

## IMUNOGLOBULINAS SÉRICAS NA COLITE ULCEROSA E DOENÇA DE CROHN \*

*F. Távarela Veloso, J. Fleming Torrinha, A. Tomé Ribeiro*

Departamentos de Gastreenterologia e Imunologia, Hospital Universitário de S. João, Porto.

### RESUMO

As concentrações séricas de  $I_gG$ ,  $I_gA$ , e  $I_gM$  foram determinadas em 50 doentes com doença inflamatória não específica do intestino (32 doentes com colite ulcerosa e 18 com doença de Crohn). Em 60% dos doentes foi também determinada a concentração de  $I_gE$ . Os resultados foram correlacionados com os seguintes aspectos clínicos: actividade, localização e duração da doença, terapêutica e manifestações extra-intestinais. Verificou-se aumento significativo de  $I_gG$  nos doentes com colite ulcerosa ( $p < 0.001$ ) e com doença de Crohn ( $p < 0.01$ ). Nos doentes com artrite periférica e eritema nodoso, os níveis de  $I_gG$  foram significativamente superiores aos verificados nos doentes sem manifestações extra-intestinais ( $p < 0.01$ ). Estes resultados podem relacionar-se com a presença de complexos imunológicos contendo  $I_gG$ , conforme tem sido evidenciado nos doentes com aquelas situações.

Os níveis séricos das imunoglobulinas foram determinados na colite ulcerosa e doença de Crohn em diversos estudos.<sup>1-5</sup> Foram descritas concentrações elevadas de  $I_gG$  nos doentes com colite ulcerosa e níveis baixos de  $I_gM$  na doença de Crohn.<sup>1, 2, 5</sup> Verificou-se, todavia, grande variabilidade de resultados provavelmente devido à ausência de correlação clínica. No presente estudo determinaram-se os valores de  $I_gG$ ,  $I_gA$ ,  $I_gM$  e  $I_gE$  séricos em 50 doentes com doença inflamatória crónica do intestino, focando a sua correlação com os seguintes aspectos clínicos: actividade, localização, duração da doença, terapêutica e manifestações extra-intestinais.

### MATERIAL E MÉTODOS

#### *I — Doentes com colite ulcerosa*

Foram estudados 32 doentes (14 homens e 18 mulheres) com média de idades de 38 anos (13-65 anos). A idade de início da doença foi, em média, aos 31,6 anos (13-65 anos). Verificou-se a existência de colite ulcerosa, total em 47% dos doentes, distal em 34% e rectossigmoidite em 19% dos casos. A extensão das lesões foi avaliada a partir de dados radiológicos e, em alguns casos, também pelo estudo colonoscópico. O diagnóstico da colite ulcerosa baseou-se na associação de, pelo menos, três dos seguintes critérios: clínicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos.<sup>6</sup> A actividade da doença foi estabelecida com base em critérios anteriormente definidos.<sup>7</sup>

Em 44% dos doentes, o estudo coincidiu com o primeiro surto da doença, em 27% dos casos, a doença tinha duração inferior a 5 anos e, em 29% dos casos, a

\* Trabalho apresentado à III Reunião Anual de Gastreenterologia, Porto, 1979.

evolução era superior a 5 anos. No momento do estudo apenas cinco doentes se encontravam sob terapêutica corticóide.

Foi observada artrite do tipo central em seis doentes e do tipo periférico em quatro, dos quais, três apresentavam concomitantemente eritema nodoso.

Catorze doentes tinham história de estomatite ulcerosa recorrente.

Não se verificou em qualquer doente associação com doença hepática.

## II — Doentes com doença de Crohn

Foram estudados 18 doentes (9 homens e 9 mulheres) com média de idades de 31 anos (10-62). O diagnóstico da doença de Crohn baseou-se em aspectos clínicos e radiográficos em seis doentes e foi confirmado histologicamente nos restantes doze. Verificou-se envolvimento predominante do ileo em 56% e do colon em 44% dos casos. Tinham sido anteriormente submetidos a tratamento cirúrgico 56% dos doentes e encontravam-se com tratamento por corticoides, no momento do estudo, 16% dos doentes.

