

CASO CLÍNICO

Gastroenterite eosinofílica: divertículo duodenal intraluminal como fator predisponente?

Jandira Lima^{a,*}, Marta Rebelo^a, Amparo Castellano^a, Joana Mota^a, Catarina Ruivo^b,
Patricia Dias^a, José Vieira^a, Mário Silva^a e José Costa^{a,c}

^a Serviço de Medicina Interna, Hospitais de Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

^b Serviço de Radiologia, Hospitais de Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

^c Serviço de Anatomia Patológica, Hospitais de Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Recebido a 22 de abril de 2010; aceite a 14 de setembro de 2010

Disponível na Internet a 15 de junho de 2012

PALAVRAS-CHAVE

Gastroenterite
eosinofílica;
Divertículo duodenal
intraluminal;
Eosinofilia tecidual

KEYWORDS

Eosinophilic
gastroenteritis;
Intraluminal duodenal
diverticulum;
Tissue eosinophilia

Resumo A gastroenterite eosinofílica é uma doença rara e heterogénea, com um espectro clínico variável desde a presença de sintomas gastrointestinais comuns até doença oclusiva pilórica ou intestinal. É caracterizada pela existência de um infiltrado inflamatório eosinofílico em, pelo menos, um segmento do aparelho digestivo, sendo, provavelmente, subdiagnosticada e colocando alguns problemas na sua abordagem. O divertículo duodenal intraluminal, uma malformação congénita rara, habitualmente achado incidental de estudos radiológicos, consiste numa estrutura tipo «fundo de saco» que se projeta no lúmen do duodeno. A propósito de um caso clínico diagnosticado através de uma síndrome febril de origem indeterminada acompanhada de sintomas escassos e incaracterísticos, apresenta-se uma revisão sobre estas 2 entidades e a possível relação entre elas.

© 2010 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Eosinophilic gastroenteritis: Intraluminal duodenal diverticulum as a predisposing factor?

Abstract Eosinophilic gastroenteritis is a rare and heterogeneous disorder, with a variable clinical spectrum ranging between the presence of common gastrointestinal symptoms and occlusive pyloric or intestinal disease. It is characterized by inflammatory eosinophilic infiltration in at least one segment of the digestive tract and is probably underdiagnosed, as it poses some approach problems. Intraluminal duodenal diverticulum, a rare congenital malformation, which is usually found incidentally in radiological studies, is a “cul de sac” structure projecting into the duodenal lumen. We revise these two entities, and a possible relation between them,

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: Jhfl@portugalmail.com (J. Lima).

by discussing a case presenting with fever of unknown origin, with scarce and uncharacteristic symptoms.

© 2010 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A gastroenterite eosinofílica (GEE) é uma doença cuja apresentação clínica pode variar consoante o local, a profundidade e a extensão do envolvimento eosinofílico da parede do tubo digestivo. A ocorrência de infiltração eosinofílica da mucosa em número superior a 20 eosinófilos por campo de grande ampliação (CGA) em uma ou mais áreas do tubo digestivo, sintomas gastrointestinais e ausência de envolvimento extra-intestinal e de parasitose intestinal, constituem critérios de diagnóstico para GEE. A eosinofilia periférica, ausente em cerca de 20% dos casos, não é critério de positividade^{1,2}. A epidemiologia difere entre estudos, com cerca de 300 casos descritos na literatura¹.

O divertículo duodenal intraluminal (DDI) é uma malformação congénita rara com pouco mais de 100 casos publicados³. Pode ser assintomático ou revelar-se por queixas gastrointestinais incomuns, de obstrução duodenal ou de pancreatite recorrente. Na sequência, é um achado quase sempre acidental de radiologia, peças cirúrgicas ou de autópsia.

