

LESÃO PERIANAL ATÍPICA EM DOENÇA DE CROHN

A. VIEIRA¹, R. LOUREIRO¹, V. FERNANDES¹, P. MONIZ PEREIRA², P. BORRALHO³, D. CUNHA⁴,
A. RODRIGUES⁴, A. AFONSO⁵, J. CARDOSO⁴, J. FREITAS¹

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, de 29 anos de idade, raça negra, natural de Cabo Verde, residente em Portugal desde há 2 anos e meio, que apresentava dermatose do períneo e região perianal, acompanhada de astenia, anorexia não selectiva e emagrecimento de 20 Kg (mais de 10% do peso corporal) com 5 meses de evolução, quando recorreu ao seu Médico assistente, tendo sido referenciada para internamento. Durante o internamento, iniciou diarreia de fezes líquidas, sem sangue, muco ou pús, com 4 a 6 dejeções/dia, com dejeções nocturnas, dor abdominal difusa, tipo cólica, que aliviava com a defecação e febre cada). A doente negava vômitos, tosse, expectoração, aftas bucais, artralgia, alterações oculares. Antecedentes pessoais irrelevantes, negando tuberculose pulmonar. Ao exame objectivo apresentava-se febril (38°C), descorada, emagrecida com um índice de massa corporal de 11 kg/m² (peso de 28 kg), com abdómen difusamente doloroso à palpação profunda, sem reacção peritoneal, sem tumefacções ou organomegálias palpáveis. Tinha múltiplas úlceras no períneo e região perianal, extensas, profundas, de bordo violáceo, fundo eritematoso e exsudado purulento, com destruição tecidual perianal marcada e com exposição do esfíncter anal externo (Figura 1).



Figura 1 - Lesões cutâneas perineais e perianais no início do quadro.

- (1) Serviço de Gastrenterologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal.
- (2) Serviço de Cirurgia Geral, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal.
- (3) Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal.
- (4) Serviços de Dermatovenereologia, Hospital Curry Cabral, Lisboa, Portugal.
- (5) Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Curry Cabral, Lisboa, Portugal.

Laboratorialmente apresentava anemia microcítica, hipocrômica, com hemoglobina de 6,2 g/dl; aumento dos parâmetros inflamatórios com leucocitose (14500x10⁹/L com 84% neutrófilos), trombocitose (1109000/L), Proteína C Reactiva de 22,3 mg/dl e velocidade de sedimentação (V.S.) de 129 mm na 1ª hora; hipalbuminémia (1,2 mg/dl); ferro sérico de 8 µg/dl, transferrina 64 mg/dl e ferritina de 1627 ng/dl. Serologias do vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 e 2, VDRL/TPHA, vírus da Hepatite C, vírus da Hepatite B, Citomegalovírus, vírus Herpes Simplex, amebíase e Huddleson negativas. Estudo das doenças autoimunes com anticorpo antinucleares - 1/320 com padrão mosqueado; antiDNAs, anticorpo anti-músculo liso, anticorpo anticitoplasma dos neutrófilos - perinuclear e citoplasmático (p-ANCA e c-ANCA) negativos. β2 microglobulina com discreta elevação da IgM (6,7 U/ml para limite superior do normal de 5,0 U/ml). No exsudado das úlceras genitais isolaram-se *Escherichia Coli* e *Streptococcus agalactae*, sendo os restantes estudos microbiológicos negativos nomeadamente as hemoculturas em aerobiose e em meios específicos para micobactérias, a urocultura, as pesquisas de bacilo de Koch (B.K.) (directo e cultura), de *Chlamydiae* e de *Neisseria gonorrhoea* na urina, as pesquisas de B.K. (directo e cultura) na expectoração induzida, a cultura e *protein chain reaction* para vírus *Herpes simplex* 1 e 2 das úlceras genitais, as coproculturas e a pesquisa de ovos, quistos e parasitas nas fezes. A prova tuberculínica (teste de Mantoux) evidenciou uma induração de 7 mm de diâmetro.

A biopsia da pele do períneo mostrou processo inflamatório com histiocitos multinucleados, sem necrose nem formação de granulomas epitelióides bem definidos (Figura 2), com pesquisa de fungos e de bacilos ácido e álcool resistentes e cultura em meio de Lowenstein negativas, aspectos compatíveis com o diagnóstico de *pyoderma gangrenosum* ou de doença de Crohn cutânea.

A tomografia axial computadorizada toraco-abdomino-pélvica revelou aspectos fibrocicatríciais no segmento apical do lobo superior do pulmão direito; espessamento parietal segmentar do cólon descendente e última ansa ileal, e densificação perianal, com algumas bolhas aéreas; não se observaram outras alterações significativas, nomeadamente adenopatias ou abscessos intra-abdominais.

