

**U. PORTO**



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO



Mestrado Integrado em Medicina

Artigo tipo “Case Report”

Doença de Crohn e Lúpus Eritematoso Sistémico:  
a propósito de dois casos clínicos

Sofia Cristina Silva Rosas de Araújo

Orientadora: Dra. Paula Lago

Co-Orientador: Dr. Sollari Allegro

Porto, 2012/2013

## **AFILIAÇÃO**

### **Sofia Cristina Silva Rosas de Araújo**

Estudante do 6.º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira, n.º 228, 4050-313 Porto

Telefone: +351 220 428 000

### **Paula Lago Santos**

Médica Gastrenterologista

Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António

Largo Prof. Abel Salazar 4099-001 Porto

Telefone: +351 222 077 500

### **Fernando José Montenegro Sollari Allegro**

Médico Gastrenterologista

Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António

Largo Prof. Abel Salazar 4099-001 Porto

Telefone: +351 222 077 500

## ÍNDICE

RESUMO.....	3
ABSTRACT.....	4
GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS E SIGLAS .....	6
INTRODUÇÃO.....	7
Doença Inflamatória Intestinal.....	7
Doença de Crohn .....	7
Lúpus Eritematoso Sistêmico.....	8
Doença de Crohn e Lúpus Eritematoso Sistêmico .....	9
Envolvimento gastrointestinal no Lúpus .....	10
Manifestações extra-intestinais de Doença de Crohn.....	11
Lúpus induzido por fármacos.....	11
CASOS CLÍNICOS .....	13
Caso Clínico 1 .....	13
Caso Clínico 2.....	15
DISCUSSÃO .....	18
CONCLUSÃO .....	21
BIBLIOGRAFIA.....	22
ANEXO .....	26

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A doença inflamatória intestinal (DII) engloba um conjunto de condições inflamatórias crónicas resultantes da activação persistente e inadequada do sistema imune mucoso, nomeadamente a Doença de Crohn (DC) e a Colite Ulcerosa (CU). O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença multissistémica de origem auto-imune em que as células e órgãos sofrem lesão mediada por auto-anticorpos e complexos imunes. A coexistência das duas patologias é uma situação rara e o seu diagnóstico constitui um desafio, devendo excluir-se situações mimetizadoras, como envolvimento gastrointestinal no LES, manifestações extra-intestinais de DC e LES induzido por fármacos.

**CASO CLÍNICO 1:** Doente de sexo feminino, 26 anos, com diagnóstico de LES e síndrome anti-fosfolípídeo (SAF) secundário. Internada por quadro de diarreia, dor abdominal em cólica, febre e perda ponderal. A investigação efectuada é compatível com doença de Crohn, classificada segundo Montreal como A2L2B1p. Inicialmente tratada com corticosteróides sistémicos e tópicos, altera para terapia imunossupressora com azatioprina, após agravamento clínico e evolução corticodependente.

**CASO CLÍNICO 2:** Doente de sexo feminino, 34 anos, com diagnóstico de LES e envolvimento renal por glomerulonefrite lúpica proliferativa. Inicia quadro de epigastralgias, náuseas e por vezes vómitos, com pirose persistente, aumento do número de dejectões com componente nocturno e ocorrência de episódio único de pus e sangue vermelho vivo nas fezes. A investigação efectuada é compatível com doença de Crohn, classificada segundo Montreal como A2L2B1. Por agudização grave corticorresistente é instituída terapêutica com fármaco anti-TNF, o infliximab, em combinação com azatioprina.

**DISCUSSÃO:** Num paciente com diagnóstico de LES e sintomas gastrointestinais, a hipótese de DII deve ser considerada, especialmente se fora do contexto de uma agudização lúpica. Para um diagnóstico de DC é necessária a exclusão de várias entidades, recorrendo-se para tal a exames serológico, imunológico, microbiológico e parasitológico de fezes, sangue e mucosa intestinal, bem como estudos endoscópico, imagiológico e histológico. Existem diversas opções

terapêuticas disponíveis, como anti-inflamatórios, imunomoduladores e agentes biológicos, devendo ser sempre ponderada a repercussão e interação da terapêutica seleccionada com o LES.

**CONCLUSÃO:** A DC e o LES são ambos considerados doenças sistêmicas com resposta imune anormal, que dependem das interações entre genes de susceptibilidade e factores ambientais. Embora muitas doenças auto-imunes possam coexistir no mesmo paciente, o diagnóstico concomitante de DC e LES constitui uma ocorrência rara e um desafio diagnóstico e terapêutico para o médico.

**Palavras-chave:** Doença inflamatória intestinal; Doença de Crohn; Lúpus eritematoso sistêmico; ácido 5-aminossalicílico; azatioprina; infliximab

## **ABSTRACT**

**BACKGROUND:** Inflammatory bowel disease (IBD) comprises a number of chronic inflammatory conditions resulting from persistent and inappropriate activation of the immune system, including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a multisystemic disease of autoimmune origin in which the cells and organs suffer injury mediated by autoantibodies and immune complexes. The coexistence of the two diseases is rare and its diagnosis a challenge. Mimeticizing conditions, such as gastrointestinal involvement in SLE, extra-intestinal manifestations of CD and drug-induced SLE should be excluded.

**CASE 1:** Female patient, 26 years-old, diagnosed with SLE and secondary anti-phospholipid syndrome. Hospitalized for diarrhea, crampy abdominal pain, fever and weight loss. The investigation is compatible with Crohn's disease, classified according to Montreal as A2L2B1p. Initially treated with systemic and topical corticosteroids, changes to immunosuppressive therapy with azathioprine after clinical worsening and corticoid dependent evolution.

CASE 2: Female patient, 34 years old, diagnosed with SLE and renal involvement by proliferative lupus glomerulonephritis. She presents with epigastric pain, nausea and sometimes vomiting, persistent heartburn and increase in the stools number with a night component and single episode of bright red blood and pus in the faeces. Its research is compatible with Crohn's disease, classified according to Montreal as A2L2B1. Because of worsening condition, with corticoresistence, therapy with anti-TNF drug, infliximab, is instituted in combination with azathioprine.

DISCUSSION: In a patient with SLE and gastrointestinal symptoms, the hypothesis of IBD should be considered, especially if out of a lupic flare. For a diagnosis of CD is necessary to exclude various entities resorting to such examinations as serological, immune, microbiological and parasitological of stool, blood and intestinal mucosa as well as endoscopic, imagiological and histological studies. There are several treatment options available, ranging from anti-inflammatory, immunomodulatory, and biological agents, always considering the impact and interaction of selected therapy with SLE.