Seis doentes apresentavam sinovite periférica e um espondilite anquilosante. Verificaram-se manifestações cutâneas de tipo eritema nodoso em cinco doentes e do tipo *pyoderma gangrenosum* em um. Apresentavam história de úlceras na boca cinco doentes. No momento do estudo nenhum doente tinha doença hepática.

## III — Doseamento de imunoglobulinas séricas

As concentrações de  $I_gG$ ,  $I_gA$ ,  $I_gM$  e  $I_gE$  séricas, foram avaliadas pelo método de imunodifusão radial, utilizando placas Behringwerke.

Utilizou-se o teste T de Student para análise estatística na comparação entre os diferentes grupos.

## RESULTADOS

Os valores das concentrações e as respectivas médias de  $I_gG$ ,  $I_gA$ ,  $I_gM$  nos doentes com colite ulcerosa e doença de Crohn são apresentados na fig. 1 e quadro 1. Os níveis séricos de  $I_gG$  apresentavam-se significativamente superiores ao normal nos doentes com colite ulcerosa ( $p < 0.001$ ) e doença de Crohn ( $p < 0.01$ ), enquanto que os valores séricos de  $I_gA$  e  $I_gM$ , não diferiam significativamente do normal.

Em 30 doentes, as médias das concentrações séricas de  $I_gE$  foram normais. Contudo, três doentes tinham níveis de  $I_gE$  superior ao normal, dos quais dois, sofriam de asma brônquica.

Não se verificou diferença significativa entre os níveis séricos das imunoglobulinas e a actividade, localização e duração das lesões, bem como com a utilização da terapêutica com corticosteróides (Quadros 2 e 3).

As concentrações de  $I_gG$  eram significativamente mais elevados nos doentes com manifestações extra-intestinais, comparativamente com os que não tinham manifestações sistêmicas ( $p < 0.05$ ). A elevação de  $I_gG$  foi particularmente evidente nos grupos com artrite aguda ( $p < 0.01$ ) e com eritema nodoso ( $p < 0.01$ ). Os doentes com úlceras na boca apresentaram, também, valores séricos elevados de imunoglobulinas embora sem significado estatístico (Quadro 4). Considerando apenas o grupo de doentes com ausência de manifestações sistêmicas verificamos, também, que a concentração de  $I_gG$  era superior ao normal ( $p < 0.05$ ).

Quadro 1

*Níveis séricos de imunoglobulinas (mg/100 ml) em 50 doentes com doença inflamatória do intestino*

	IgG	IgA	IgM
Colite ulcerosa	1723 ± 427 *	260 ± 96	184 ± 90
Doença de Crohn	1881 ± 765 **	303 ± 152	170 ± 57
Normais	1300 ± 500	270 ± 180	155 ± 95

\* p &lt; 0.001; \*\* p &lt; 0.01

Quadro 2

*Níveis séricos de imunoglobulinas (mg/100 ml) na colite ulcerosa*

	N.º de doentes	IgG	IgA	IgM
Total de doentes	32	1723 ± 427	260 ± 96	184 ± 90
Extensão das lesões				
Colon	26	1655 ± 445	253 ± 88	197 ± 101
Rectossig.	6	1844 ± 363	273 ± 123	173 ± 75
Actividade				
Remissão	13	1892 ± 330	287 ± 103	178 ± 76
Aguda	19	1608 ± 463	237 ± 90	191 ± 104
Duração				
Inf. a 5 anos	18	1663 ± 408	237 ± 80	157 ± 82
Sup. a 5 anos	14	1886 ± 430	279 ± 114	227 ± 83
Terapêutica				
com corticoides	5	1615 ± 343	299 ± 89	212 ± 96
sem corticoides	27	1705 ± 630	249 ± 100	180 ± 91

Quadro 3

*Níveis séricos de imunoglobulinas (mg/ml) na doença de Crohn*

	N.º de doentes	I <sub>g</sub> G	I <sub>g</sub> A	I <sub>g</sub> M
Total de doentes	18	1881 ± 765	303 ± 152	170 ± 57
Localização das lesões				
Ileo	10	2019 ± 933	259 ± 183	168 ± 51
Colon	8	1799 ± 590	357 ± 111	162 ± 72
Actividade				
Remissão	7	1888 ± 689	237 ± 155	181 ± 41
Aguda	11	1930 ± 850	345 ± 147	165 ± 67
Duração				
Inf. a 5 anos	14	1808 ± 883	299 ± 155	167 ± 70
Sup. a 5 anos	4	1907 ± 1180	281 ± 192	160 ± 41
Terapêutica				
Ressecção intestinal	10	1634 ± 708	300 ± 125	165 ± 65
Não operados	8	2042 ± 1086	314 ± 191	165 ± 58