A colonoscopia com progressão até ao cólon descendente (não se progredindo mais por lesões cólicas graves) mostrou mucosa edemaciada, múltiplas ulce-

Caso Clínico Comentado

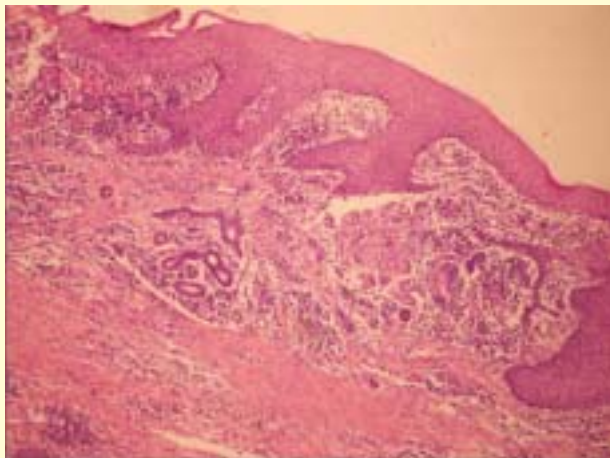


Figura 2 - Histologia da pele perineal (hematoxilina-eosina). Infiltrado inflamatório misto com células gigantes multinucleadas.

rações extensas, escavadas, com padrão em pedra de calçada, inducto purulento e pseudopólipos, no cólon sigmoide e descendente, com áreas focais de alterações mais marcadas (Figura 3). A histologia revelou alterações focais com distorção arquitetural, diminuição do número de células caliciformes, intenso infiltrado inflamatório misto com permeação epitelial focal e lesões de criptite, envolvimento da submucosa, esboço de fissuras, e alguns agregados de células histiocitárias, sem formação de granulomas (Figura 4), achados estes sugestivos de doença de Crohn. A pesquisa de bacilos ácido e álcool resistentes e de outros microorganismos foi negativa. A cultura da biópsia cólica em meio de Lowenstein foi negativa.

Efectuou endoscopia digestiva alta, com biópsias gástricas e duodenais, sem alterações significativas.

Iniciou terapêutica com metronidazol 500 mg t.i.d., ciprofloxacina 500 mg b.i.d., prednisolona 1 mg/Kg/dia, azatioprina 2,5 mg/kg/dia, isoniazida 300 mg/dia, piridoxina 40 mg/dia, cálcio 1 g/dia, Vitamina D 800 U/dia, vitamina K 5 mg/d, ácido fólico 5 mg/d, vitamina B12 1 mg/dia. Teve necessidade de transfusão de 3 unidades de



Figura 3 - Colonoscopia: úlceras escavadas e pseudopólipos.

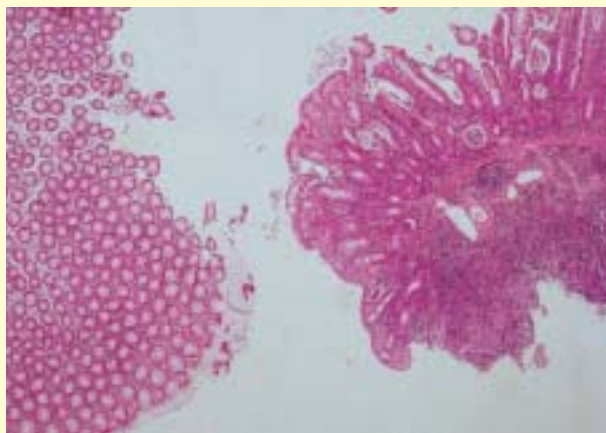


Figura 4 - Histologia do cólon (hematoxilina-eosina; x 100). Fragmento de mucosa poupada a par de fragmento de mucosa com marcada depleção de muco, distorção arquitetural e infiltrado inflamatório.

concentrado eritrocitário com estabilização dos valores de hemoglobina em 10 g/dl. Sugeriu-se realização de colostomia de protecção, que a doente recusou.

Actualmente no 9º mês de tratamento, encontra-se clinicamente bem, com 1 a 2 dejeções/dia, com continência fecal, com vida sexual activa, sem dor abdominal, com índice de massa corporal de 24 Kg/m² (peso de 60 Kg). Região perineal e perianal melhorada, com lesões cutâneas cicatriciais, com recuperação parcial da zona destruída entre o ânus e a vagina (Figura 5).

Analicamente, apenas a referir aumento da V.S. (44 mm); melhoria dos restantes parâmetros, com hemoglobina de 11,7 g/dl, leucócitos -7200x10⁹/L com 74,4% neutrófilos, plaquetas- 302000/L, PCR- 0,2 mg/dl, albuminemia de 4,1 mg/dl. Está medicada com azatioprina 2,5 mg/kg/dia. Foi discutida com a Cirurgia Geral uma eventual intervenção cirúrgica para correcção das alterações rectovaginais, mas a doente recusou esta opção.