CONCLUSION: CD and SLE are both considered systemic diseases with abnormal immune response, which depend on interactions between susceptibility genes and environmental factors. Although many autoimmune diseases may coexist in the same patient, the diagnosis of concomitant CD and SLE is a rare occurrence, and a diagnostic and therapeutic challenge for the physician.

Keywords: Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, systemic lupus erythematosus; 5-aminosalicylic acid; azathioprine; infliximab

## **GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS E SIGLAS**

**ANA:** anticorpos antinucleares

**anti-dsDNA:** anticorpo anti-dupla hélice de DNA

**ASCA:** anticorpo anti-Saccharomyces cerevisiae

**BK:** bacilo de Koch

**CD:** Crohn's disease

**CMV:** citomegalovírus

**CU:** colite ulcerosa

**DC:** doença de Crohn

**DII:** doença inflamatória intestinal

**e.v.:** endovenosa

**FID:** fossa ilíaca direita

**FIE:** fossa ilíaca esquerda

**HLA:** antigénio leucocitário humano

**IBD:** inflammatory bowel disease

**IGRA:** Interferon-Gamma Release Assay

**LES:** Lúpus Eritematoso Sistémico

**pANCA:** anticorpo anti-citoplasma de neutrófilo

**PCR:** proteína C-reativa

**RMN:** Ressonância Magnética Nuclear

**SAF:** Síndrome anti-fosfolípideo

**SLE:** Systemic Lupus Erythematosus

**TAC:** Tomografia Axial Computorizada

**UC:** ulcerative colitis

**5-ASA:** ácido 5-aminossalicílico

## INTRODUÇÃO

### Doença Inflamatória Intestinal

A doença inflamatória intestinal (DII) engloba um conjunto de condições inflamatórias crónicas resultantes da activação persistente e inadequada do sistema imune mucoso.<sup>[1]</sup> Com algumas características clínicas e patológicas sobreponíveis e outras distintas, a Doença de Crohn (DC) e a Colite Ulcerosa (CU) são as principais entidades englobadas na DII.

Ambas são resultantes de interacções entre factores genéticos e ambientais, mantendo-se desconhecida a sua etiologia exacta.<sup>[2,3]</sup> A DII não tem preferência de género e pode apresentar-se em qualquer idade, embora o seu diagnóstico seja mais comum entre os 15 e 30 anos, sendo que na DC ocorre um segundo pico de incidência entre as idades de 50 a 80.<sup>[4]</sup> Estimou-se que em 2007 a prevalência da DII na população portuguesa era de 146 por 100.000 pessoas, com os distritos de Porto e Lisboa a apresentarem os valores mais elevados. Quase um quarto dos doentes com DII apresenta manifestações extra-intestinais.<sup>[5]</sup>

### Doença de Crohn

A incidência da DC nos Estados Unidos tem aumentado por razões que não são claras e varia entre 3,1-14,6 casos por 100.000 pessoas/ano, superior à incidência na Europa, de 0,7-9,8 casos por 100.000 pessoas/ano<sup>[6]</sup>, verificando-se igualmente uma redução da incidência quando se analisa a distribuição geográfica norte-sul.<sup>[4]</sup> Já em Portugal a prevalência estimada é de 73 casos por 100.000 pessoas, sendo o grupo etário dos 17-39 anos o mais afectado, sem identificação de um gradiente geográfico.<sup>[7]</sup>

É uma patologia crónica que resulta da interacção entre factores genéticos e ambientais, sendo a sua etiologia desconhecida. A DC apresenta-se com inflamação focal, assimétrica, transmural e por vezes granulomatosa que

pode atingir todo o trato gastrointestinal. <sup>[8]</sup> Diarreia prolongada, dor abdominal, astenia, perda de peso e febre, com ou sem sangramento são as queixas mais comuns, que podem contudo estar ausentes. Os achados mais específicos incluem a presença de doença perianal, empastamento ou massa abdominal, nomeadamente na fossa ilíaca direita (FID). <sup>[3,9]</sup> Cerca de 80% dos pacientes têm envolvimento do intestino delgado (geralmente íleon terminal), exclusivamente ileíte em um terço dos casos. Aproximadamente 50% dos pacientes têm ileocolite e cerca de 20% têm doença limitada ao cólon. Em contraste com o envolvimento rectal universal em pacientes com colite ulcerosa, metade dos doentes com DC, não apresentam envolvimento do recto. Cerca de um terço dos pacientes têm doença perianal. Com envolvimento predominante da boca ou região gastroduodenal existem menos de cinco por cento dos doentes e a percentagem daqueles com envolvimento do esófago e intestino delgado proximal é ainda menor. <sup>[9]</sup>

A classificação de Montreal é internacionalmente aceite para a classificação fenotípica na DC e tem em conta a idade de diagnóstico, a localização e comportamento da doença. (tabela I - anexo) <sup>[3,10]</sup>

O curso da doença pode ser previsto por factores clínicos ao diagnóstico. A presença de lesões perianais e/ou atingimento ileocólico e/ou idade jovem ao diagnóstico, juntamente com a necessidade de tratamento inicial com corticosteróides estão associados a maior risco de progressão para doença incapacitante num intervalo de 5 anos após diagnóstico, sendo que na presença de dois ou mais indicadores no mesmo indivíduo, o tratamento precoce com imunossuppressores e/ou agentes biológicos deve ser considerado. <sup>[3]</sup>

## **Lúpus Eritematoso Sistêmico**

Com uma incidência de 1,8-7,6 casos por 100.000 pessoas/ano nos Estados Unidos e de 3,3-4,8 casos por 100.000 pessoas/ano na Europa <sup>[11]</sup>, o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença multissistémica de origem auto-imune em que as células e órgãos sofrem lesão mediada por auto-anticorpos e complexos imunes. Apresenta-se com manifestações muito

heterogéneas, nomeadamente a nível da pele, articulações (sendo a dor articular inflamatória o sintoma mais comum), rins, pulmões, sistema nervoso, membranas serosas, entre outros. A presença de auto-anticorpos pode ser detectada vários anos antes da sua ocorrência. <sup>[6,12]</sup> Praticamente qualquer órgão pode ser afectado, sendo que o padrão mais frequente se caracteriza por alterações serológicas e queixas constitucionais conjuntamente com envolvimento da pele, músculo-esquelético, hematológico e renal. Em 25-40% dos doentes verificam-se manifestações gastrointestinais, <sup>[13]</sup> chegando a 50% em alguns estudos. <sup>[14]</sup> O padrão dominante nos primeiros anos da doença tende a prevalecer posteriormente e geralmente a evolução clínica é marcada por períodos de recidivas crónicas ou agudas e remissões. <sup>[12]</sup> Sendo mais comum nas zonas urbanas, afecta também mais frequentemente o género feminino em idade fértil e de raça negra, efeito atribuído à acção dos estrogénios. <sup>[6,15]</sup>

