

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INESPECÍFICAS DO INTESTINO

ELISA AREIAS, L. GARCIA E SILVA

Serviço de Medicina 2. Serviço de Dermatologia-Venereologia. Hospital de Santa Maria. Lisboa

RESUMO

Revêm-se as manifestações muco-cutâneas das doenças inflamatórias inespecíficas do intestino (Colite ulcerosa e Doença de Crohn), comparando a sua incidência com a das outras complicações sistémicas daquelas afecções. Apenas as lesões com estrutura histológica granulomatosa da doença de Crohn podem ser consideradas específicas, quer ocorram na mucosa oral, quer em contiguidade com as lesões intestinais quer a distância (metastáticas). Pelo contrário, as lesões inespecíficas (ulcerações orais aftóides, eritema nodoso, pioderma gangrenosa, erupções papulo-pustulosas, eritema multiforme, vasculites, etc.) ocorrem em ambas as afecções. A incidência variável destas manifestações nas diferentes séries depende largamente do critério diagnóstico, do registo mais ou menos incompleto das lesões cutâneas, por não dermatologistas, do relato inadequado de lesões prévias por parte dos doentes, ou da inclusão abusiva de afecções dermatológicas não relacionadas. É muitas vezes difícil precisar se algumas manifestações estão relacionadas directamente com a doença intestinal ou com medicamentos utilizados para o seu tratamento, nomeadamente sulfonamidas. É também frequentemente impossível separar lesões específicas de inespecíficas pois quando múltiplas não é exequível biopsiá-las todas para averiguar da sua estrutura histológica.

SUMMARY

Skin manifestations of nonspecific inflammatory bowel diseases.

The mucocutaneous manifestations of the inflammatory bowel diseases (Ulcerative colitis and Crohn's Disease) are reviewed and their incidence compared with the other main systemic complications. Only lesions with granulomatous microscopic features (Crohn's Disease) can be considered specific, whether arising on oral mucosa, in contiguity with the bowel or at distance — *metastatic*. Non specific lesions as oral aphthous ulcers, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, papulopustular eruptions, erythema multiforme, vasculitis or others, can occur in both conditions. The variable incidence of these manifestations according to different authors is largely dependent on diagnostic criteria, incomplete recording of skin lesions by non dermatologists, inadequate reporting by the patients of past skin lesions and abusive recording of unrelated dermatological conditions. Some of the skin manifestations can be either related to the inflammatory bowel disease or to drugs used for its treatment, namely sulphonamides. It is also difficult to distinguish specific from non-specific lesions as they can coexist in the same area and it is not acceptable to biopsy any one of them.

INTRODUÇÃO

Diversos quadros dermatológicos podem acompanhar as doenças inflamatórias do intestino. Embora não patognomónicas, situações como a Pioderma gangrenosa, o Eritema nodoso ou a Estomatite aftosa devem alertar o clínico para a possibilidade de doença intestinal concomitante. As lesões cutâneas podem ser a primeira manifestação da doença que só decorridos muitos meses adquire expressão clínica, radiológica ou histológica. Noutros casos, o estudo laboratorial revela alterações clinicamente silenciosas.¹⁻⁴ A maior parte das vezes, porém, as lesões cutâneas surgem no decurso da doença e, particularmente, nas fases da sua maior actividade. Estamos a referir-nos às doenças inflamatórias inespecíficas do intestino — Colite ulcerosa e Doença de Crohn — que afectam isolada ou simultaneamente o intestino delgado e o cólon.

Alterações mucocutâneas foram primeiro descritas em associação com a Colite ulcerosa. Provavelmente as lesões orais foram a primeira complicação sistémica referida na literatura,⁵ mas mantiveram-se ignoradas até 1951, data em que Samitz e Greenberg⁶ referem 28 doentes, em 189, com ulcerações orais e Brooke,⁷ em 1954, menciona 4 outros casos.