Caso clínico

Doente de 29 anos, sexo masculino, raça caucasiana, é internado em novembro 2009 para estudo de uma síndrome febril de origem indeterminada com cerca de 3 meses de evolução, refratária a antipiréticos e associada a aftas orais e emagrecimento de 4 kg (5,7% do peso corporal). Realiza antibioterapia com azitromicina e amoxicilina/ácido Clavulânico, em setembro e outubro 2009, tendo resultado em apirexia durante uma semana e um mês, respetivamente.

Dos antecedentes pessoais, destacam-se pneumotórax espontâneo em agosto 2009 e tabagismo (12 UMA). Sem história de alergias ou hábitos medicamentosos.

O exame objetivo revela temperatura de 39,2 °C e lesões aftóides na cavidade oral.

A avaliação complementar inicial identifica proteína C reactiva de 6,08 mg/dl. Restante bioquímica, hemograma com leucograma, velocidade de sedimentação, provas de coagulação, serologias microbiológicas, autoimunidade, imunoelectroforese sérica, culturas microbiológicas, telerradiografia do tórax, ecografia abdominal superior, cintigrama com leucócitos marcados e ecocardiograma transtorácica sem alterações.

Institui-se antibioterapia com levofloxacina com apirexia ao fim de 4 dias e tem alta para a consulta de Medicina Interna, onde realiza tomografia computadorizada (TC) toraco-abdomino-pélvica (fig. 1) que demonstra, ao nível da 2ª porção do arco duodenal (DII), a partir da vertente externa da parede, imagem que parece corresponder a invaginação parcial, cujo conteúdo é semelhante ao do arco duodenal

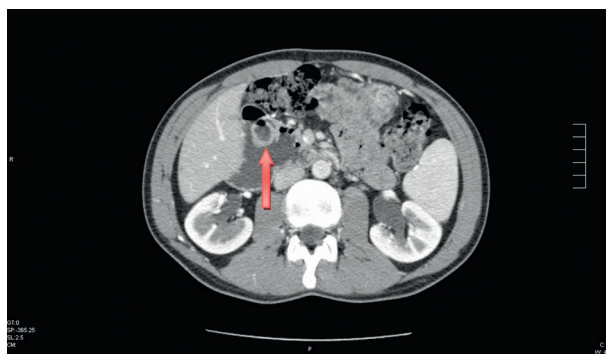


Figura 1 TC com contraste revelando imagem de aspeto sacular com sinal «halo» e dilatação do duodeno (5,5 cm) em DII. A seta indica o DDI.

adjacente, não se identificando lesões sólidas à periferia deste segmento de intestino delgado que possam constituir ponto de partida para a invaginação. O duodeno encontra-se distendido (5,5 cm) a jusante deste nível e até à zona dos vasos mesentéricos (3.ª porção), não se identificando qualquer causa obstrutiva subjacente.

Face o resultado da TC, realiza trânsito gastro-duodenal onde se observa piloro permeável para o bolbo doudenal, que apresenta espessamento do relevo mucoso, aspeto este que se mantém em continuidade na primeira e segunda porções do duodeno, compatível com fenómenos inflamatórios. Observa-se, ainda, imagem aditiva com sinal «windsock» na 2ª porção duodenal com 3,2 cm de diâmetro compatível com DDI (fig. 2) e dilatação de DII e DIII com cerca de 5,5 cm de calibre, com manutenção do relevo mucoso e conservação da distensibilidade, cuja causa localiza-se na linha média e é sugestiva de pinça aórtico-mesentérica. Efetua, também, endoscopia digestiva

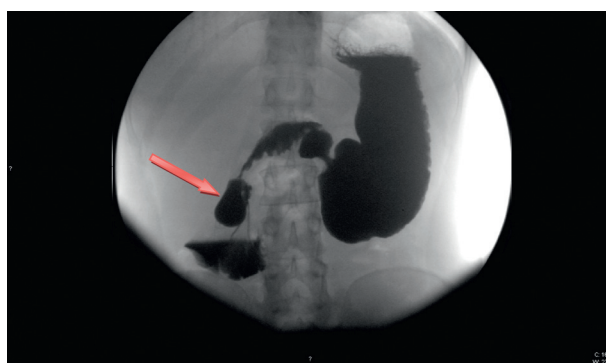


Figura 2 Trânsito gastro-duodenal revelando imagem aditiva com 3,2 cm de diâmetro e sinal «windsock» em relação com divertículo intraluminal. A seta mostra o DDI.