Como referido, o diagnóstico de LES é feito em base clínica, com tradução serológica, mas a sua classificação, particularmente para ensaios clínicos e comparação de coortes, deve obedecer aos critérios estabelecidos pelo American College of Rheumatology (tabela II - anexo), sendo que a presença de quatro ou mais manifestações seriadas ou simultaneamente, em qualquer intervalo de observação, permitem a afirmação da existência de doença, com sensibilidade ~95% e especificidade ~75%. <sup>[6,16]</sup>

## **Doença de Crohn e Lúpus Eritematoso Sistémico**

Segundo a literatura, a coexistência das duas patologias é uma situação rara; a prevalência de CU em doentes com LES é de 0,4% e ainda mais baixa no caso da DC. <sup>[17]</sup> Por vários motivos o seu diagnóstico constitui um desafio, nomeadamente devido à elevada percentagem de doentes com LES que apresentam sintomas gastrointestinais. As múltiplas manifestações extra-intestinais da DC podem assemelhar-se a alguns sintomas também presentes no LES. Finalmente um factor que dificulta o diagnóstico decorre do facto dos fármacos usados no tratamento da DC poderem estar na génese de LES. <sup>[14]</sup>

Embora na maior parte dos casos publicados o diagnóstico de LES tenha ocorrido previamente ao de DII, casos há em que foi verificado o inverso.<sup>[5,14,18,19]</sup> Maioritariamente a DII era do subtipo CU, sendo que ao momento do diagnóstico da segunda patologia, a primeira quase nunca se encontrava activa.<sup>[14]</sup> O prognóstico destes doentes relativamente a cada patologia é mais favorável; a tendência para fotossensibilidade, presença de serosite e alterações neurológicas é menor quando se verifica a coexistência das duas patologias, mas a presença de leucopenia e trombocitopenia é superior. A presença de anticorpos anti-dupla hélice de DNA (anti-dsDNA) foi detectada em doentes com LES e DII idiopática.<sup>[5,14,20]</sup>

A associação destas patologias é em alguns artigos referida como sendo mais do que casual. O antigénio leucocitário humano (HLA) DR-2 é o mais prevalente tanto na CU, como no LES e, por sua vez, os anticorpos anti-linfócito são encontrados quer na DC, quer no LES. Estima-se que 60-70% dos pacientes com CU e 5-10% dos pacientes com DC, bem como uma minoria de pacientes com LES apresentem fenótipo positivo para o anticorpo anti-citoplasma de neutrófilo (pANCA). Também em comum há a referir que ambas as doenças respondem a tratamentos semelhantes como os corticosteróides e imunossuppressores.<sup>[14]</sup>

No caso de um paciente com diagnóstico de LES desenvolver sintomas gastrointestinais, como dor abdominal ou diarreia a hipótese de DII deve ser considerada, especialmente fora do contexto de uma agudização lúpica.<sup>[14]</sup>

### **Envolvimento gastrointestinal no Lúpus**

Cerca de 25-40% dos doentes com LES apresentam envolvimento gastrointestinal, factor confundidor no diagnóstico de DII. Em mais de metade destes casos, as reacções medicamentosas adversas e infecções bacterianas ou virais explicam o quadro. Nos restantes, a causa mais comum é a vasculite mesentérica ou enterite lúpica, seguida por enteropatia perdedora de proteínas, pancreatite aguda, serosite (peritonite) e pseudo-obstrução intestinal. A vasculite mesentérica tem maior tendência para afectar a artéria mesentérica

superior e pode ser uma situação potencialmente ameaçadora. A apresentação pode ser insidiosa, com dor como manifestação inicial e curso intermitente até instalação de quadro agudo com náuseas, vômitos, diarreia, hemorragia gastrointestinal e febre. A necrose e perfuração intestinal, bem como complicações sépticas são mais prováveis em doentes com LES activo grave. <sup>[5,13,21]</sup>

### **Manifestações extra-intestinais de Doença de Crohn**

Como referido, são várias as manifestações extra-intestinais da DC confundidoras com LES, nomeadamente artrite, presença de úlceras aftosas na cavidade oral, trombose venosa, vasculite a nível pulmonar, miocardite, pericardite, neuropatia periférica, bem como manifestações neurológicas. <sup>[14,22,23]</sup> São poucos os órgãos que escapam ao envolvimento por DC, sendo que as manifestações intestinais da doença podem ser precedidas ou sucedidas por manifestações extra-intestinais. <sup>[22]</sup>

### **Lúpus induzido por fármacos**

Alguns fármacos utilizados no tratamento de DC podem ser indutores de LES, nomeadamente os inibidores TNF- $\alpha$ , ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) e sulfasalazina. O intervalo de tempo médio entre o início da medicação e o desenvolvimento de LES é estimado em cerca de 16 meses, sendo inferior com o uso de infliximab e 5-ASA, relativamente à sulfasalazina. As principais manifestações que se verificam nestes casos são artralguas e alterações serológicas. <sup>[14]</sup>

Clinicamente pode haver manifestação de LES ou de uma síndrome LES-like, caracterizada por sintomas articulares, serosite, atingimento do parênquima pulmonar e eritema dérmico; manifestações mais graves podem incluir vasculite generalizada com evolução fatal (por afecção do sistema nervoso central, periférico ou pulmões). É possível a detecção de anticorpos antinucleares (ANA), anti-dsDNA ou anticorpos anti-histonas. Em casos atípicos o diagnóstico pode ser confirmado pela reexposição; a discriminação entre LES

induzido por fármacos e LES associado a DII é feita pela presença de níveis baixos de complemento no primeiro caso, presença de diferentes tipos de auto-anticorpos no LES idiopático (anticorpos anti-C1q, anti-cardiolipina, anti-Ro e anti-La), bem como HLA-DR3. O LES induzido por fármacos está associado ao HLA-DR4 e a anticorpos anti-histonas.<sup>[5,17]</sup>