Eritema nodoso e Pioderma gangrenosa foram descritos por Bagen em 1929⁸ e por Brunsting em 1930.⁹ Verificou-se posteriormente que podiam ocorrer lesões de outros tipos, nomeadamente maculopapulosas,^{6, 10-12} pustulosas e papulonecroticas, etc.^{6, 13-14}

Após a individualização da Doença de Crohn, em 1932,¹⁵ verificou-se que nesta afecção se podiam encontrar as mesmas complicações mucocutâneas já observadas na Colite ulcerosa.¹⁶⁻¹⁸

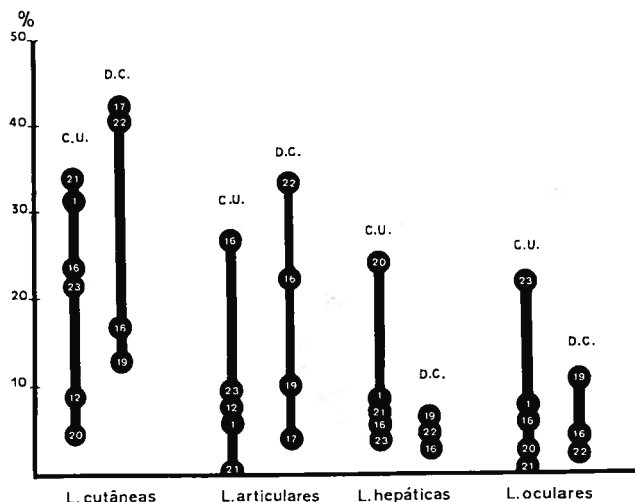


Figura 1: Incidência comparada das manifestações cutâneas, articulares, hepáticas e oculares nas diferentes casuísticas de Colite Ulcerosa e Doença de Crohn. As barras verticais, a cheio, exprimem a amplitude dos valores percentuais referidos na literatura. Cada valor é representado por um círculo onde se acha inscrito o número da respectiva referência bibliográfica.

INCIDÊNCIA

A incidência de manifestações dermatológicas nestas duas entidades tem sido diversamente apreciada conforme os critérios utilizados. Assim, a inclusão ou não das manifestações orais, perianais, perineais e das fistulas enterocutâneas altera significativamente os números e percentagens das diferentes séries. O mesmo se verifica pela inclusão de afecções dermatológicas cuja vinculação à doença intestinal é duvidosa ou meramente casual como psoríase, herpes zoster, eczema, etc.

A comparação dos valores apresentados pelos diferentes autores nas suas revisões torna-se portanto difícil. De qual-

QUADRO 1 Manifestações Mucocutâneas da Colite ulcerosa e da Doença de Crohn

Específicas (granulomatosas) *

Por contiguidade:

- perianais
- perineais
- fistulas entero-cutâneas
- 1. peri-boca anastomótica
- Orais (ulcerações, nódulos)
- Metastáticas

Inespecíficas

- Lesões perianais
- Eritema nodoso
- Pioderma gangrenosa/Piodermite vegetante
- Ulcerações orais aftóides
- Vasculites
- Erupções maculo-papulo-pustulosas
- Eritema multiforme
- Epidermólise bolhosa adquirida

* Exclusivamente na Doença de Crohn.

quer modo as manifestações mucocutâneas contam-se entre as manifestações extra-intestinais mais frequentes da Colite ulcerosa e da Doença de Crohn como se pode comprovar em algumas das casuísticas mais importantes e até, em menor escala, na nossa ^{1, 12, 16-17, 19-23} (Fig. 1).

CLASSIFICAÇÃO

A classificação das manifestações cutâneas é difícil em virtude do seu número, natureza e especificidade variáveis (Quadro 1).