Figura 5 - Lesões perineais e perianais actuais.

DISCUSSÃO

Trata-se de uma doente jovem, imunocompetente, com um quadro de lesões ulceradas perineais e perianais atípicas, exuberantes, associadas a manifestações digestivas e sistêmicas, com alterações focais inflamatórias do ileon terminal e cólon e estudo microbiológico negativo. Surgem como principais hipóteses diagnósticas a doença de Crohn com doença perianal altamente destrutiva. Neste caso com doença de Crohn cutânea ou associada a *pyoderma gangrenosum*, a tuberculose com lesões intestinais e perianais e a doença de Beçhet.

No que respeita à doença de Beçhet, a ausência de ulcerações orais recorrentes, que é um critério necessário para o diagnóstico (1), e de manifestações articulares ou oftalmológicas, torna esta hipótese pouco provável. Além disso, os achados histológicos não são sugestivos, nomeadamente a ausência de vasculite.

O facto de a doente ser oriunda de um país com grande prevalência de tuberculose, apresentar sintomas consumptivos e febre, VS muito elevada e alterações fibrocicatriciais pulmonares, faz considerar o diagnóstico de tuberculose intestinal e perianal. No entanto, a tuberculose intestinal é predominantemente ileocecal e embora qualquer porção do tundo digestivo possa ser atingida, de forma descontínua (2), a doença anal é muito rara (3). Histologicamente observam-se, quer a nível cutâneo quer cólico, histiocitos multinucleados, mas sem a formação de granulomas bem definidos com necrose central, como é característico, e as colorações de Ziehl-Neelsen foram negativas. Os estudos microbiológicos para este agente, incluindo a cultura das biópsias cutâneas e intestinais, foram negativos, sendo de referir que a combinação dos resultados da histologia e da cultura de biópsias intestinais estabelecem o diagnóstico em até 80% dos doentes (4). A prova tuberculínica foi negativa, embora seja pouco sensível e inespecífica, sem valor diagnóstico nesta doente (5). Assim, apesar da dificuldade de exclusão absoluta de tuberculose, a conjugação do quadro clínico e dos exames complementares de diagnóstico permitiu afastar esta hipótese.

O diagnóstico de doença de Crohn foi estabelecido, tendo como aspectos típicos o atingimento intestinal segmentar e a histologia com lesões focais características. O diagnóstico diferencial entre a doença perianal altamente destrutiva, a doença de Crohn cutânea e o *pyoderma gangrenosum* como causa das lesões perianais e perineais associadas é difícil, quer por as lesões da doente serem atípicas quer por não haver alterações histológicas específicas.

Em relação à doença de Crohn cutânea, apesar de ser frequente o envolvimento da região perineal, deve existir separação por tecido normal entre as lesões cutâneas e a doença intestinal, o que não se pode afirmar nesta

doente. No *pyoderma gangrenosum*, a localização perineal é rara, com poucos casos reportados (6, 7), e as lesões desta doente com envolvimento perianal grave não são típicas desta patologia. A doença de Crohn perianal altamente destrutiva é o mais provável. Os casos encontrados na literatura com esta denominação surgem em idade pediátrica (8-10), mas na Classificação de Cardiff de doença de Crohn anal existe o grupo de ulcerações cavidadas do canal anal com extensão à pele perineal com ulceração agressiva (11). O tratamento destas entidades associadas à doença de Crohn é contudo similar. A terapêutica de primeira linha são os corticoides sistêmicos, que podem ser associados a dapsona, talidomida, sulfapiridina, minociclina ou clofazimina particularmente no *pyoderma gangrenosum* (12). Os imunossuppressores devem ser introduzidos precocemente nos casos mais graves ou nos doentes refractários, havendo referência em diversas publicações às tiopurinas, aos inibidores da calcineurina, ao metotrexato e ao micofenolato de mofetil (8, 12). Nos doentes com má resposta a esta terapêutica, há descrições de eficácia com o infliximab (8, 13-17). A profilaxia secundária de infecção com antibióticos e os cuidados tópicos das lesões são importantes. Nas lesões refractárias, a colostomia de derivação, o desbridamento cirúrgico e a reconstrução plástica podem estar indicados. No entanto, por o *pyoderma gangrenosum* ter patergia, tem maior risco de complicações nesta abordagem cirúrgica (18). Há casos publicados com boa resposta a oxigénio hiperbárico (19, 20). O *pyoderma gangrenosum* é das manifestações cutâneas mais graves associadas à D.I.I. e, apesar de boa resposta à terapêutica médica, pode ter um curso prolongado com uma demora média de 11,5 meses para atingir remissão (21). Verifica-se recorrência das lesões em 35% dos doentes (22). Na doença de Crohn cutânea, a terapêutica médica é eficaz na maioria dos casos, mas as lesões genitais são normalmente mais resistentes ao tratamento (23). A doença de Crohn perianal altamente destrutiva tem má resposta à terapêutica médica, sendo a colostomia para derivação fecal muitas vezes necessária por falência de terapêutica médica, por dor defecatória marcada, ou por incapacidade para higiene perineal devida à incontinência (8). Contudo, nesta doente, houve boa resposta à prednisolona e à azatioprina. Optou-se pelo tratamento de tuberculose latente por a doente apresentar na prova tuberculínica 7 mm de induração e ir ser submetida a corticoterapia, imunossupressão e, eventualmente, dependendo da evolução, a terapêutica com anticorpos anti-TNF α .