Em doentes tratados com inibidores TNF- $\alpha$  foi observada indução de auto-imunidade, sob a forma de ANA e/ou anticorpos anti-dsDNA.<sup>[5]</sup> O mecanismo subjacente a este efeito pode ser a estimulação da imunidade humoral: produção de anticorpos, devido à neutralização de TNF- $\alpha$  ou inibição de linfócitos T citotóxicos por bloqueio do TNF.<sup>[24]</sup> Em doentes com DC a formação destes anticorpos pode ocorrer em até 53% dos casos, na maioria deles os anticorpos não foram associados a sinais clínicos de auto-imunidade.<sup>[5,25]</sup> Supõe-se que a apoptose induzida por anti-TNFs (infliximab e adalimumab) constitui uma imunização com DNA que conduz a altos títulos de ANA (que podem persistir até um ano), mas sem doença associada na maioria dos casos.<sup>[5,19]</sup> Raramente a apresentação é sob a forma de síndrome LES-like ou de lúpus cutâneo, havendo também poucos relatos de LES. No caso específico deste grupo, a prevalência de anticorpos anti-dsDNA pode ser superior a 90% e a prevalência de anti-histonas mais baixa (57%), o que é característico.<sup>[25]</sup> A presença de ANA foi associada ao sexo feminino e à presença de manifestações cutâneas. Num estudo foi colocada a hipótese de que o adalimumab pode impulsionar os mecanismos de produção de anti-dsDNA induzidos pelo infliximab, uma vez que se verificou aumento das citocinas e de anti-dsDNA, concomitantemente com a substituição de anti-TNF (infliximab por adalimumab). Apesar do certolizumab supostamente não induzir apoptose, o seu uso também foi associado ao desenvolvimento de LES. Nos doentes medicados com este grupo farmacológico a idade menos jovem é um factor preditor do desenvolvimento de ANA e LES e a terapia imunossupressora concomitante mostrou efeito protector, assim como a terapia de manutenção com anti-TNF.<sup>[5]</sup>

## CASOS CLÍNICOS

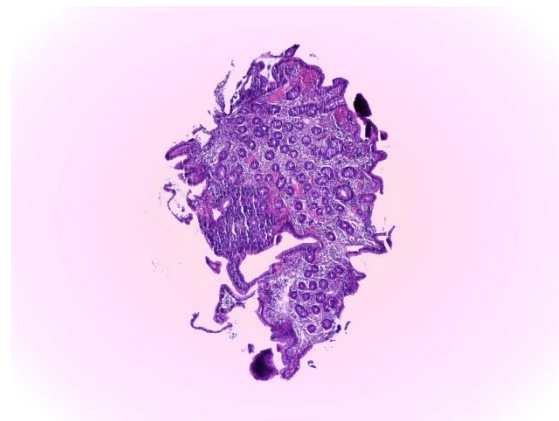
### Caso Clínico 1

Doente de sexo feminino, caucasiana, 26 anos, natural e residente em Penafiel. Diagnóstico de LES e síndrome anti-fosfolípido (SAF) secundário em 2008 (aos 21 anos de idade), medicada com prednisolona 5 mg, uma vez/dia, hidroxicloroquina uma vez/dia e acenocumarol.

Em Setembro de 2011 é internada por quadro de diarreia, dor abdominal em cólica e febre com 3 semanas de evolução. Apresentava perda ponderal de 7 Kg num mês. A pesquisa de agente infeccioso foi negativa, no entanto foi instituída antibioterapia com ciprofloxacina durante 7 dias com melhoria clínica. Foi orientada para consulta de cirurgia por apresentar lesão perianal ulcerada o que motivou a realização de ileocolonosopia e ecografia endo-anal. A ileocolonosopia mostrou a nível ileal algumas áreas diminutas de desnudamento das vilosidades, com identificação histológica de alterações cito-arquitecturais e inflamatórias compatíveis com o diagnóstico de DII crónica (figuras 1-2). A válvula íleo-cecal apresentava normal morfologia e era facilmente



**Figura 2** - Íleon



**Figura 1** - Retalho de mucosa ileal com alteração cito-arquitectural vilositária e com acentuado infiltrado inflamatório mononucleado observando-se formação de agregado linfocítico subepitelial (H&E, 40x)

transponível, a mucosa do cego, ascendente e transversa proximal médio não revelou alterações; mas do transversa distal até ao recto, diminuição da

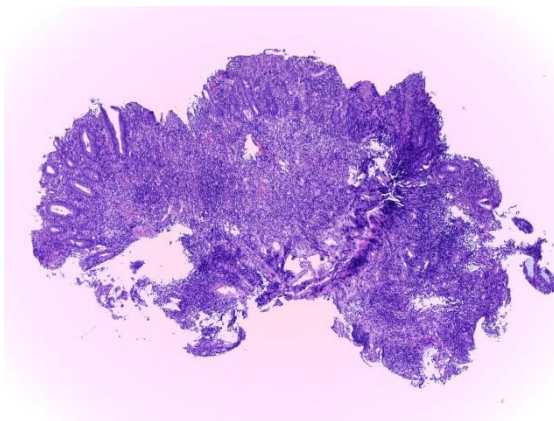
distensibilidade do lúmen e extensas úlceras pleomórficas, profundas e nalgumas áreas erosões aftóides (figuras 3-4), com sinais de actividade histológica e presença de granuloma epitelióide na lâmina própria (figuras 5-6),



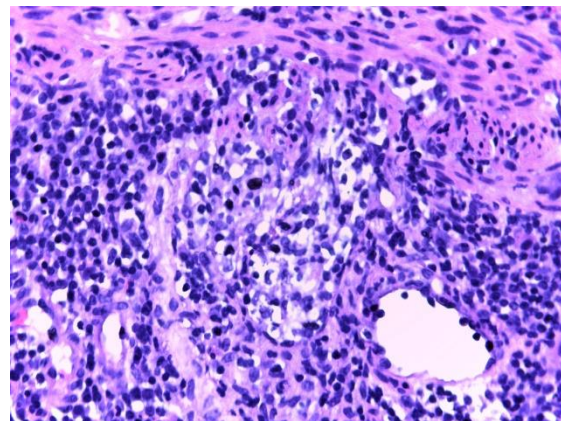
**Figura 3** - Ulceração profunda no cólon descendente



**Figura 4** - Ulceração profunda no cólon sigmóide



**Figura 5** - Retalho de mucosa cólica com distorção arquitectural, acentuado infiltrado inflamatório predominantemente mononucleado e com áreas de erosão do epitélio superficial (H&E, 40x)



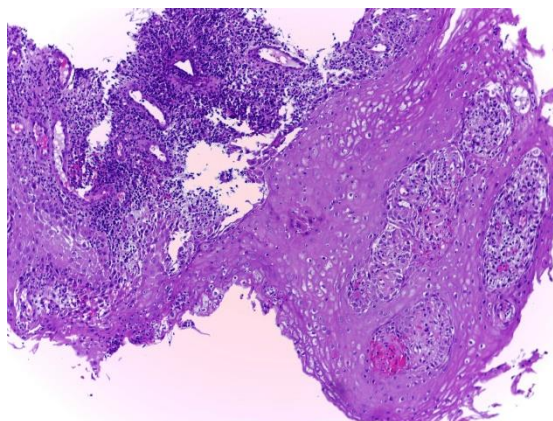
**Figura 6** - Granuloma epitelióide subjacente à muscular da mucosa (H&E, 40x)

