

## LESÃO PERIANAL ATÍPICA EM DOENÇA DE CROHN

A. VIEIRA<sup>1</sup>, R. LOUREIRO<sup>1</sup>, V. FERNANDES<sup>1</sup>, P. MONIZ PEREIRA<sup>2</sup>, P. BORRALHO<sup>3</sup>, D. CUNHA<sup>4</sup>, A. RODRIGUES<sup>4</sup>, A. AFONSO<sup>5</sup>, J. CARDOSO<sup>4</sup>, J. FREITAS<sup>1</sup>

### 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 defecções/dia, com defecções 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/m<sup>2</sup> (peso de 28 kg), com abdómen difusamente doloroso à palpação profunda, sem reacção peritoneal, sem tumefacções ou organomegalias 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 esfínter anal externo (Figura 1).



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

Laboratorialmente apresentava anemia microcítica, hipocrómica, com hemoglobina de 6,2 g/dl; aumento dos parâmetros inflamatórios com leucocitose (14500x10<sup>9</sup>/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 1<sup>a</sup> hora; hipoalbuminémia (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, Cito-megalovírus, vírus Herpes Simplex, amebíase e Huddleson negativas. Estudo das doenças autoimunes com anticorpo antinucleares - 1/320 com padrão mosquito; 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 agalactiae*, 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 gonorrhoeae* 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 tuberculinica (teste de Mantoux) evidenciou uma induração de 7 mm de diâmetro.

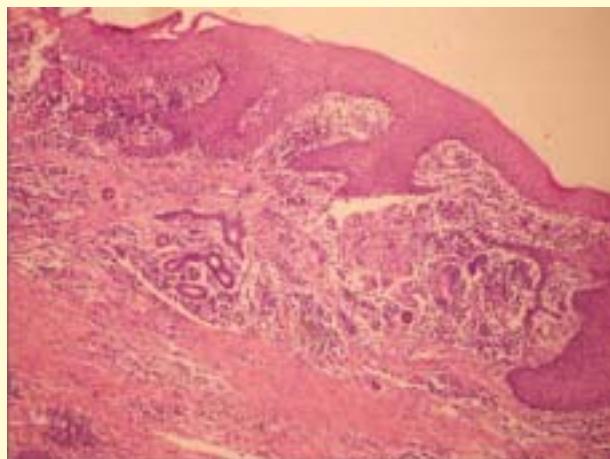
A biopsia da pele do períneo mostrou processo inflamatório com histiocitos multinucleados, sem necrose nem formação de granulomas epitelioides bem definidos (Figura 2), com pesquisa de fungos e de bacilos ácido e álcool resistentes e cultura em meio de Lowenstein negativas, aspectos compatíveis com o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

A tomografia axial computadorizada toraco-abdomino-pélvica revelou aspectos fibrocicatriciais 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-

(1) Serviço de Gastroenterologia, 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.

## Caso Clínico Comentado



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

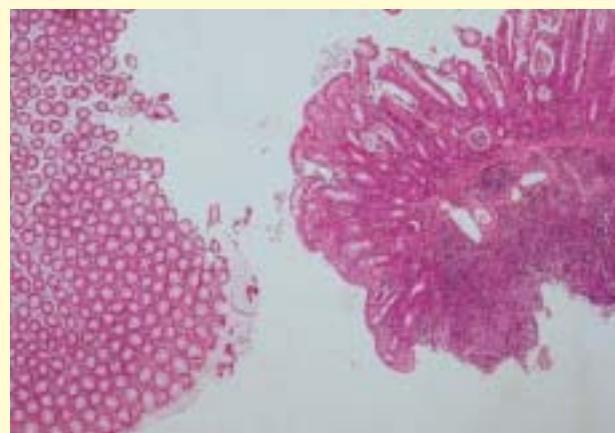
rações extensas, escavadas, com padrão em pedra de calçada, inducito purulento e pseudopólipos, no cólon sigmoide e descendente, com áreas focais de alterações mais marcadas (Figura 3). A histologia revelou alterações focais com distorção arquitectural, diminuição do número de células caliciformes, intenso 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, pirodoxina 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 poupadada a par de fragmento de mucosa com marcada depleção de muco, distorção arquitectural 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 dejecções/dia, com continência fecal, com vida sexual activa, sem dor abdominal, com índice de massa corporal de 24 Kg/m<sup>2</sup> (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).

Analiticamente, apenas a referir aumento da V.S. (44 mm); melhoria dos restantes parâmetros, com hemoglobina de 11,7 g/dl, leucócitos 7200x10<sup>9</sup>/L com 74,4% neutrófilos, plaquetas- 302000/L, PCR- 0,2 mg/dl, albuminémia 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 sistémicas, 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 recurrentes, 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 trato 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 biopsias 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 conjunção 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 cavitadas 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 sistémicos, que podem ser associados a dapsona, talidomida, sulfapiridina, minociclina ou clofazimina particularmente no *pyoderma gangrenosum* (12). Os imunossupressores 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 pterigia, 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 $\alpha$ .

## BIBLIOGRAFIA

- 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, Sessions 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.

..