées sous jejunoscopie; deux cas.** Gastroenterol Clin Biol 1981, 5: 584-585.
- Vracko R. **Basal lamina scaffold: anatomy and significance for maintenance of orderly tissue structure.** Am J Pathol 1974, 77: 314-338.
- Vracko R, Pecoraro RE, Carter WB. **Overview article: basal lamina of epidermis, muscle fibers, muscle capillaries and renal tubules: changes with aging and in diabetes mellitus.** Ultrastruct Pathol 1980, 1: 559-574.
- Wagner R, Gabbert H, Höhn P. **The mechanism of epithelial shedding after ischemic damage to the small intestinal mucosa. A light electron microscopic investigation.** Virchows Arch (Cell Pathol) 1979, 30: 25-31.
- Waldman TA, Wochner RD, Strober W. **The role of gastrointestinal tract in plasma protein metabolism.** Am J Med 1969, 46: 275-285.
- Walker-Smith J. **Diseases of the small intestine in childhood.** 2nd ed. London: Pitman Medical, 1979.
- Walker-Smith J, Grigor W. **Coeliac disease in a diabetic child.** Lancet 1969, 1: 1021.
- Walker WA. **Antigen uptake in the gut: immunologic implications.** Immunol Today 1981, 2: 30-34.
- Walker WA. **Mechanisms of antigen handling by the gut.** Clin Immunol Allergy 1982, 2: 15-40.
- Walker WA, Isselbacher KJ. **Uptake and transport of macromolecules by the intestine. Possible role in clinical disorders.** Gastroenterology 1974, 67: 531-550.
- Walsh CH, Cooper BT, Wright AD, Malins JM. **Diabetes mellitus and coeliac disease: a clinical study.** Quart J Med 1978, 185: 89-100.
- Walton KW, Ellis HA. **A method for serial determinations of serum complement.** Immunology 1958, 1: 224-233.

