

Caso Clínico: Espru Tropical

Ana Luiza Nobre Guimarães¹

Gabriela Abreu Paes Carneiro da Costa²

Profa. Ms. Maria de Fátima Malízia Alves³

Identificação: Paciente de 35 anos, do sexo masculino.

Queixa Principal: Diarreia aquosa, fraqueza severa e progressiva.

História da doença: Ficou hospitalizado por 3 meses, após passar 1 mês viajando por Porto Rico, a partir de uma história de anorexia (perda de 13,6 kg), fraqueza severa e progressiva. Durante o período de internação, foi diagnosticado com anemia megaloblástica associada a pancitopenia, causada por uma má absorção de ácido fólico e vitamina B₁₂, o que foi confirmado por alterações morfológicas do intestino encontradas no raio-X e biópsia do tecido intestinal.

Exame Complementar realizado na internação

Substância	Concentração no plasma	Valor de Referência
Ácido Fólico	7,5 nmol/L	15,9 a 45,3 nmol/L
Vitamina B12	27,2 pmol/L	111 a 663 pmol/L

O paciente foi tratado com tetraciclina, o que cessou os episódios de diarreia. Três anos depois, o paciente foi hospitalizado novamente, apresentando os mesmos sintomas. Além disso, mais uma vez foram encontradas alterações megaloblásticas na medula óssea e pancitopenia. Foram administradas então, doses farmacológicas de ácido fólico e vitamina B₁₂, o que resultou em uma diminuição temporária das alterações hematológicas e sintomas clínicos.

O paciente foi diagnosticado com espru tropical.

Comentários

O espru tropical (enteropatia ambiental) tem como principal característica a má absorção de muitos nutrientes, como glicose, lipídios e vitaminas, incluindo ácido fólico e vitamina B₁₂, como é o caso do paciente descrito. Trata-se de uma doença endêmica no Caribe, sul da Índia e sudeste de Ásia, comum em pacientes residentes dessas áreas ou visitantes, que passam 1 mês ou mais nesses locais. O paciente em questão viajou por um mês a Porto Rico, país que se encontra na parte oriental do mar do Caribe, o que tornou o espru tropical um diagnóstico em potencial de acordo com a apresentação dos sintomas.

O intestino delgado divide-se histologicamente em camada mucosa, camada submucosa e camada muscular. Para a discussão do caso em questão, é preciso levar em conta apenas a camada mucosa, que é composta por pregas circulares visíveis a olho nu e capazes de aumentar a superfície de absorção em até 3 vezes. Na superfície dessas pregas existem impressões digitiformes chamadas de vilos, formados por células caliciformes (produtoras de muco) e enterócitos (células absorptivas). Os vilos são capazes de aumentar a superfície de absorção intestinal em até 10 vezes. Por fim, cada célula da mucosa contém estruturas chamadas de

¹ Aluna do 3º ano do curso de Medicina da EMSM.

² Aluna do 3º ano do curso de Medicina da EMSM.

³ Mestre em Bioquímica e professora da disciplina Iniciação à Prática Médica I na Escola de Medicina Souza Marques.

microvilos, que formam uma borda em escova e são capazes de aumentar a superfície de absorção em até 20 vezes. Com isso, tem-se um aumento total da superfície absorptiva de até 600 vezes.

Nesse contexto, a doença causa uma inflamação da parede intestinal, que conta com um infiltrado de linfócitos, plasmócitos e eosinófilos na lâmina própria. Além disso, há alargamento e encurtamento variáveis dos vilos, alongamento das criptas e alterações no epitélio superficial do intestino. Com isso, a área de absorção de nutrientes se torna consideravelmente menor, prejudicando esse processo na região intestinal.