úlceras escavadas no recto distal e no canal anal lesões polipóides, de aspecto esbranquiçado (figura 7), histologicamente descritas como papilas hipertróficas (figura 8). A cultura da mucosa intestinal foi negativa para bacilo de Koch (BK). O teste de IGRA (Interferon-Gamma Release Assay) e a prova tuberculínica foram negativos e o Rx tórax não apresentava alterações. A pesquisa de agentes infecciosos foi negativa. Efectuado o diagnóstico de Doença de Crohn, classificada segundo Montreal: A2L2B1p.<sup>[10]</sup> Iniciou corticoterapia sistémica e tópica em enema com resposta clínica e bioquímica muito favorável. Ocorre agravamento clínico (quadro de diarreia com hematoquézias e febre) durante

redução da dose de corticoterapia, quando estava com 25 mg/dia, o que justificou internamento em Outubro de 2011. A enterografia por RMN não revelou atingimento do delgado pela DC e após exclusão de complicações infecciosas, foi aumentada a dose de prednisolona para 1 mg/kg/ dia e.v. e instituída terapêutica com ciprofloxacina, metronidazol e nutrição entérica exclusiva com fórmula polimérica, com resposta clínica favorável. Concomitantemente, iniciada terapia imunossupressora com azatioprina, na dose de 2,5 mg/kg/dia, a qual mantém no momento actual, encontrando-se em remissão clínica sem corticosteróides.



**Figura 7** - Canal anal: papilas anais hipertróficas



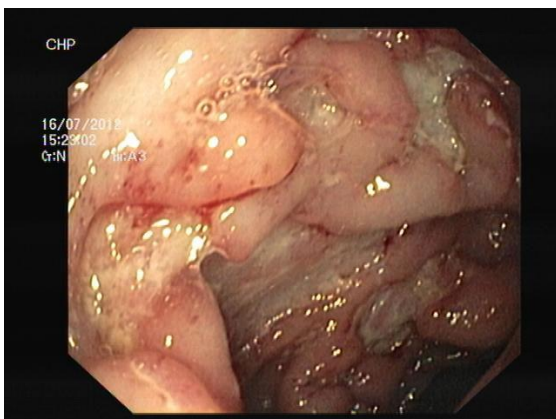
**Figura 8** - Papila hipertrófica anal com acentuado infiltrado inflamatório mononucleado no estroma, sugestivo de envolvimento por doença de Chron (H&E, 100x)

## Caso Clínico 2

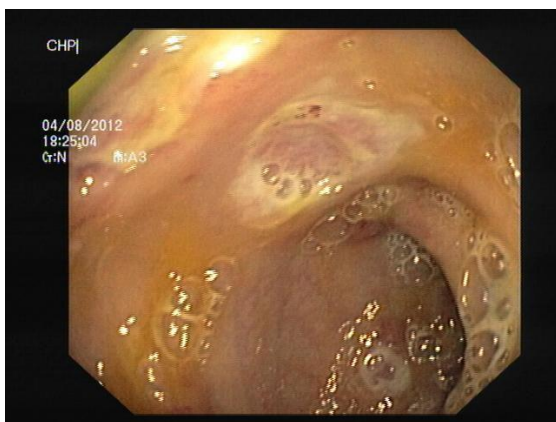
Doente de sexo feminino, caucasiana, 34 anos, natural e residente em Mirandela, desempregada. Diagnóstico de LES em 1991 (aos 13 anos de idade), com envolvimento renal por glomerulonefrite lúpica proliferativa em 1992. Consumo tabágico de 15 UMA. Doente desenvolveu obesidade, hipertensão arterial e depressão reactiva. Medicada habitualmente com prednisolona, 5 mg em dias alternados e maleato de enalapril, 10 mg de manhã.

Em Novembro de 2011 inicia quadro de epigastralgias, náuseas e por vezes vômitos, com pirose persistente. Aumento do número de dejectões (3 dejectões/dia) com posterior agravamento para 5 dejectões/dia com componente nocturno. Ocorrência de episódio único de pus e sangue vermelho vivo nas fezes o que justificou estudo endoscópico em Abril 2012, que revelou

esofagite de grau I, gastropatia erosiva do antro e bolbopatia. As biópsias anrais mostraram a presença de gastrite crônica, com actividade ligeira, sem atrofia, sem metaplasia ou displasia, e pesquisa de *Helicobacter pylori* negativa. A colonoscopia total foi normal. Posteriormente, aumento do número de dejeções para mais de 15 por dia, com componente noturno e dor abdominal tipo cólica referida à fossa ilíaca esquerda (FIE), com temperatura febril (38-39,2° C). Medicada com omeprazol, obteve melhoria das queixas epigástricas mantendo o restante quadro clínico. O estudo analítico realizado não revelou alterações nos exames microbiológicos e parasitológicos de fezes nem na antigenemia para citomegalovírus (CMV). Os anticorpos IgM para CMV foram positivos (1.720>=1) e os marcadores VHB, VHC, VIH e HTLV negativos. Foi repetida ileocolonoscopia em Julho 2012, apresentando três erosões em mucosa normal no íleon e pancolite segmentar com ulceração profunda e atingimento do recto (figuras 9-10). Nos fragmentos das biópsias de íleon representação de bordo de

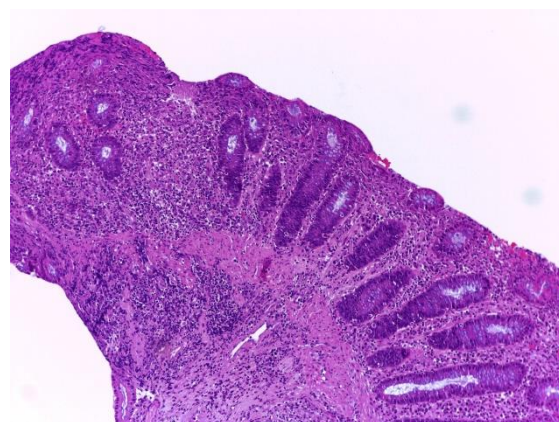


**Figura 9** - Descendente: ulceração profunda



**Figura 10** - Sigmóide: úlcera pleomórfica

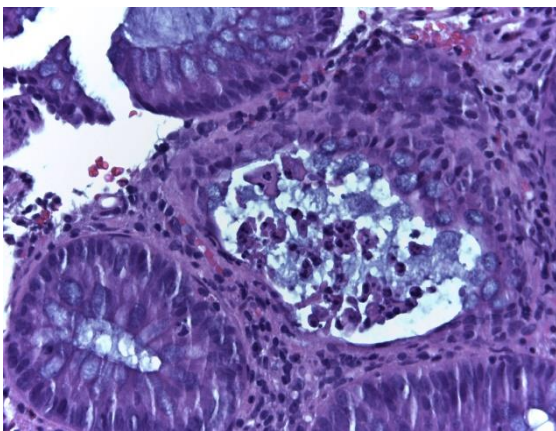
lesão ulcerada, sem outras alterações e nos fragmentos das biópsias de cólon representação de bordo e fundo de lesão ulcerada e esboço de granuloma epitelióide. (figura 11) O exame imunohistoquímico para CMV foi negativo assim como a pesquisa de BK na mucosa intestinal. Concluiu-se pelo diagnóstico de Doença de Crohn,



