

# APRESENTAÇÃO INICIAL DE COLITE ULCEROSA Com Manifestações Extra-intestinais Múltiplas

M. Raquel MARQUES, Susana OLIVEIRA, J.P. GORJÃO CLARA

## RESUMO

As manifestações extraintestinais múltiplas estão presentes em 0.3 a 4.5% dos doentes com doença inflamatória intestinal (DII). Apresenta-se uma doente com 39 anos, internada por história com três meses de evolução de cervicalgia com incapacidade funcional, astenia, artrite tíbio-társica bilateral e diarreia com sangue. Destacava-se anemia ferropénica, VS de 120 mm/s, clearance de creatinina-42 mL/min e proteinúria-1.2 g/24h. A colonoscopia com biópsia mostrou rectossigmoidite ulcerosa. Evidenciou-se sacrolileíte bilateral, mais pronunciada à direita, com HLA B27 positivo, sugerindo espondilite anquilosante. Pela colestase, realizou uma colangio-RMN e CPRE sugestivas de colangite esclerosante primária. Interpretou-se a doença renal como uma nefropatia a analgésicos *versus* glomerulonefrite associada a colite ulcerosa. Fez ecodoppler cardíaco com espessamento pericárdico com ligeiro derrame. Houve regressão das queixas gastrointestinais com os enemas tópicos de 5-ASA, sulfassalazina, corticosteróides e azatioprina e remissão da espondilite anquilosante com adalimumab.

Este caso ilustra um envolvimento variado como apresentação inaugural da colite ulcerosa, salientando a sua natureza sistémica.

## SUMMARY

### ULCERATIVE COLITIS INITIAL PRESENTATION

#### With Multiple Extra-Intestinal Manifestations

Multiple extraintestinal diseases are present in 0.3- 4.5 % of inflammatory bowel disease patients. A 39-year-old woman was admitted with a 3 months history of cervicalgia with functional incapacity, asthenia, tibio-tarsal bilateral arthritis and bloody diarrhoea. She had ferropenic anemia, SR-120 mm, creatinine clearance-42 mL/min, proteinuria-1.2 g/24h. Colonoscopy with biopsy showed active ulcerative rectosigmoiditis. She had bilateral sacroileitis more pronounced at the right side which was suggestive of ankylosing spondylitis. HLA B27 was positive. Because of colestasis, colangio-MRI and CPRE were done and were suggestive of primary sclerosing colangitis. Renal disease was interpreted as an analgesic nephropathy *versus* glomerulonephritis associated with ulcerative colitis. Cardiac ecodoppler showed pericardial thickening with a thin pericardial effusion. Full improvement of gastrointestinal complaints was observed with 5-ASA topic enemas, sulfasalazine, corticosteroids and azathioprine and full remission of ankylosing spondylitis with adalimumab.

This case illustrates extraintestinal wide involvement as the initial presentation of ulcerative colitis, remarking its systemic nature.

M.R.M., S.O., J.P.G.C.: Serviço de Medicina IV. Hospital Pulido Valente. Lisboa

© 2010 CELOM

## INTRODUÇÃO

A doença inflamatória intestinal (DII) afecta predominantemente o tubo digestivo mas está associada a um grande número de manifestações extraintestinais, reflectindo o seu carácter sistémico.

## CASO CLÍNICO

Apresenta-se o caso de uma doente com 39 anos, de etnia cigana, que foi internada com uma história com três meses de evolução de dor cervical intensa com incapacidade funcional, lombalgia e rigidez com ritmo inflamatório, artrite das articulações tíbio-társicas, astenia, diarreia com sangue e dor abdominal difusa.

Referia já ter tido múltiplos episódios de diarreia com sangue, dor cervical e lombar e dor abdominal, sem outra sintomatologia associada, recorrendo frequentemente a anti-inflamatórios não esteróides.

Na sua história familiar, havia vários membros com queixas semelhantes mas sem diagnósticos estabelecidos.

Ao exame objectivo, destacava-se edema e dor das articulações tíbio-társicas, mobilidade cervical diminuída, palidez da pele e mucosas, com palpação abdominal dolorosa no hipocôndrio direito. Apresentava limitação da mobilidade da coluna lombar nos planos frontal e sagital, com teste de Schober positivo + 18 cm e limitação da expansão torácica – com teste de expansão torácica + 1 cm.