A etiologia específica do espru tropical ainda não está totalmente definida. Porém, muitos pesquisadores acreditam que a doença seja secundária a infecção crônica do intestino delgado por cepas toxigênicas de coliformes bacterianos. O trato digestório superior (estômago, duodeno e jejuno) é estéril em 70% dos pacientes, ou seja, não apresenta nenhum tipo de microflora característica. Nos outros 30% dos pacientes, a microflora existente nessas regiões é pequena e constituída de microrganismos facultativos, como bactérias gram-positivas. Já a porção terminal do íleo é uma zona de transição, em que o epitélio começa a se modificar, assim como a microflora, que passa a ser constituída de bactérias gram-negativas em pequenas quantidades, como é o caso dos coliformes. (MORAIS e NETO, 2003). Essa microflora é muito abundante na região do cólon, parte inicial do intestino grosso, e a válvula ileocecal funciona como uma barreira, impedindo que as bactérias do cólon se espalhem pelo intestino delgado, o que também é evitado pelo tipo de alimentação, motilidade do tubo digestivo, acidez gástrica e sistema imunológico intestinal. Entre os portadores de espru tropical, foi observada em uma parcela considerável a presença de “supercrecimento bacteriano” no intestino delgado, ou seja, a colonização do intestino delgado por bactérias encontradas normalmente apenas no cólon. (FAGUNDES NETO, 1996).

Um dos sintomas fundamentais da enteropatia ambiental é a diarreia, que no caso do paciente é do tipo aquosa. A diarreia aquosa é ocasionada por dois fatores principais: por um lado, a má absorção de nutrientes como a glicose gera um acúmulo destes no lúmen intestinal. Esses nutrientes são, em maioria, osmoticamente ativos, o que significa que, devido ao processo de osmose, promovem a deslocação da água e acúmulo desta no lúmen intestinal, diminuindo sua reabsorção pela mucosa e resultando em fezes diarreicas aquosas. Por outro lado, a lesão na mucosa intestinal afeta a função de determinadas enzimas que ali se encontram, sendo a principal delas a lactase, responsável pela degradação da lactose de modo a impedir que esta seja absorvida pelo intestino. Com o dano à lactase pela lesão da mucosa intestinal, a lactose se acumula no lúmen, sendo ela também osmoticamente ativa, gerando o mesmo efeito dos outros nutrientes supracitados, ou seja, deslocamento e acúmulo de água no lúmen intestinal, resultando na diarreia aquosa.

Esse processo de má absorção se refere a muitos nutrientes. No entanto, há dois nutrientes cuja absorção é especialmente prejudicada: vitamina B₁₂ e ácido fólico. Essa importância na má absorção de vitamina B₁₂ e ácido fólico se deve ao fato de que esses nutrientes são fisiologicamente absorvidos na metade superior do intestino delgado, justamente a região mais afetada pela patogenia do espru tropical. A vitamina B₁₂ depende da ligação a um fator intrínseco produzido pelas células estomacais para ser absorvida. Este complexo é, então, aderido a receptores específicos das células epiteliais do íleo terminal. Já o ácido fólico é absorvido na sua forma livre pelas células da mucosa intestinal, especificamente do duodeno e do jejuno.

A vitamina B₁₂ e o ácido fólico são de extrema importância para a maturação das hemácias na medula óssea. A hematopoese (processo de síntese de hemácias) normal se baseia na intensa proliferação celular, que conta com a síntese de DNA, RNA e determinadas proteínas, e para o sucesso do processo, o DNA deve especificamente ser duplicado. A vitamina B₁₂ e o ácido fólico são essenciais para a síntese de timidina, um dos nucleotídeos fundamentais que compõem o DNA. Depois de absorvido, o ácido fólico é transformado em 5 metil-tetrahidrofolato (5M-THF),