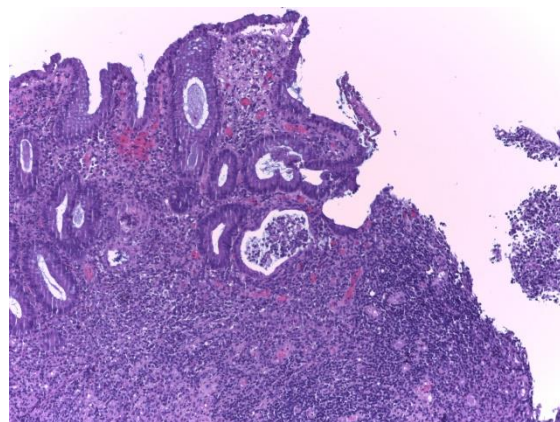
**Figura 11** - Infiltrado de predomínio linfoplasmocítico que permeia muscular da mucosa (H&E, 100x)

A2L2B1, segundo a classificação de Montreal.<sup>[10]</sup>

Internada de 16 Julho a 14 Agosto de 2012 por agravamento clínico com dor abdominal, diarreia (mais 10 dejectões de fezes líquidas/dia) e picos febris. Perda ponderal de 18 kg desde início do quadro. Efectuada enterografia por TAC que mostrou espessamento parietal concêntrico e difuso do cólon desde o cego até ao sigmóide com acentuado realce da mucosa, alterações mais marcadas no cólon transverso e no cólon descendente e sigmóide com hipervascularização da gordura mesocólica adjacente, junto do transverso e cólon sigmóide. Ansa de delgado com calibre normal, sem evidências de espessamento de parede ou realce anómalo da mucosa, tendo a última ansa ileal características imagiológicas normais. Não se identificaram alterações relevantes no mesentério nem evidência de trajectos fistulosos, colecções líquidas organizadas ou líquido livre intra-abdominal. As provas de IGRA e tuberculínica foram negativas. O Rx tórax não apresentava alterações. Os exames microbiológico, parasitológico e pesquisa de toxina de *Clostridium difficile* nas fezes foram negativos. Iniciou corticoterapia sistémica endovenosa com resposta clínica e bioquímica apenas parcial, motivo pelo qual realizou rectosigmoidoscopia reveladora de várias úlceras, algumas profundas, pleomórficas, com bordos congestivos e recobertas por exsudado e pseudópólipos, no cólon sigmóide. Os fragmentos de biópsia do cólon apresentavam no córion moderado infiltrado inflamatório de predomínio linfoplasmocitário, com a participação de polimorfonucleares neutrófilos com imagens de migração transepitelial, formação de abscessos crípticos. (figuras 12-



**Figura 12** - Abscesso críptico (H&E, 40x)



**Figura 13** - Mucosa ulcerada, dois abscessos crípticos; infiltrado linfoplasmocitário no córion (H&E, 10x)

13) Apesar do exame imuno-histoquímico para CMV ter sido negativo, foi decidido início de terapêutica com ganciclovir endovenoso pela resposta apenas parcial à corticoterapia e positividade dos anticorpos IgM para CMV. Esta terapêutica foi suspensa ao fim de 72 horas por ausência de melhoria clínica, iniciando-se nesta altura um fármaco anti-TNF, o infliximab, com respostas clínica e bioquímica favoráveis, 72 horas após a primeira infusão. Actualmente está em remissão clínica sem corticosteróides, sob terapia combinada com azatioprina e infliximab.

## DISCUSSÃO

A coexistência das duas patologias é uma situação rara, mas que pode ocorrer, sendo necessário um elevado nível de suspeição. Tal como a maioria dos casos descritos em literatura, o diagnóstico de LES precedeu o de DC. A idade de diagnóstico de DC coincidiu com o primeiro pico etário típico de apresentação da doença. Nos poucos casos descritos na literatura de associação das duas patologias a colite ulcerosa é a DII predominante, o que não se verificou nos casos apresentados.<sup>[9]</sup>

Num paciente com diagnóstico de LES e sintomas gastrointestinais, a hipótese de DII deve ser considerada, especialmente se fora do contexto de uma agudização lúpica.<sup>[14]</sup>

Ainda assim, são vários os diagnósticos diferenciais a considerar, como infecções, vasculite lúpica com colite, peritonite isquémica devido a anticorpos antifosfolípídeo e colite colagenosa.<sup>[19,21]</sup> Os exames serológico, microbiológico e parasitológico de fezes, sangue e mucosa intestinal excluíram a etiologia infecciosa e os estudos imunológico, imagiológico e histológico não confirmaram vasculite, peritonite ou colite colagenosa.

No momento actual o papel da serologia no diagnóstico e como marcador prognóstico na DII não está estabelecido. pANCA e o anticorpo anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) foram propostos para o diagnóstico diferencial entre DC e CU, sendo o fenótipo ASCA +/-pANCA - mais frequente na DC,

enquanto o fenótipo ASCA -/pANCA + é mais frequente na CU. O anticorpo anti-OmpC (uma porina da membrana externa da *Escherichia coli*, imunorreativa com os anticorpos monoclonais pANCA) foi identificado como potencial marcador de prognóstico da DII.

A colonoscopia total com ileoscopia com obtenção de múltiplas amostras de biópsia está bem estabelecida como procedimento de primeira linha para o diagnóstico de DC.<sup>[3]</sup> Podem ser detectadas ulcerações focais adjacentes a áreas de mucosa com aspecto normal, juntamente com alterações polipóides da mucosa que dão uma aparência de calçada. Segmentos de intestino de aspecto normal interrompidos por grandes áreas de doença são típicos e diferem do envolvimento contínuo na CU. A biópsia intestinal pode mostrar alterações focais, como ulcerações ou sinais de inflamação aguda ou crónica (infiltrados linfoplasmocíticos), achados que são geralmente confirmativos e não patognomónicos. Cerca de 30% dos doentes podem apresentar granulomas, sinal diagnóstico, se forem excluídas causas infecciosas (*Yersinia spp.*, tuberculose) e outras doenças, como Doença de Behçet e linfoma.