Dos dados laboratoriais na admissão realçava-se anemia microcítica hipocrómica (Hb – 6.3 g/dL), aumento dos parâmetros inflamatórios, com VS – 120 mm e PCR – 14.3 mg/dL, insuficiência renal (creatinina – 1.56 mg/dL), aPTT prolongado (40/30) e colestase laboratorial (aumento da fosfatase alcalina – 201 UI/L e da GGT – 216 UI/L).

Efectuou colonoscopia com biópsia que mostrava rectossigmoidite ulcerosa activa. Os estudos radiológicos mostraram sacroileíte bilateral, mais pronunciada do lado direito e rectificação da coluna cervical, que a par com a clínica, sugeriam espondilite anquilosante (EA). O HLA B27 era positivo.

Pelos aumentos das transaminases, fosfatase alcalina e GGT, realizou colangio-RMN e CPRE que evidenciaram irregularidades, com estenoses e dilatações dos canaisculos intra e extra-hepáticos, alterações que neste contexto eram sugestivas de colangite esclerosante primária.

O estudo da cinética do ferro foi sugestivo de anemia de doença crónica, com ferro diminuído -18 mcg/mL (42-146), transferrina diminuída -164 (210-330) e ferritina normal – 187 ng/mL (10-200). A clearance de creatinina era de 42 mL/min e a proteinúria era de 1.2 g/24 horas. Fez ecografia renal com

hiperecogenicidade bilateral e uma estrutura quística no lobo direito com 32 mm. Não fez a biópsia renal pelo benefício duvidoso face à dificuldade na mobilização da doente pela dor e rigidez da coluna vertebral.

O ecodoppler cardíaco realizado que mostrava espessamento pericárdico com um ligeiro derrame pericárdico.

O doseamento das imunoglobulinas mostrava aumento das IgG, com doseamento de IgA e IgM normal. Os anticorpos pANCA (anticorpos anti-citoplasma de neutrófilo-perinucleares), ANA (anticorpos antinucleares), AMA (anticorpos anti-mitocôndria) e ASMA (anticorpos anti-músculo liso) eram negativos. Os anticorpos cANCA (anticorpos anti-citoplasma de neutrófilo com padrão citoplasmático) e ASCA (anticorpos anti-*Sacharomyces cerevisiae*) eram positivos. Pelo prolongamento do aPTT, pediram-se os anticorpos antifosfolípidos, sendo o anti-β2 glicoproteína I positivo – IgM 55.1(< 5), IgG 11.9(< 5), anticoagulante lúpico e anticardiolipina negativos.

Colocaram-se como hipóteses de diagnóstico colite ulcerosa com manifestações extraintestinais múltiplas na apresentação inicial: espondilite anquilosante, colangite esclerosante primária, artrite periférica tipo 1, anemia de doença crónica e ferropénica, espessamento pericárdico e nefropatia.

Houve regressão completa das queixas gastrointestinais com os enemas tópicos de 5-ASA, sulfasalazina, corticosteróides e azatioprina mas o envolvimento articular teve apenas remissão parcial, pelo que se decidiu iniciar o anticorpo monoclonal anti-TNF adalimumab, com remissão total da espondilite anquilosante e dos sintomas constitucionais, com estabilização da colite ulcerosa.

## DISCUSSÃO

O diagnóstico de colite ulcerosa foi realizado com base no quadro clínico e aspecto macroscópico e histológico da mucosa intestinal.

A espondilite anquilosante foi diagnosticada pelos critérios clínicos e radiográficos apropriados. A prevalência da EA na DII (1-6%) é superior à da população em geral (0.25-1%). Em contraste, a associação com o HLA B27 é consideravelmente mais fraca do que com a EA idiopática. HLA B27 está fortemente associado com EA estando presente em 90% destes doentes. Os doentes com DII com HLA B27 têm um maior risco de desenvolver EA<sup>1,2</sup>.

A artrite tíbio-társica bilateral que acompanha a actividade da DII é sugestiva de artrite periférica tipo 1 que afecta menos do que cinco grandes articulações, é aguda, auto-limitada e está usualmente associada com doença activa intestinal.