Lesões específicas — Só as lesões com estrutura histológica granulomatosa têm carácter específico, apontando claramente para a doença de Crohn. As que se encontram em contiguidade com as do tracto digestivo são sobretudo perianais (erosões, ulcerações, fissuras, abcessos, fistulas, etc.), por vezes perineais, ou menos frequentemente, fistulas enterocutâneas. As complicações perianais são a complicação cutânea mais frequente da Doença de Crohn,^{14, 24-25} e podem atingir 70%²⁶ ou mesmo 81%²⁷ dos casos. Na maior parte das séries, no entanto, oscilam entre 30 e 40%.^{22, 28} As fistulas enterocutâneas, menos comuns, ocorrem em 2,5 a 20,2% dos doentes.^{28, 29} Devem mencionar-se também lesões perineais e as que ocorrem na pele em torno da boca anastomótica — colo ou ileostomia — (Quadro 2). Específicas podem ser ainda algumas lesões nodulares e ulceradas da mucosa oral bem como outras, papulo-nodulares, isoladas ou múltiplas, ditas *metastáticas*, em virtude de ocorrerem a distância, mas conservando estrutura histológica semelhante à das lesões intestinais.³⁰⁻³²

Lesões inespecíficas — As lesões inespecíficas ocorrem tanto na Doença de Crohn como na Colite ulcerosa.^{1, 25, 27} Na região perianal percentagem significativa (20-30%) das lesões por contiguidade da Doença de Crohn não têm estrutura histológica granulomatosa e são indistinguíveis das ulcerações, fistulas e abcessos que se observam em cerca de 23% dos casos de Colite ulcerosa.²⁷

O Eritema nodoso tem sido referido em 0,9-10% dos doentes com Colite ulcerosa^{12, 33} e em 0,7-6,8% dos pacientes com Doença de Crohn.^{16, 28} Contudo, a incidência de doença inflamatória intestinal nos doentes com eritema nodoso é insignificante e em parte poderá resultar da terapêutica sulfamídica concomitante. Julgamos assim abusivo considerar o eritema nodoso uma manifestação *evocadora* da doença inflamatória do intestino, em igualdade de condições com a Pioderma gangrenosa. Esta última, embora ocorrendo na doença inflamatória do intestino em percentagem idêntica ou mesmo ligeiramente inferior ao eritema nodoso — 0,6 a 5% na Colite ulcerosa^{1, 16} e 0,2 a 1,5% na Doença de Crohn^{17, 29} — é afecção relativamente rara em que as doenças inflamatórias do intestino e particularmente a Colite ulcerosa chegam a ser detectadas em cerca de 50% dos casos.³⁴ A despeito de nos últimos anos se ter verificado que estes valores eram exagerados, a associação parece ocorrer entre 7 e 13%,^{35, 36} valores muito superiores aos observados no eritema nodoso.

As manifestações orais representam uma fracção significativa das alterações mucocutâneas^{1, 6, 12-13, 16-17, 19, 21, 28-29, 33, 37-38} (Fig. 2). Dado que a estomatite vegetante é relativamente rara a maior parte das lesões orais são ulcerações aftóides,^{6, 39} relativamente superficiais, similares às que se observam de maneira idiopática ou ocorrem como elemento integrante do Síndrome de Behçet. A sua patogénese é obscura e o seu carácter *evocador* menor que o da Pioderma gangrenosa.

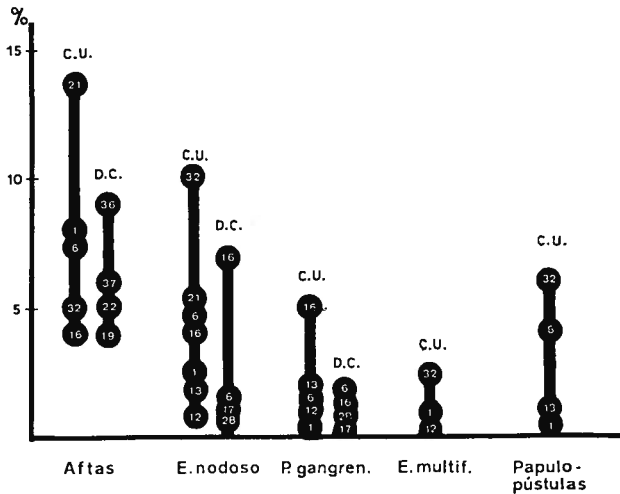


Figura 2: Incidência comparada das manifestações cutâneas inespecíficas na Colite Ulcerosa e na Doença de Crohn. Foi adoptado método de notação idêntico ao da Figura 1.