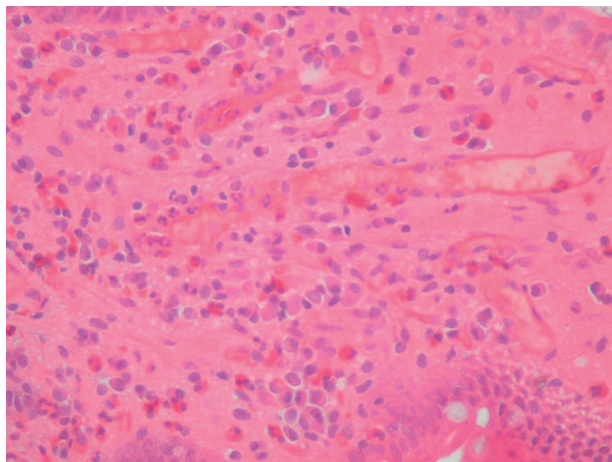


Figura 3 Biópsias do duodeno com infiltrado inflamatório eosinofílico na lâmina própria. Duodenite eosinofílica (cerca de 35 eosinófilos por CGA).

alta (EDA) que identifica algumas pequenas erosões agudas no antro gástrico, bulbite erosiva marcada e edema das pregas em DII condicionando estenose relativa com alguns restos alimentares impactados. Efetuadas biópsias apenas no bulbo e DII, revelando, no estudo morfológico, infiltrado inflamatório moderado da lâmina própria, constituído predominantemente por eosinófilos (cerca de 35 por CGA) sugestivo de duodenite eosinofílica (fig. 3).

Perante a suspeita clínica de GEE, realiza estudo parasitológico das fezes e testes epicutâneos para alergia alimentar e *standard*, ambos negativos.

Por queixas de enfartamento, inicia tratamento com metilprednisolona 40 mg/PO/dia durante 3 semanas, seguido de redução progressiva e lenta até aos 10 mg/dia.

A EDA de controlo, executada 3 semanas após o início do tratamento, identifica esófago com aspeto traqueiforme (fig. 4) e DII com estenose circunferencial em anel, erosionada, mas facilmente franqueável e restos alimentares sólidos a montante. Foram efetuadas biópsias no esófago, estômago e duodeno. O exame histopatológico revelou marcada redução do infiltrado por células eosinofílicas na lâmina própria da mucosa duodenal (menos de 5 eosinófilos por



Figura 4 EDA mostrando esófago de aspeto traqueiforme.

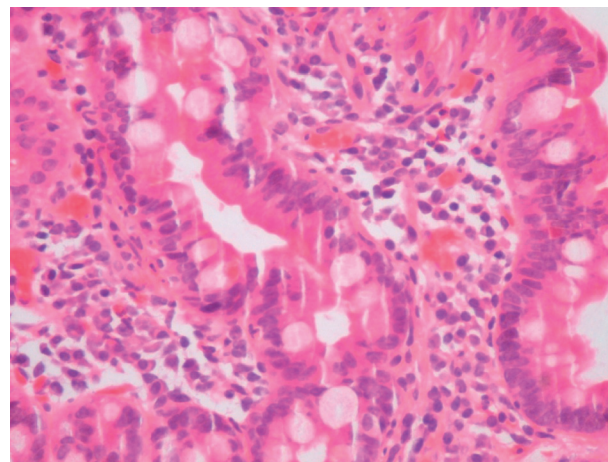


Figura 5 Biópsias do duodeno após terapêutica, com redução do infiltrado inflamatório eosinofílico da lâmina própria (5 eosinófilos por CGA) - resposta terapêutica.