O quadro de dor no hipocôndrio direito e colestase laboratorial com colangio-RM e CPRE a mostrarem irregularidades, com estenoses e dilatações dos canalículos intra e extra-hepáticos, sugeria colangite esclerosante primária. A prevalência de DII (na maioria das vezes colite ulcerosa) na colangite esclerosante primária é de cerca de 70 a 80%<sup>1,2</sup>. Ocorre em 2-7% dos doentes com colite ulcerosa. Consiste numa fibrose concêntrica obliterante dos canalículos biliares e infiltrado inflamatório crónico nos tractos portais resultando em hepatite de interface. São comuns baixos títulos de autoanticorpos para o músculo liso, células parietais e antigénios nucleares e títulos elevados de pANCA. A colangite esclerosante primária tem uma sobrevivência média de 9 a 12 anos desde a altura do diagnóstico. Parece que nem a DII concomitante nem a colectomia (nos doentes com colite ulcerosa) alteram a sua história natural.

A anemia é uma manifestação extraintestinal frequente na DII. Cerca de 1/3 dos doentes com DII têm Hb abaixo dos 12 g/dl. O grau de anemia correlaciona-se estritamente com a qualidade de vida e é certamente um problema importante na abordagem terapêutica dos doentes crónicos. Tem vários mecanismos patogénicos. Esta doente tinha anemia microcítica hipocrómica com ferro e transferrina diminuídos, ferritina normal e aumento da VS e da PCR, sugestivo de anemia de doença inflamatória e ferropénica. As citocinas inflamatórias inibem a produção de eritropoietina e causam um desvio do transporte do ferro para o sistema reticuloendotelial e interferência no desenvolvimento dos progenitores eritróides. As perdas hemáticas gastrointestinais crónicas causam uma anemia microcítica e hipocrómica com ferropénia e diminuição da ferritina<sup>1,2</sup>.

Pericardite e perimicardite com e sem derrame pericárdico foram descritos em alguns relatos de casos em doentes com DII active. Há um risco aumentado de desenvolver pericardite num estudo canadiano populacional<sup>3</sup>. É difícil igualmente excluir toxicidade de drogas visto que os salicilatos são potenciais implicados.

Perante disfunção renal (com clearance de creatinina moderadamente diminuída) com proteinúria e perda da diferenciação cortico-medular ecográfica, foi admitida nefropatia dos analgésicos *versus* glomerulonefrite associada a colite ulcerosa. Em doentes com DII, são frequentes as alterações glomerulares inflamatórias mínimas clinicamente não significativas. Estão relacionadas com a actividade da doença intestinal, respondem bem à terapêutica para a DII e podem apresentar vários padrões na histologia (nefropatia de lesões mínimas, glomerulonefrite rapidamente progressiva, nefropatia a IgA, glomerulonefrite membranosa e glomeruloesclerose focal). A medicação (aminosalicilatos) pode causar nefrite intersticial<sup>1,2</sup>.

Pelo prolongamento do aPTT, embora sem episódios tromboembólicos, foi documentado síndrome antifosfolípido laboratorial (anti-β2GP1 positivo) sem manifestações clínicas. Chiarantini mostrou que a positividade dos antifosfolípidos era mais frequente, de forma estatisticamente significativa ( $p < 0.05$ ) em comparação com o grupo controlo<sup>4</sup>.

Os anticorpos ASCA estavam presentes nesta doente. Encontram-se em apenas até 10% dos doentes com colite ulcerosa, mas em 50-60% dos doentes com doença de Crohn. Também foram detectados anticorpos cANCA. Estes têm uma sensibilidade de 34 a 92% e especificidade de 88 a 100% para a granulomatose de Wegener e estão raramente presentes noutras doenças. No entanto os anticorpos pANCA foram relatados em até 70% dos doentes com colite ulcerosa e em apenas 10 a 40% dos doentes com doença de Crohn. Os níveis elevados de pANCA nos doentes com colite ulcerosa podem ser causados pela produção de pANCA na mucosa do cólon.

A história familiar desta doente apresentava um número elevado de parentes com manifestações clínicas semelhantes, sendo um dado a favor da susceptibilidade genética. Ao longo do tempo, vários destes familiares foram recorrendo à Consulta de Doenças Autoimunes onde agora são seguidos por espondilite anquilosante e/ou colite ulcerosa.

As manifestações extraintestinais (MEI) foram simultâneas na apresentação inicial desta doente, o que não é descrito na literatura. As séries em que são analisadas correspondem a longos períodos de *follow-up*.

A frequência relatada de MEI em doentes com DII varia entre seis e 47%. O aparecimento de uma MEI parece aumentar a susceptibilidade de desenvolver outra MEI.