Também neste grupo reputamos abusiva a inclusão de Candidíase oral^{1, 29} resultante provavelmente de factores múltiplos como alteração da flora bacteriana oral, alteração do estado geral e de nutrição, corticoterapia, etc.

As lesões orais, como as cutâneas, podem preceder as intestinais,⁴⁰ mas frequentemente evoluem em paralelismo com estas.

Lesões de vasculite leucocitoclásica têm sido observadas tanto na Colite ulcerosa^{41, 42} como na Doença de Crohn,^{43, 44} embora raramente, o que torna difícil afirmar com segurança a conexão entre as duas situações.

Igualmente têm sido referidos quadros de Periarterite nodosa benigna cutânea em associação com a doença inflamatória intestinal.^{45, 46}

Erupções maculopapulosas, papulonecroticas e pustulosas, mal caracterizadas^{13, 16, 47} têm sido descritas com alguma frequência e em momentos diversos da evolução da doença intestinal. Em alguns casos agentes medicamentosos podem ser incriminados na sua gênese.

O eritema multiforme tem sido igualmente observado na doença inflamatória intestinal.^{1, 2, 13, 16, 33} Embora atribuído por vezes a agentes medicamentosos pode ocorrer independentemente destes, como já tivemos ocasião de verificar.

QUADRO 2 Lesões por contiguidade na Doença de Crohn

Séries	L. perianais (a)	L. perianais	Fist. abdominais	L. peri-estoma
Van Petter et al. 1954	31,2%	26,1% (b)		
Lokart-Mummery e Morson, 1964	81,0%	2,7%	2,7%	4,0%
Mc Callum e Kinmont, 1968	18,1%	20,2% (c)		
Rankin et al. 1979	36,0%	5,3%		

(a) Definidas como lesões que podem ser detectadas à inspecção.
 (b) Post-Cirúrgicas.
 (c) Em relação com cicatrizes de laparotomia.

A epidermólise bolhosa adquirida é uma afecção muito rara que ocasionalmente tem sido encontrada em associação com doença inflamatória intestinal.⁴⁷

Não queremos deixar de chamar mais uma vez à atenção para a considerável diversidade de critérios que tem presidido à inventariação dos quadros dermatológicos associados às doenças inflamatórias intestinais e à natureza, muitas vezes precária, dos vínculos estabelecidos. A nossa ignorância quanto aos mecanismos etiopatogénicos tanto das lesões intestinais como das cutâneas não facilita a boa compreensão das relações existentes entre elas.