Quadro 4

*Níveis séricos de imunoglobulinas (mg/100 ml) nos doentes com manifestações extra-intestinais*

	N.º de doentes	I <sub>g</sub> G	I <sub>g</sub> A	I <sub>g</sub> M
Sinovite aguda	7	2488 ± 699 *	301 ± 154	230 ± 80
Espondilite/sacroileíte	7	1819 ± 317	263 ± 153	173 ± 80
Eritema nodoso	6	2498 ± 814 *	225 ± 137	233 ± 80
Úlcera da boca	19	1899 ± 719	280 ± 123	205 ± 72
Sem manif. sistémicas	20	1686 ± 505	248 ± 176	152 ± 89

\* Elevações significativas comparadas com o grupo de doentes sem manifestações sistémicas p &lt; 0.01

DISCUSSÃO

A grande variabilidade de resultados referente à concentração de imunoglobulinas séricas, verificada em diferentes estudos, deve-se, provavelmente, à falta de correlação com os aspectos clínicos. No presente trabalho, para além de se confirmar elevação significativa de I<sub>g</sub>G sérica, quer na colite ulcerosa ( $p < 0.001$ ), quer na doença de Crohn ( $p < 0.01$ ), verificou-se que o aumento era particularmente evidente no grupo de doentes com manifestações extra-intestinais. No grupo de doentes com artrite periférica e eritema nodoso observaram-se níveis séricos de I<sub>g</sub>G significativamente aumentados ( $p < 0.01$ ) em relação ao grupo de doentes sem manifestações sistémicas. Valores elevados de I<sub>g</sub>G verificaram-se também nos doentes com estomatite ulcerosa.

Artrite, eritema nodoso e estomatite ulcerosa, são manifestações extra-intestinais das doenças inflamatórias crónicas não específicas do intestino, em cuja patogenia estão implicados, muito provavelmente complexos imunológicos. De facto, a presença de complexos imunológicos circulantes, contendo I<sub>g</sub>G, foi recentemente descrita nas doenças inflamatórias crónicas do intestino, particularmente quando se acompanhavam de manifestações sistémicas. Parece, assim, provável que os valores elevados de I<sub>g</sub>G verificados nos doentes que estudamos e que apresentavam manifestações extra-intestinais, possam estar relacionados com a presença de complexos imunológicos circulantes. Nas doenças inflamatórias crónicas do intestino, modificações nas células produtoras de imunoglobulinas da mucosa intestinal, podem ocasionar aumento da produção de imunoglobulinas e formação de complexos imunológicos.<sup>8-12</sup>

Estas alterações das células B podem reflectir-se nos níveis séricos de imunoglobulinas e ter importância na patogenia das manifestações sistémicas da colite ulcerosa e doença de Crohn.