sua forma ativa, sendo esta transportada por proteínas plasmáticas a diversos tecidos, incluindo a medula óssea. Lá, o 5 metiltetrahidrofolato sofre um processo de metilação, a partir do qual cede o radical metil a desoxiuridina monofosfato (dUMP), um nucleotídeo que forma parte dos ácidos nucleicos e tem como função intervir na síntese de outros nucleotídeos, transformando - o em timidina monofosfato (dTMP), que será incorporada ao DNA. Já a vitamina B₁₂ tem ação indireta nesta reação, funcionando como coenzima da conversão de homocisteína, aminoácido presente no sangue, em metionina, transformando simultaneamente o 5-metil-tetrahidrofolato em tetraidrofolato, a forma ativa de folato que participa da síntese de timidina. Desse modo, conclui-se que, na ausência de vitamina B₁₂ e/ou de ácido fólico, tem-se uma síntese reduzida de DNA nas hemácias, prejudicando a maturação e perfeita formação destas. A síntese inadequada de DNA resulta em modificações do ciclo celular, além retardo na duplicação e defeitos no reparo desse ácido nucleico. A lentidão no processo de divisão celular leva a exuberantes alterações cromossômicas que impedem a conclusão desse processo, o que faz com que muitas hemácias sejam destruídas precocemente na medula óssea. Sabe-se que, o número reduzido de hemácias, que corresponde a uma concentração baixa de hemoglobina, caracteriza o quadro de anemia, também apresentado pelo paciente em discussão. A função do RNA, no entanto, não é alterada, pois ela independe da timidina para ocorrer. Com isso, não há redução da formação de proteínas citoplasmáticas nem alterações no crescimento celular, sendo produzidas células com tamanho aumentado e alterações morfológicas características, o que atribui à anemia a classificação como anemia megaloblástica.

Como já dito, muitas dessas hemácias são destruídas antes mesmo de completarem sua maturação. É importante ressaltar que essa desordem na maturação celular se dá nas três linhagens de células sanguíneas: eritrócitos, glóbulos brancos e plaquetas. Portanto, além da anemia macrocítica, pode ocorrer também neutropenia (destruição e redução da concentração dos glóbulos brancos) e plaquetopenia (destruição e redução da concentração de plaquetas), o que explica a pancitopenia apresentada pelo paciente. Em sequência, a anorexia é um quadro clínico caracterizado pela perda de peso acima do considerado normal, considerando idade e altura.

Foi descrito no caso clínico em discussão que o paciente apresentou uma perda de peso de 13,6 kg, o que não é fisiológico para as condições do seu organismo, caracterizando uma anorexia. Esse sintoma pode ter sido desenvolvido por dois motivos principais: de um lado, a má absorção de nutrientes causada pelos danos ao intestino pela doença leva a inúmeras consequências, tais como perda de massa muscular, perda de tecido adiposo, entre outras, o que desencadeia a perda de peso progressiva; de outro, o erro na síntese do DNA provocado pela má absorção de vitamina B₁₂ e ácido fólico pode prejudicar outros tecidos que dependem da rápida multiplicação celular, como as mucosas do trato gastrointestinal, levando a consequências como perda de apetite. Com isso, o paciente fica desnutrido e sem se alimentar adequadamente.

O paciente, enfim, apresentou um sintoma de fraqueza muscular severa progressiva, ou seja, uma perda progressiva do tônus muscular. Sabe-se que o tônus muscular depende da composição adequada de proteínas estruturais e do funcionamento adequado de determinadas proteínas para contração, como actina e miosina. Para que isso seja mantido, a síntese proteica deve estar funcionando regularmente. No entanto, em um paciente com espru tropical, os aminoácidos e proteínas não são absorvidos de maneira adequada, logo, a concentração desses nutrientes nos músculos se encontra reduzida e a síntese proteica prejudicada. A partir disso, o paciente apresenta fraqueza muscular de maneira progressiva, sendo esta severa por conta da gravidade da má absorção, que leva a uma concentração baixíssima dos nutrientes em questão.