- ☐ Ward M, Ferguson A, Eastwood A. **Jejunal lysozyme activity and the Paneth cell in coeliac disease.** Gut 1979, 20: 55-58.
- ☐ Watson AJ, Parkin JM. **Jejunal biopsy findings during prodromol stage of measles in a child with coeliac disease.** Lancet 1970, 2: 1134-1135.
- ☐ Watson AJ, Wright NA. **Coeliac disease. Morphology and cell kinetics of the jejunal mucosa in untreated patients.** Clin Gastroenterol 1974, 3: 11-31.
- ☐ Watson ML. **Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals.** J Biophys Biochem Cytol 1958, 4: 475-478.
- ☐ Webb S, Segura F, Cervantes F, et al. **Systemic lupus erythematosus and amyloidosis.** Arthritis Rheum 1979, 22: 554-556.
- ☐ Webster AD. **The gut and immunodeficiency disorders.** Clin Gastroenterol 1976, 5: 323--340.
- ☐ Weir W, Keat AC, Welsby PD, Brear G. **Reactive arthritis associated with compylobacter infection of the bowel.** J Infect 1979, 1: 281--284.
- ☐ Weisbrodt N. **Peptides, the brain, and gut motility.** Gastroenterology 1983, 84: 191-196.
- ☐ Weiser MM, Andres GA, Brentjens JR, Evans JT, Reichlin M. **Systemic lupus erythematosus and intestinal venulitis.** Gstroenterology 1981, 81: 570-579.
- ☐ Weisman MH, McDonald EC, Wilson CB. **Studies of the pathogenesis of interstitial cystitis, obstructive uropathy, and intestinal malabsorption in a patient with systemic lupus erythematosus.** Am J Med 1981, 70: 875-881.
- ☐ Weisman MH, Zvaifler NJ. **Vasculitis in connective tissue disease.** Clin Rheum Dis 1980, 6: 351-372.
- ☐ Weser E, Bell D, Tawil T. **Effects of octapeptide-cholecystokinin, secretin, and glucagon on intestinal mucosal growth in parenterally nourished rats.** Dig Dis Sci 1981, 26: 409--416.
- ☐ Weser E, Heller R, Tawil T. **Stimulation of mucosal growth in the ileum by bile and pancreatic secretions after jejunal resection.** Gastroenterology 1977, 73: 524-529.
- ☐ Westermark P, Grimelius L. **The pancreatic islet cells in insular amyloidosis in human diabetic and non diabetic adults.** Acta Pathol Microbiol Scand 1973, 81: 291-300.
- ☐ Whalen GE, Soergel KH, Geenen JE. **Diabetic diarrhoea: a clinical and pathophysiological study.** Gastroenterology 1969, 56: 1021--1032.
- ☐ Whitehead R. **The APUD system—an update.** Pathology 1980, 12: 333-335.
- ☐ Whitehead R, Skiner JM. **Morphology of the gut associated lymphoid system in health and disease: a review.** Pathology 1978, 10: 3-16.
- ☐ Wijesinha SS, Steer HW. **Studies of the immunoglobulin-producing cells of the human intestine: the defunctioned bowel.** Gut 1982, 23: 211-214.
- ☐ Wilkinson P, Jeremy R, Brooks FP, Hollander JL. **The mechanism of hypoalbuminemia in rheumatoid arthritis.** Ann Intern Med 1965, 63: 109-114.
- ☐ Williams RC Jr. **Cellular mechanism of the tissue injury and immune derangement in systemic lupus erythematosus.** Arthritis Rheum 1982, 25: 810-813.
- ☐ Williamson RCN. **Intestinal adaptation: factors that influence morphology.** Scand J Gastroenterol (Suppl 74) 1982, 17: 21-29.
- ☐ Williamson RCN, Chir M. **Intestinal adaptation. Structural, functional an cytokinetic changes.** N Engl J Med 1978, 298: 1393--1402.
- ☐ Wilson HD, Petith MM, Schedl HP. **Effects of diabetes on calcium-binding protein in the cecum and colon of the rat.** Digestion 1981, 22: 159-164.
- ☐ Wilson ID, Soltis RD, Olson RE, Erlandsen SL. **Cholinergic stimulation of immunoglobulin A secretion in rat intestine.** Gastroenterology 1982, 83: 881-888.
- ☐ Wilson JP. **Surface area of the small intestine in man.** Gut 1967, 8: 618-621.
- ☐ Winkelmann RK. **Pathogenesis and staging of scleroderma.** Acta Dermatol 1976, 56: 83-92.
- ☐ Wright N, Morley A, Appleton D. **Variation in the duration of mitosis in the crypts of Lieberrhühn of the rat; a cytokinetic study using vincristine.** Cell Tissue Kinetics 1972, 5: 351--364.
- ☐ Wright N, Watson A, Morley A, Appleton D, Marks J, Douglas A. **Cell kinetics in flat (villous) mucosa of the human small intestine.** Gut 1973, 14: 701-710.
- ☐ Wruble LD, Kalser MH. **Diabetic steatorrhea: A distinct entity.** Am J Med 1964, 37: 118--129.
- ☐ Yodaiken RE, Menefee M, Seftel HC, Kew MC, McLaren MJ. **Capillaries of South African diabetics. IV. Relation to retinopathy.** Diabetes 1975, 24: 286-290.
- ☐ Young RH, Mark GJ. **Pulmonary vascular changes in scleroderma.** Am J Med 1978, 64: 998-1004.
- ☐ Zajicek G. **The intestinal proliferation.** J Theor Biol 1977, 67: 515-521.
- ☐ Zegers BJM, Maertzdorf WJ, Van Loghem E, et al. **Kappa-chain deficiency: an immunoglobulin disorder.** N Engl J Med 1976, 249: 1026--1030.
- ☐ Zizic TM, Shulman LE, Stevens MB. **Colonic perforations in systemic lupus erythematosus.** Medicine 1975, 54: 411-426.

errata

Pág.	linha	Onde se lê	Deverá ler-se
21	1	**Células epiteliais colunares**	**Células epiteliais colunares** (Fig. 1)
21	2	**Criptas de Lieberkühn** (Fig. 1)	**Criptas de Lieberkühn**
23	19	(Fig. 1 e 2)	(Figs. 1 e 2)
31	27	**incluidas**	**incluídas**
31	36	Hughes, 1979; Hoare e Hawkins, 1976;	Hoare e Hawkins, 1976; Hughes, 1979;
33	30	lisozomas	lissossomas
73	3	**são**	**São**
74	36	Grimellus	Grimelius
81	1	**ESTUDAMOS**	**ESTUDÁMOS**
84	14	*AINS	AINS
87	4	Absominais	Abdominais
94	34	**normal: ≤ 33g/l**	**normal: ≥ 33g/l**
125	1	**Lâmina Basal**	**Membrana Basal**
131	1	**hiperregenerativo**	**hiper-regenerativo**
223	24	Kandall	Kendall
224	27	Stuarte	Stuart
246	35/36	justaepitelial	justa-epitelial
256	16	appearence	appearance
256	19	hypotesis	hypothesis
256	26	syntesis	synthesis