BIBLIOGRAFIA

- EDWARDS, F. C.; TRUELOVE, S. C.: The course and prognosis of ulcerative colitis — Part III — Complications. *Gut* 1964; 5: 1.
- KIRSNER, J. B.: The local and systemic complications of inflammatory bowel disease. *JAMA* 1979; 242: 1177.
- MARKS, J. M.; SHUSTER, S.: The skin and disorders of the alimentary tract. *Dermatology in General Medicine*. Ed. Fitzpatrick T.B. et al., 2nd Ed. McGraw-Hill Book Company, New York, 1979.
- OWEN, S. A.: Statics of ulcerative colitis from the London Hospital. *Proc. Roy Soc. Med.* 1909; 2: 139.
- MORSON, B. C.; DAWSON, I. M. P.: Inflammatory disorders. *Gastrointestinal Pathology*, Ed. Morson e Dawson, Blackwell Scientific Publications, 2nd Ed., 1979.
- SAMITZ, M. H.; GREENBERG, M. S.: Skin lesions in association with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1951; 19: 476.
- BROOKE, B. N.: *Ulcerative colitis and its surgical treatment*. Livingstone, Edinburgh & London, 1954.
- BARGEN, J. A.: Complications and sequelae of chronic ulcerative colitis. *Ann Intern. Med.* 1929; 3: 335.
- BRUNSTING, L. A.; GOECKERMAN, W. H.; O'LEARY, P. A.: Pyoderma (Echtyma) gangrenosum — Clinical and experimental observations in five cases occurring in adults. *Arch Dermatol.* 1930; 22: 655.
- BEERMAN, H.: Erythema nodosum. *Amer. J. Med. Sci.* 1952; 223: 433.
- JACOBS, W. M.: Erythema nodosum in inflammatory diseases of the bowel. *Gastroenterology* 1959; 37: 286.
- SLOAN Jr, W. P.; BARGEN, J. A.; GAGE, R. P.: Life histories of patients with chronic ulcerative colitis: a review of 2000 cases. *Gastroenterology* 1950; 16: 25.
- JOHNSON, M. L.; WILSON, N. T. H.: Skin lesions in ulcerative colitis. *Gut* 1969; 10: 255.
- MORSON, B. C.; LOCKHART-MUMMERY, H. E.: Anal lesions in Crohn's disease. *Lancet* 1959; 2: 1122.
- CROHN, B. B.; GINZBURG, L.; OPPENHEIMER, G. D.: Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *JAMA* 1932; 99: 1323.
- GREENSTEIN, A. J.; JANOWITZ, H. D.; SACHAR, D. B.: The extraintestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine* 1976; 55: 401.
- VAN PATTER, W. N.; BARGEN, J. A.; DOCKRTY, M. B.; FELDMAN, W. H.; MAYO, C. O.; WAUGH, J. M.: Regional enteritis. *Gastroenterology* 1954; 26: 350.
- VAN DER SLUIS, I.: Two cases of pyoderma gangrenosum (echtyma) associated with the presence of an abnormal serum-protein (B2A-paraprotein). With a review of the literature. *Dermatologica* 1966; 132: 409.