Uma vez que a enteropatia ambiental se torna uma suspeita diagnóstica pela apresentação de sintomas, a realização de testes diagnósticos é de extrema importância. Primeiramente, deve-se confirmar a síndrome de má absorção, o que é possível através da confirmação de deficiência na absorção de vitamina B₁₂ e ácido fólico por um hemograma, onde os valores da concentração

sanguínea destes estarão abaixo dos limites considerados padrões. Em sequência, é importante confirmar a presença de anemia, sintoma bem característico desenvolvido quase concomitantemente à má absorção de vitamina B₁₂ e ácido fólico. Isso pode ser feito também por um hemograma, no qual as concentrações de hemácias, de hemoglobina e o hematócrito estarão abaixo dos valores considerados como padrões de referência. A má absorção de nutrientes pode ainda ser identificada por exames como densitometria óssea e níveis de vitamina D, e o diagnóstico da anorexia e fraqueza muscular são alcançados clinicamente.

Para uma investigação mais profunda e redução de possíveis incertezas diagnósticas, é importante realizar exames de imagem, que permitirão a visualização da parede intestinal. Nesses exames, o médico buscará as alterações morfológicas na mucosa do intestino delgado, podendo ser identificadas por um exame de raio – X ou uma enteroscopia, da qual pode ser extraído um fragmento de tecido para ser analisado em biópsia. Por fim, uma vez que o diagnóstico seja concluído como efetivamente espru tropical (ou enteropatia ambiental) o paciente deve ser tratado, de uma maneira geral, a partir de uma associação entre antibioticoterapia, restrições na dieta que ajudem a evitar diarreia (como a diminuição do consumo de ácidos graxos de cadeia longa), reposição de fluidos e eletrólitos, e reposição parenteral de vitamina B₁₂ e oral de folato. Com isso, melhoram-se os quadros de anemia megaloblástica, com retorno do apetite e até ganho de peso. Além disso, há uma diminuição da colonização bacteriana, com melhora morfológica dos vilos intestinais e, com isso, melhora na absorção de nutrientes.

Por fim, pode haver cura espontânea ou pelo tratamento acima descrito, ou ainda o desenvolvimento de um quadro de desnutrição crônica.

Conclusão

Com a análise do Caso clínico e a revisão de literatura, conclui-se que o espru tropical é uma doença pouco conhecida e, por isso, é difícil ser selecionada como hipótese diagnóstica. Tanto que apenas há 50 anos foi reconhecida a primeira epidemia. Mesmo assim, é uma enfermidade de suma importância, sendo inclusive apontada como a maior causa de má absorção em crianças e adultos indianos. Além de no Sul da Índia relatadas até 20% a taxa de mortalidade. Essa dificuldade é reforçada pelo fato de que se trata de uma doença que pode ou não apresentar sintomas. Quando presentes, são sintomas inespecíficos, muito semelhantes a outras doenças relacionadas ao trato gastrointestinal, incluindo doenças mais comuns no cotidiano hospitalar, como doença celíaca. Dentre esses sintomas comuns é possível citar esteatorreia, perda progressiva de peso, anemia, dor, inchaço, flatulência e astenia exacerbada. Dessa maneira, o espru tropical é um diagnóstico de exclusão e de confirmação histopatológica. Por essa razão, é essencial que sejam aprofundados estudos a respeito do espru tropical, de modo a atualizar os médicos de sua existência, método diagnóstico e conduta que deve ser tomada em caso de confirmação do quadro. Isso principalmente em áreas não endêmicas, uma vez que pode ser facilmente contraída por viajantes. Outro ponto que é importante enfatizar a necessidade de melhoras no saneamento básico e condições gerais de vida, levando-se em conta a relação, mesmo que desconhecida, com tal patologia. Além disso, necessita-se de maiores pesquisas para encontrar sua etiologia a fim de adotar medidas profiláticas eficientes e tratamentos corretos, para evitar-se o uso indevido de antibióticos e, com isso, a criação de uma linhagem resistente.

Referências bibliográficas

- FAGUNDES NETO, U. **Enteropatia ambiental** . Rio de Janeiro, Revinter, 1996, 203 p.
- MORAIS, M.B; NETO, U.F. **Fome e Desnutrição: Enteropatia ambiental** . Estud. av. vol.17 no.48, São Paulo Mai/Ago. 2003.