CGA), traduzindo resposta terapêutica (fig. 5). Restantes biópsias sem alterações.

O seguimento aos 4 meses, medicado ainda com metilprednisolona 10 mg/dia, não mostrou recaídas, mantendo-se o doente em vigilância. Aguarda decisão para eventual cirurgia de remoção do DDI.

Discussão

Tal como mencionado, a GEE e o DDI são doenças raras. A primeira referência à GEE foi efetuada em 1937 por Kaijser que identificou a doença em 2 doentes com sífilis alérgica a neoarsfenamina e a descreveu como «um infiltrado eosinofílico do aparelho digestivo associado a eosinofilia periférica». ^{1,4} Somente em 1885 o DDI foi reconhecido e descrito por Silcock a partir de uma amostra de autópsia ^{5,6}. A sua descrição foi: «*In the duodenum, 6 inches below the pylorus is a congenital septum which barely admitted the tip of the little finger. A pouch formed of mucous and submucous tissue projects downward into the lumen of the gut and roughly may be likened in size and shape to the thumb of a glove*» ⁵.

A etiopatogenia da GEE permanece desconhecida. No entanto, admite-se que alguns casos de GEE possam surgir como consequência da exposição da mucosa intestinal a determinados estímulos (alergénios, antígenos alimentares, agentes infecciosos) ¹. Os eosinófilos podem lesar diretamente os tecidos do tubo digestivo através da libertação de proteínas tóxicas (proteína básica major e a peroxidase eosinofílica) e indiretamente, mediante o estímulo de leucotrienos, libertação da histamina e citocinas (IL2, IL-3, IL-4, IL-5, factor de necrose tumoral alfa [TNF- α], fator estimulante de colónias de granulócitos-macrófagos [GM-CSF] e fator de crescimento transformador beta [TGF- β]) ^{1,2,7}. Embora tenha sido equacionada uma possível causa alérgica (reação de hipersensibilidade tipo 1), na verdade documenta-se história de alergias em 25-75% dos casos e a presença de alergia alimentar confirmada ocorre ocasionalmente em adultos ^{1,2}. Para além disso, as dietas restritivas são, habitualmente, ineficazes. Alguns casos de GEE foram associados a parasitose intestinal (reportado um caso secundário a *Ankylostoma*

canium em Queensland, Austrália) bem como a associação a medicamentos como sais de ouro, azatioprina, carbamazepina, enalapril, co-trimoxazole e genfibrozil^{1,7}.

Quanto ao DDI acredita-se que resulta de uma recanalização luminal imprópria durante a sétima semana de embriogênese^{8,9}. Quanto à anatomia patológica, é certo tratar-se de uma malformação congênita que se forma através de um diafragma da mucosa duodenal e que se projeta no lúmen do duodeno em forma de saco^{5,10,11}. Habitualmente, surge a nível do DII e localiza-se perto da ampola de Vater. A sua aparência assemelha-se à de uma invaginação¹⁰.

Tendo em conta que neste doente está presente um divertículo no interior do duodeno que poderá predispor à proliferação de gérmes, colocou-se a hipótese de que o DDI pudesse explicar a GEE. Assim, um divertículo com presença de restos alimentares que são impelidos para o seu interior pelo peristaltismo através da abertura do diafragma lateral, condiciona as condições propícias para proliferação de agentes infecciosos. Estes poderiam induzir a desgranulação dos mastócitos no trato gastrointestinal, com libertação de substâncias quimiotáticas para os eosinófilos (IL-5 e eotaxinas) e consequente eosinofilia tecidual, que é a condição imperativa para a afirmação do diagnóstico¹.