A enterografia/enteroclise por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ou Tomografia Axial Computorizada (TAC) são métodos de imagem com elevada acuidade para detecção de envolvimento intestinal pela DC, bem como de complicações extra-intestinais. A enteroscopia por cápsula está indicada nos doentes com elevada suspeita clínica de DC e negatividade da investigação por ileocolonosopia e outros métodos de imagem, em que não haja suspeita de estenose.

Tendo em vista os efeitos adversos do tabagismo sobre o curso da DC, aumentando a necessidade de corticoterapia, imunossupressores e cirurgia, o mesmo deve ser desencorajado.<sup>[26]</sup> Os doentes fumadores com LES têm também em geral doença mais activa.<sup>[27]</sup>

O objectivo terapêutico inicial na DC deve ser o de induzir remissão clínica, tendo em mente a necessidade da sua posterior manutenção.<sup>[6,26]</sup> Devido ao quadro inaugural grave nestas doentes, foi instituída corticoterapia sistémica, terapia considerada efectiva e de primeira linha na indução de remissão na DC moderada a grave.<sup>[26]</sup> O recurso a esta terapêutica perante DC e LES não é

controverso, uma vez que é também a base terapêutica de LES com envolvimento significativo de órgão, ou para alívio sintomático de artrite, artralgia e serosite.<sup>[27]</sup>

No primeiro caso verificou-se evolução com corticodependência. Os estudos clínicos mostram que a antibioterapia não tem eficácia na indução da remissão estando indicada no contexto de complicações sépticas, sintomas atribuíveis a crescimento bacteriano, ou doença perineal.<sup>[26]</sup> O recurso a nutrição entérica exclusiva é considerado apropriado para tratamento adjuvante no apoio nutricional e até como terapia primária na indução da remissão. Apesar da principal indicação da azatioprina se relacionar com a manutenção da remissão, o seu uso também está indicado na doença activa com corticodependência, por ser um agente poupador de corticosteróides. O seu início de acção é demorado (2 a 6 meses) e o aumento de dose não contorna este problema.<sup>[26]</sup> Também na terapia de LES o recurso à azatioprina pode estar indicado quando há envolvimento significativo de órgão ou resposta inadequada à corticoterapia, ou ainda como agente poupador de corticosteróides.<sup>[27]</sup>

Após evidência objectiva de agudização grave refractária à corticoterapia, como se constatou no segundo caso e após exclusão de complicações sistémicas e locais, como abscesso intra-abdominal, há indicação para tratamento com fármaco anti-TNF, com ou sem azatioprina associada, após discutidas eventuais opções cirúrgicas. A azatioprina não permite a indução de uma remissão rápida, pelo que o seu uso isolado em agudização grave corticorefractária não é recomendado.<sup>[6,26]</sup>

O perfil de segurança dos fármacos anti-TNF é bom com uma taxa baixa de efeitos adversos durante a sua utilização. Os efeitos adversos podem ser variados e têm sido largamente estudados, como sejam imunogenicidade, reacções cutâneas, infecções oportunistas e não oportunistas, complicações neurológicas, hepatotoxicidade, insuficiência cardíaca congestiva, complicações hematológicas, estenose e obstrução intestinal, potencial maligno nomeadamente doença linfoproliferativa.<sup>[28]</sup> Como o tratamento com anti-TNF pode estar associado a fenómenos auto-ímmunes e ao desenvolvimento de ANA e de anti-dsDNA, com raros casos de LES ou erupção verdadeira relacionados, esta terapêutica no contexto de LES não está oficialmente aconselhada.<sup>[5,27,29]</sup> No

entanto, existe na bibliografia descrição de um caso de nefrite lúpica com resposta renal favorável, após instituição de tratamento para DC com anti-TNF.<sup>[5,19]</sup> Após discussão do caso clínico em reunião multidisciplinar de Doenças Auto-imunes e não havendo contra-indicação pela nefrite lúpica, optou-se pela instituição desta terapêutica em associação com azatioprina. Um estudo recente mostrou que a terapia combinada de infliximab com azatioprina resultou em taxas significativamente mais elevadas de remissão clínica sem corticoterapia em pacientes com DC moderada a grave, em comparação com azatioprina ou anti-TNF isoladamente.<sup>[30]</sup>

O curso clínico da DC caracteriza-se por exacerbações e remissões, com 10 a 20% dos doentes a apresentar remissão prolongada após a apresentação inicial.<sup>[9]</sup> Na associação LES/DII o prognóstico relativo a cada patologia parece ser mais favorável, no entanto, ao diagnóstico ambos os casos descritos apresentavam DC grave, além de vários factores preditores de evolução para doença complicada.<sup>[3,30]</sup> Também, relativamente à patologia inicial, o LES, estas doentes apresentavam ao diagnóstico factores de mau prognóstico, nomeadamente: doença renal (especialmente glomerulonefrite proliferativa difusa), idade jovem, hipertensão e SAF<sup>[27]</sup>, estando o quadro de LES em remissão aquando do surgimento da DC.

## CONCLUSÃO

O diagnóstico de DC é estabelecido em contexto clínico apropriado, mediante recurso a estudos endoscópico, histológico, radiológico e bioquímico. O objectivo terapêutico inicial na DC deve ser o de induzir remissão clínica, tendo em mente a necessidade da sua posterior manutenção.

A DC e o LES são ambos considerados doenças sistémicas com resposta imune anormal, que dependem das interacções entre genes de susceptibilidade e factores ambientais. Embora muitas doenças auto-imunes possam coexistir no mesmo paciente, o diagnóstico concomitante de DC e LES constitui uma ocorrência rara e um desafio diagnóstico e terapêutico para o médico.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Kumar, Abbas, Fausto. Robbins & Cotran - Patologia: Bases Patológicas das Doenças. 7ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda.; 2005; pp. 888-893.
2. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol 2010; 105: 501-523.
3. Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. (2010) The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. Journal of Crohn's and Colitis 2010; 4: 7-27.
4. Snapper S, Podolsky D. Epidemiology and environmental factors in inflammatory bowel disease in adults. UpToDate. [citado Outubro 2012] Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
5. Katsanos KH, Voulgari PV, Tsianos EV. Inflammatory bowel disease and lupus: A systematic review of the literature. Journal of Crohn's and Colitis 2012. 6: 735-742.
6. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th Edition. McGraw-Hill. 2011
7. Azevedo LF, Magro F, Portela F, Lago P, Deus J, Cotter J, et al. Estimating the prevalence of inflammatory bowel disease in Portugal using a pharmaco-epidemiological approach. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2010. 19: 499-510.
8. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's Disease in Adults. Am J Gastroenterol 2009
9. Peppercorn MA. Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of Crohn's disease in adults. UpToDate. [citado Outubro 2012]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.