9. AREIAS, E.; SANTOS, A. A.; QUERIDO, F.; METZNER SERRA, L.; PINTO CORREIA, J.: Comunicação Pessoal.
10. ESTEVES, A. V.; AREIAS, E.; PINTO CORREIA, J.: Colite ulcerosa. História natural (análise de 70 casos). *Medicina Universal* 1978; 21: 5.
11. KUSAKCIOGLU, O.; KUSAKCIOGLU, A. OZ. F.: Idiopathic ulcerative colitis in Istanbul. Clinical review of 204 cases. *Dis. Col. & Rect* 1979; 22: 350.
12. RANKIN, G. B.; WATTS, H. D.; MELNYK, C. S.; KELLEY Jr, M. L.: National Cooperative Crohn's study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology* 1979; 77: 914.
13. WRIGHT, V.; WATKINSON, G.: The arthritis of ulcerative colitis. *Br. Med. J.* 1965; 2: 670.
14. CROHN, B. B.; YARNIS, H.: Regional Enteritis. 2nd Ed., Grune and Stratton, New York - London, 1958.
15. YARNIS, H.; MARSHAK, R. H.; CROHN, B. B.: Ileocolitis. *JAMA* 1957; 164: 7.
16. LOCKHART-MUMMERY, H. E.; MORSON, B. C.: Crohn's disease (Regional Enteritis) of the large intestine and its distinction from ulcerative colitis. *Gut* 1960; 1: 87.
17. LOCKHART-MUMMERY, H. E.; MORSON, B. C.: Crohn's disease of the large intestine. *Gut* 1964; 5: 493.
18. Mc CALLUM, D. I.; KINMONT, P. D. C.: Dermatological manifestations of Crohn's disease. *Br. J. Dermatol.* 1968; 80: 1.
19. SAMITZ, M. H.; DANA Jr., A. S.; ROSENBERG, P.: Cutaneous vasculitis in association with Crohn's disease. *Cutis* 1970; 6: 51.
20. McCALLUM, D. I.; GRAY, W. M.: Metastatic Crohn's disease. *Br. J. Dermatol* 1976; 95: 551.
21. PARKS, A. G.; MORSON, B. C.; PEGUM, J. S.: Crohn's disease with cutaneous involvement. *Proc. Roy. Soc. Med.* 1965; 58: 241.
22. KELLEY Jr., M. L.: Skin lesions associated with chronic ulcerative colitis. *Amer. J. Dig. Diseases* 1962; 7: 255.
23. PERRY, H. O.: Pyoderma gangrenosum. *South Med. J.* 1969; 62: 899.
24. HICKMAN, J. G.; LAZARUS, G. S.: Pyoderma gangrenosum: A reappraisal of associated systemic diseases. *Brit. J. Dermatol.* 1980; 102: 235.
25. HOLT, P. J. A.; DAVIES, M. G.; SAUNDERS, K. C.; NUKI, G.: Pyoderma gangrenosum. Clinical and laboratory findings in 15 patients with special reference to polyarthritis. *Medicine* 1980; 59: 114.
26. BASU, M. K.; ASQUITH, P.; THOMPSON, R. A.; COOKE, W. T.: Oral manifestations of Crohn's disease. *Gut* 1975; 16: 249.
27. CROFT, C. B.; WILKINSON, A. R.: Ulceration of the mouth, pharynx and larynx in Crohn's disease of the intestine. *Brit. J. Dermatol.* 1972; 59: 249.
28. SIMPSON, H. E.: Oral manifestations of Crohn's disease: Studies in the pathogenesis. *Proc. Roy. Soc. Med.* 1976; 70: 55.
29. BISHOP, R. P.; BREWSTER, A. C.; ANTONIONI, D. A.: Crohn's disease of the mouth. *Gastroenterology* 1972; 62: 302.
30. CALLEN, J.: Severe cutaneous vasculitis complicating ulcerative colitis. *Arch. Dermatol.* 1979; 115: 226.
31. GOLDGRABER, M. B.; KIRSNER, J. B.: Gangrenous skin lesions associated with chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1960; 39: 94.
32. GILLIAM III, J. H.; CHALLA, V. R.; AGUDELO, C. A.; ALBERTSON, D. A.; HUNTLEY, C.: Vasculitis involving muscle, associated with Crohn's colitis. *Gastroenterology* 1981; 81: 787.
33. WACKERS, F. J. Th.; TYTGAT, G. N.; VREEKEN, J.: Necrotizing vasculitis and ulcerative colitis. *Br. Med. J.* 1974; 2: 83.
34. SOLLEY, G. O.; WINKELMANN, R. K.; ROVELSTAD, R. A.: Correlation between regional enterocolitis and cutaneous polyarteritis nodosa. *Gastroenterology* 1975; 69: 235.
35. VERBOV, J.; STANSFELD, A. G.: Cutaneous polyarteritis nodosa and Crohn's disease. *Trans St. Johns Hosp. Dermatol.* 1972; 58: 261.
36. O'LOUGHLIN, S.; PERRY, H. O.: A diffuse pustular eruption associated with ulcerative colitis. *Arch. Dermatol.* 1978; 114: 1061.
37. ROENIGK Jr, H. M.; RYAN, J. G.; BERGFELD, W. F.: Epidermolysis bullosa acquisita. *Arch. Dermatol.* 1971; 103: 1.

Pedido de separatas: L. Garcia e Silva
 Serviço de Dermatologia
 Hospital de Santa Maria
 Av. Professor Egas Moniz
 1600 Lisboa. Portugal