O diagnóstico da GEE é estabelecido pela documentação da eosinofilia tecidual, que é obtida por endoscopia com biópsias múltiplas (pelo menos em número de 6) no esófago, estômago e intestino, mesmo em mucosa de aspeto normal. Os achados imagiológicos e endoscópicos são inespecíficos, contribuindo apenas para apoiar o diagnóstico. Consoante a profundidade do infiltrado eosinofílico na parede do tubo digestivo, a GEE foi subdividida em 3 categorias anatómicas distintas por Klein e Talley em 1970^{4,7,12}. A doença da mucosa, cujo infiltrado se limita à mucosa e submucosa, com uma prevalência de 57,5%, cursa frequentemente com sintomas semelhantes à doença inflamatória intestinal. A doença da camada muscular, que se caracteriza por inflamação da muscularis própria, ocorre em 30% dos casos e manifesta-se com sintomas obstrutivos. Já a doença serosa, com uma prevalência de 12,5%, apresenta-se tipicamente com ascite eosinofílica e todas as camadas da parede intestinal estão envolvidas. Salienta-se que, uma infiltração eosinofílica na submucosa, muscularis própria ou serosa é sempre patológica¹. Em caso de doença confinada às camadas muscular e serosa, são necessárias biópsias colhidas por laparoscopia ou laparotomia^{1,7}.

O trânsito gastroduodenal e a TC abdominal são os exames de referência para o diagnóstico do DDI. A aparência do DDI tipo «catavento no aeroporto» – sinal de «windsock» nos exames baritados, descrita inicialmente por Nelson em 1947, é um achado radiográfico patognomónico^{9,13}. Apenas poucos casos foram diagnosticados usando TC abdominal. Nesta, a aparência clássica é o sinal em «halo» que é uma imagem linear radiolúcida que separa o contraste no interior do divertículo do contraste no lúmen duodenal verdadeiro. Também é um sinal patognomónico^{10,13}.

Clinicamente, os DDI são assintomáticos quando o comprimento varia entre 2 a 4 cm e até a terceira década de vida, embora 20% dos doentes possam iniciar sintomas na infância¹³. Regra geral, a sintomatologia é escassa e inespecífica, mas pode ocorrer obstrução duodenal parcial

ou total, pancreatite recorrente em mais de 20% dos casos, colangite e doença péptica ulcerosa. Em mais de 40% dos casos, o DDI associa-se a outras anomalias congénitas tais como: coledococelo, pâncreas anular, mal rotação intestinal, *situs inversus*, doença cardíaca congénita, síndrome de Down, doença de Hirschsprung, rins hipoplásticos, ânus imperfeito e síndrome da artéria mesentérica superior^{10,13}, sendo a última, provavelmente, verificada no doente em questão.

O caso clínico apresentado refere-se a um doente sem história familiar ou pessoal de alergias alimentares ou reações imunoalérgicas (rinite, dermatite atópica, fármacos), com IgE normal e sem eosinofilia atual, embora na história laboratorial apresente, aos 19 anos, eosinofilia periférica com 1700 eosinófilos/ μ l. Na altura terá feito estudo para doença celíaca que foi negativa. Por análise retrospectiva dos exames de imagem realizados atualmente, pode constatar-se que a suposta invaginação descrita na TC abdominal nada mais era do que a presença do DDI, verificando-se a imagem característica do sinal em «halo». O trânsito duodenal foi de grande importância no diagnóstico do DDI, mostrando o tão característico sinal de «windsock». No estudo com EDA observou-se um esófago com aspeto traqueiforme, duodeno com pregas espessadas condicionando estenose relativa com restos alimentares impactados e mucosa erosionada e friável. Embora essas alterações macroscópicas sejam incomuns, tem-se constatado a sua presença em doentes com GEE mucosa. Foi a histologia que ditou o diagnóstico de GEE mucosa. Ao contrário de alguns casos publicados, neste doente não se visualizou o orifício de entrada do DDI via EDA¹⁰.

No caso clínico exposto, a sintomatologia apresentada era escassa e não é a típica de GEE ou DDI. Provavelmente, a febre inexplicada, com cedência aos antibióticos, poderia estar associada a síndrome de hiperproliferação bacteriana, tanto pela presença do DDI como pelas erosões da mucosa que permitiriam que agentes microbianos atravessassem a barreira intestinal.