BIBLIOGRAFIA

1. Criteria for diagnosis of Beçhet's disease. International Study Group for Beçhet Disease. Lancet 1990;335: 1078.

Caso Clínico Comentado

2. Kim KM, Lee A, Choi KY, Kwak JJ. Intestinal tuberculosis: clinicopathologic analysis and diagnosis by endoscopic biopsy. *Am J Gastroenterol.* 1998;93: 606-9.
3. Harland RW, Varkey B. Anal tuberculosis: report of two cases and literature review. *Am J Gastroenterol.* 1992 Oct;87(10): 1488-91.
4. Aston NO. Abdominal tuberculosis. *World J Surg.* 1997 Jun;21(5): 492-9.
5. Al Zahrani K, Al Jahdali H, Poirier L, Rene P, Gennaro ML, Menzies D. Accuracy and utility of commercially available amplification and serologic tests for the diagnosis of minimal pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Oct;162(4 Pt 1): 1323-9.
6. Robbins JB, Kohler S. Vulvar erosions and dermatoses. *Pathology case reviews.* 2005;10: 27-34.
7. Roth TM. Pyoderma gangrenosum of the vulva. *J Pelvic Medicine and Surgery.* 2005; 11: 149-51.
8. Eradi B, Sandhu BK, Spray C, Cusick E. Highly destructive perianal crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Nov;41(5): 667-9.
9. Markowitz J, Grancher K, Rosa J, Simpser E, Aiges H, Daum F. Highly destructive perianal disease in children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995 Aug;21(2): 149-53.
10. Tolia V. Perianal Crohn's disease in children and adolescents. *Am J Gastroenterol.* 1996 May;91(5): 922-6.
11. Hughes LE. Clinical classification of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 1992 Oct;35(10): 928-32.
12. Wollina U. Clinical management of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(3): 149-58.
13. Tan MH, Gordon M, Lebwohl O, George J, Lebwohl MG. Improvement of Pyoderma gangrenosum and psoriasis associated with Crohn disease with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody. *Arch Dermatol.* 2001 Jul;137(7): 930-3.
14. Ljung T, Staun M, Grove O, Fausa O, Vatn MH, Hellstrom PM. Pyoderma gangrenosum associated with crohn disease: effect of TNF-alpha blockade with infliximab. *Scand J Gastroenterol.* 2002 Sep;37(9): 1108-10.
15. Regueiro M, Valentine J, Plevy S, Fleisher MR, Lichtenstein GR. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2003 Aug;98(8): 1821-6.
16. Miller AM, Elliott PR, Fink R, Connell W. Rapid response of severe refractory metastatic Crohn's disease to infliximab. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001 Aug;16(8): 940-2.
17. Konrad A, Seibold F. Response of cutaneous Crohn's disease to infliximab and methotrexate. *Dig Liver Dis.* 2003 May;35(5): 351-6.
18. Rozen SM, Nahabedian MY, Manson PN. Management strategies for pyoderma gangrenosum: case studies and review of literature. *Ann Plast Surg.* 2001 Sep;47(3): 310-5.
19. Wasserteil V, Bruce S, Sessoms SL, Guntupalli KK. Pyoderma gangrenosum treated with hyperbaric oxygen therapy. *Int J Dermatol.* 1992 Aug;31(8): 594-6.
20. Heng MC. Hyperbaric oxygen therapy for pyoderma gangrenosum. *Aust N Z J Med.* 1984 Oct;14(5): 618-21.
21. Bennett ML, Jackson JM, Jorizzo JL, Fleischer AB Jr, White WL, Callen JP. Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine (Baltimore).* 2000 Jan;79(1): 37-46.
22. Mir-Madjlessi SH, Taylor JS, Farmer RG. Clinical course and evolution of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in chronic ulcerative colitis: a study of 42 patients. *Am J Gastroenterol.* 1985 Aug;80(8): 615-20.
23. Forcione DG, Friedman LS. Extraintestinal manifestations of Inflammatory bowel disease. In: Lichtenstein GR. *The clinician's guide to Inflammatory bowel disease.* 1st edition. Thorofare: Slack incorporated; 2003. p. 77-112.