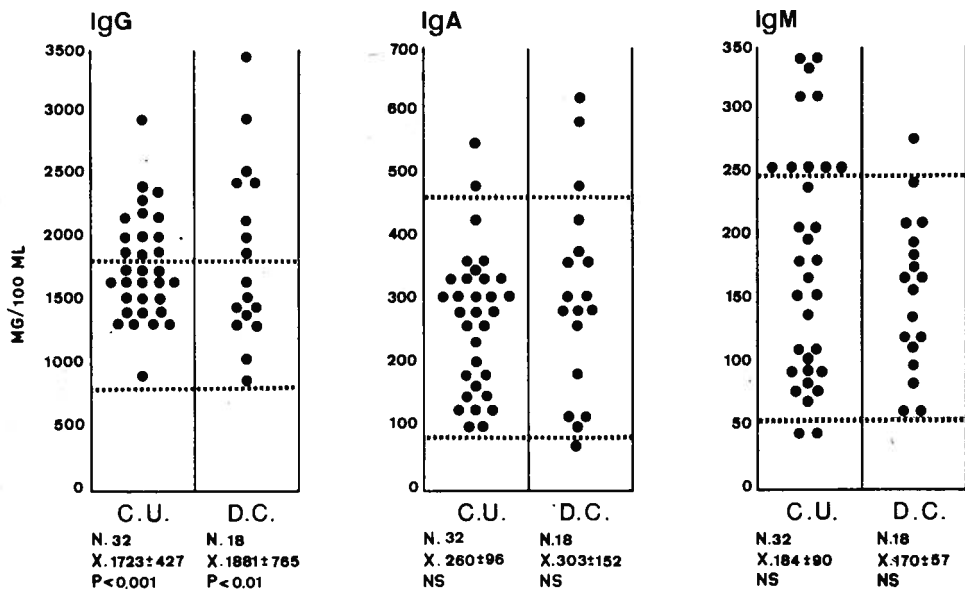


Fig. 1 — Concentrações séricas de I<sub>g</sub>G, I<sub>g</sub>A e I<sub>g</sub>M em doentes com doença intestinal inflamatória.

## SUMMARY

SERUM IMMUNOGLOBULIN LEVELS IN ULCERATIVE COLITIS  
AND CROHN'S DISEASE

Serum immunoglobulin levels of I<sub>G</sub>, I<sub>A</sub> and I<sub>M</sub> were estimated in 50 patients with inflammatory bowel disease, and serum I<sub>E</sub> was also measured in 30 of these patients. Results were correlated with some clinical features as localizations of lesions, length of history, disease activity, treatment and extraintestinal manifestations. Significantly elevated serum I<sub>G</sub> levels were found in patients with ulcerative colitis ( $p < 0.001$ ) and Crohn's disease ( $p < 0.01$ ). The serum I<sub>G</sub> levels in the group of patients with acute arthritis and erythema nodosum were higher than in the group of patients without these systemic alterations ( $p < 0.01$ ).

## BIBLIOGRAFIA

1. HODGSON HJF, JEWELL DP: The humoral immune system in inflammatory bowel disease. II. Immunoglobulin levels. *Am J Dig Dis* 1978; 23: 123.
2. KRAFT SC, FORD HE, MC CLEERY HL, KIRSNER JB: Serum immunoglobulin levels in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterology* 1978; 54: 1251.
3. SMITH AH, MAC PHEE IN: A clinico-immunologic study of ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Gut* 1971; 12: 20.
4. WEEKE B, BENDIXEN G: Serum immunoglobulins and organ-specific cellular hypersensitivity in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Acta Med Scand* 1969; 186: 87.
5. WEEKE B, JARNUM S: Serum concentrations of 19 serum proteins in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 1971; 12: 297.
6. SCHACHTER H, KIRSNER JB: «Definitions of inflammatory bowel disease of unknown etiology». *Gastroenterology* 1975; 68: 591.
7. TRUELOVE SC, WITTS LJ: Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041.
8. BALKIEN K, BRANDTZAEG P: Comparative mapping of the local distributions of immunoglobulin-containing cells in ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon. *Clin Exp Immunol* 1975; 22: 197.
9. BRANDTZAEG P, BALKIEN: Immunohistochemical studies of the formation and epithelial transport of immunoglobulins in normal and disease human intestinal mucosa. *Scand J Gastroent* 1976; II, suppl 36: 1.
10. GEBBERS JO, OTTO HF: Immunohistochemical and electronmicroscopic observations on the local immune response in ulcerative colitis. *Virchows Arch* 1977; 374: 271.
11. MEJER CJ, BOSMAN FT, LINDEMAN J: Evidence for predominant involvement of the B-cell system in the inflammatory process in Crohn's disease. *Scand J Gastroent* 1979; 14: 21.
12. VELOSO TF, SALEIRO AV: Imunoglobulinas na mucosa rectal em doentes com colite ulcerosa e doença de Crohn. Resumos do III Congresso Anual de Gastroentologia 1979. Porto.

Pedido de Separatas: F. Tavarela Veloso  
Unidade de Gastrenterologia  
Faculdade de Medicina. Hospital de S. João. Porto.