Observa-se uma sobreposição de MEI particularmente com a artrite periférica, eritema nodoso, envolvimento das vias biliares e ocular, em concordância com a hipótese de uma via comum patogénica. Múltiplas MEI estão presentes em 0.3-4.5 % dos doentes com DII, durante *follow-up* prolongado.

No *Population-based University of Manitoba IBD Database*<sup>3</sup> só 0.3% dos doentes apresentavam múltiplas MEI. A uveíte foi a mais comum das manifestações extraintestinais<sup>5</sup>

Lakatos et al<sup>6</sup> estudaram 873 doentes numa província do Oeste da Hungria. Observou-se MEI em 21.3 % dos doentes com DII (em 15 % dos doentes com colite ulcerosa). Múltiplas MEI ocorreram em 4.5% dos doentes com DII, sendo mais comum em doentes com doença de Crohn. A associação mais frequente foi de manifestações oculares, cutâneas e artrite tipo I.

Mendoza et al<sup>7</sup> estudaram a prevalência de MEI em Espanha. Analisaram 566 doentes e encontraram a prevalência mais elevada de MEI – 46,6%, sendo as articulares as mais comuns. As manifestações hepatobiliares, tromboembolismo venoso e artralgias foram mais frequentes na colite ulcerosa do que na doença de Crohn. O eritema nodoso e a artrite periférica foram mais frequentes na doença de Crohn.

Recentemente identificaram-se duas proteínas – *colonic epithelial protein* (CEP) e *human tropomyosin isoform 5* (hTM5), que são expressas no cólon mas também nas vias biliares, pele (queratinócitos), olho (epitélio ciliar não pigmentado) e nas articulações (condrócitos) como alvos mais comuns da reacção autoimune extraintestinal na DII, sendo os autoanticorpos IgG1 específicos identificados nos doentes com colite ulcerosa que exibem múltiplas MEI<sup>8</sup>.

Não é claro porque é que os órgãos extraintestinais não são sempre envolvidos ao mesmo tempo e porque é que estes autos anticorpos estão ausentes na doença de Crohn que envolve o cólon. Uma explicação parcial é que os factores genéticos e factores locais coexistentes (infecções, trauma) possam regular a expressão de antigénios crípticos e a susceptibilidade à reacção autoimune. Pode ser identificado um local de indução imune, onde as células T são estimuladas, representadas pelo cólon e os locais efectores que são os órgãos extraintestinais. As células imunes infiltram os órgãos efectores, onde proliferam, com a ajuda das moléculas de adesão (integrina  $\alpha 4\beta 7$ , *vascular adhesion protein*) que sofrem uma sobre-expressão mediada por citocinas em tecidos específicos<sup>1,2</sup>.

O sistema HLA é considerado um dos mais importantes marcadores genéticos associados com as DII e as MEI.

## CONCLUSÃO

A DII é uma doença sistémica. Não se confina ao tubo digestivo e tem um envolvimento que pode ser variado. A prevenção, diagnóstico precoce e tratamento adequado são objectivos cruciais.

Múltiplas manifestações extraintestinais estão presentes em 0.3 a 4.5 % dos doentes com DII, a longo prazo. Este caso ilustra um envolvimento extra-intestinal extenso como quadro de apresentação inaugural que é ainda menos frequente. As associações de doenças imunomediadas em focos extraintestinais podem ajudar-nos a melhor compreender a patogénese da DII e em estabelecer um paradigma de subgrupos dentro da doença.

### Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

### Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## BIBLIOGRAFIA

1. DANESE S et al: Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005;11(46):7227-36
2. ROTHFUSS KS, STANGE EF, HERRLINGER KR: Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006;12(30):4819-31
3. BERNSTEIN CN, WAJDA A, BLANCHARD JF: The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;129(3):827-836
4. CHIARANTINI et al: Hemostatic abnormalities in inflammatory bowel disease. *Thromb Res* 1996;82(2):137-146
5. BERNSTEIN CN et al: The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001;96(4):1116-22
6. LAKATOS L et al: Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: Results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2003;9(10):2300-7
7. MENDOZA JL et al: Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Med Clin (Barc)* 2005;125(8):297-300
8. MIRZA ZAFAR K et al: Autoimmunity against human tropomyosin isoforms in ulcerative colitis: Localization of specific human tropomyosin isoforms in the intestine and extraintestinal organs. *Inflamm bowel dis* 2006;12(11):1036-43
9. ORCHARD TR: Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002;123(3):714-8