10. Rebelo A, Rosa B, Moreira MJ, Rebelo JC. Da Classificação de Viena para a Nova Classificação de Montreal: Caracterização Fenotípica e Evolução Clínica da Doença de Crohn. *Jornal Português de Gastreenterologia* 2011. 18: 15-21.
11. Cervera, Ricard, Espinosa, Gerard e D’Cruz, David. (2007-2009). Systemic lupus erythematosus: pathogenesis, clinical manifestations. eular - the european league against reumathism. [citado Outubro 2012]. Disponível em: [http://www.eular.org/myUploadData/files/Compendium\\_sample\\_chapter.pdf](http://www.eular.org/myUploadData/files/Compendium_sample_chapter.pdf).
12. Schur PH, Gladman DD. Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. *UpToDate*. [citado Outubro 2012]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
13. Massarotti EM, Schur PH. Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *UpToDate*. [citado Outubro 2012]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
14. Nitzan O, Elias M, Saliba WR. Systemic lupus erythematosus and inflammatory bowel disease. *European Journal of Internal Medicine* 2006. 17: 313-318.
15. Schur PH, Bevera HH. Epidemiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *UpToDate*. [citado Outubro 2012]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
16. Schur PH, Wallace DJ. Diagnosis and differential diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults. *UpToDate*. [citado Outubro 2012]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
17. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg, DA. A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 1999. 38: 917-932.
18. Tian XP, Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: Insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2010. 16: 2971-2977.

19. Katsanos KH, Voulgari PV, Goussia A, Oikonomou P, Christodoulou DK, Drosos AA, Tsianos EV. Coexistence of Crohn's disease in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2012
20. Rodríguez AMF, Fernández IM, García NN. Systemic Lupus Erythematosus and Crohn's Disease: A Case Report. *Reumatol Clin* 2012. 8: 141-142.
21. Schulz SW, Derk CT. The Gastrointestinal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: A Survey of the Literature. *The Open Autoimmunity Journal* 2009. 1: 10-26.
22. Karlinger K, Györke T, Makö E, Mester A, Tarján Z. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *European Journal of Radiology* 2000. 35: 154-167.
23. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology* 2011. 7: 235-241.
24. Farkasa K, Nagya F, Kovácsb L, Wittmanna T, Molnár T. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  induced systemic lupus erythematosus in a patient with metastatic Crohn's disease—what is the role of anti-TNF antibody?. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012.
25. Vannucchi V, Grazzini M, Pieralli F, Giannotta M, Biagioni C, Nozzoli C. Adalimumab-Induced Lupus Erythematosus with Central Nervous System Involvement in a Patient with Crohn's Disease. *J Gastrointestin Liver Dis* 2011. 20: 201-203.
26. Dignass A, Assche GV, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010. 4: 28-62.
27. Schur PH, Wallace DJ. Overview of the therapy and prognosis of systemic lupus erythematosus in adults. *UpToDate*. [citado Outubro 2012]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.

28. Miehslera W, Novaceka G, Wenzlb H, Vogelsanga H, Knoflachc P, Kaserd A, et al. A decade of infliximab: The Austrian evidence based consensus on the safe use of infliximab in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010. 4: 221-256.

29. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care & Research* 2012. 64 (6): 797-808.

30. Lakatos PL, Czegledi Z, Szamosi T, Banai J, David G, Zsigmond F, et al. Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behavior change in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2009. 15(28): 3504-3510.

**ANEXO**

<b>Idade de diagnóstico (A)</b>	<b>A1</b>	≤ 16 anos	
	<b>A2</b>	17-40 anos	
	<b>A3</b>	≥ 40 anos	
<b>Localização (L)</b>	<b>L1</b>	Íleon terminal	L1 + L4
	<b>L2</b>	Cólon	L2 + L4
	<b>L3</b>	Íleo-cólon	L3 + L4
	<b>L4*</b>	Tracto gastrointestinal superior	---
<b>Comportamento (B)</b>	<b>B1¶</b>	Não estenosante/não penetrante	B1 p §
	<b>B2</b>	Estenosante	B2p
	<b>B3</b>	Penetrante	B3p

\* O modificador trato gastrointestinal superior (L4) permite a co-classificação da localização L4 com L1 a L3

¶ Modificador doença perianal (p), acrescentado a B1-B3, se doença perianal concomitante

§ A categoria B1 deve ser considerada provisória até ter decorrido um período pré-definido de tempo desde o diagnóstico da doença (geralmente 5 anos)

**Tabela I – Classificação de Montreal da Doença de Crohn<sup>[10]</sup>**

<b>Criterion</b>	<b>Definition</b>
<i>Malar rash</i>	Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds
<i>Discoidrash</i>	Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur in older lesions
<i>Photosensitivity</i>	Skin rash as a result of unusual reaction to sunlight, by patient history or physician observation
<i>Oral ulcers</i>	Oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by a physician
<i>Arthritis</i>	Nonerosive arthritis involving 2 or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling, or effusion
<i>Serositis</i>	Pleuritis - convincing history of pleuritic pain or rub heard by a physician or evidence of pleural effusion OR Pericarditis - documented by EKG, rub or evidence of pericardial effusion
<i>Renal disorder</i>	Persistent proteinuria greater than 0.5 grams per day or greater than 3+ if quantitation not performed OR Cellular casts - may be red cell, hemoglobin, granular, tubular, or mixed
<i>Neurologic disorder</i>	Seizures OR psychosis - in the absence of offending drugs or known metabolic derangements (uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance)
<i>Hematologic disorder</i>	Hemolytic anemia - with reticulocytosis OR Leukopenia - less than 4,000/mm <sup>3</sup> total on two or more occasions OR Lymphopenia - less than 1,500/mm <sup>3</sup> on two or more occasions OR Thrombocytopenia - less than 100,000/mm <sup>3</sup> in the absence of offending drugs

<i>Immunologic disorders</i>	Positive antiphospholipid antibody OR Anti-DNA - antibody to native DNA in abnormal titer OR Anti-Sm - presence of antibody to Sm nuclear antigen OR False positive serologic test for syphilis known to be positive for at least six months and confirmed by Treponema pallidum immobilization or fluorescent treponemal antibody absorption test
<i>Antinuclear antibody</i>	An abnormal titer of antinuclear antibody by immunofluorescence or an equivalent assay at any point in time and in the absence of drugs known to be associated with "drug-induced lupus" syndrome

**Tabela II - Critérios de classificação de LES, segundo o American College of Rheumatology<sup>[16]</sup>**