O tratamento da GEE baseia-se fundamentalmente na corticoterapia (prednisolona 20-40 mg/dia) durante 8 semanas⁴, com redução progressiva, e visa a resolução dos sintomas¹⁴. Em casos graves, corticoides dependentes ou corticorresistentes, os imunossuppressores (azatioprina ou 6-mercaptopurina) constituem uma alternativa^{1,4}. Atendendo a que o doente se encontrava sintomático, mas sem gravidade, e que a maioria dos casos de GEE responde aos corticosteróides com uma taxa de sucesso de 90%, optou-se por instituir corticoterapia. No nosso doente, a resposta terapêutica foi imediata. Contudo, em virtude do caráter crónico da doença, com remissões e recaídas frequentes, apesar do seu caráter benigno, estes doentes devem ser mantidos em consultas de seguimento.

Embora, o tratamento tradicional dos pacientes com DDI sintomáticos e de grandes dimensões seja a ressecção cirúrgica, atualmente preconiza-se incisão endoscópica¹³. No caso clínico apresentado, tendo em conta as dimensões do DDI (quase 4 cm) e o caráter progressivo desta entidade, colocou-se a hipótese de ressecção do DDI. Assim, poder-se-iam evitar possíveis complicações futuras.

Apesar da unanimidade em considerar a etiologia da GEE desconhecida, pensamos que o raciocínio fisiopatológico apresentado para explicar a relação causal entre o

DDI e a GEE é plausível e, de todo, não desprezável. A grande limitação neste caso é demonstrar a veracidade deste raciocínio fisiopatológico, porque poderemos apenas estar perante um caso clínico com 2 diagnósticos independentes e raros.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Agradecimentos

Especial agradecimento ao Dr. Mário Silva (do serviço de Anatomia Patológica dos HUC) pela sua disponibilidade na cedência das fotografias do exame histológico e na interpretação das mesmas, e a Dra. Catarina Fontes (do serviço de Radiologia dos HUC) pelo interesse no caso clínico.

Bibliografia

1. Nobre SR, Silva T, Cabral JE. Gastrenteterite eosinofílica. *J Port Gastroenterol.* 2009;15:13-8.
2. Sequeira C, Gregório C, Ramalheiro A, Amaro P, Urbano M, Rui M, et al. Gastrenterite eosinofílica. *J Port Gastroenterol.* 2000;7:234-7.
3. Rai DP, Castoldi L, Tiberio G. Intraluminal duodenal diverticulum causing acute pancreatitis: CT scan diagnosis and review of the literature. *Dig Surg.* 2000;17:288-92.
4. Yan BM, Saffer EA. Primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract: Recent advances in clinical practice. *Gut.* 2009;58:721-32.
5. Economides NG, McBurney RP, Hamilton FH. Intraluminal Duodenal Diverticulum in the Adult. *Ann Surg.* 1977;185:147-52.
6. Ravi J, Joson PM, Ashok PS. Endoscopic Incision of Intraluminal Duodenal Diverticulum: Case Report of New Technique. *Dig Dis Sci.* 1993;38:762-6.
7. Sheikh RA, Prindiville TP, Pecha RE, Reubner BH. Unusual presentations of eosinophilic gastroenteritis: Case series and review of literature. *World J Gastroenterol.* 2009;15:2156-61.
8. Johnston P, Desser TS, Bastidas JA, Harvin H. MDCT of Intraluminal "Windsock" Duodenal Diverticulum with Surgical Correlation and Multiplanar Reconstruction. *AJR.* 2004;183:249-50.
9. Tu AS, Tran MH, Larsen CR. CT-appearance of intraluminal duodenal diverticulum. The "halo" sign. *Comput Med Imaging Graph.* 1998;22:81-3.
10. Fidler JL, Saigh JA, Thompson JS, Hobbe TG. Demonstration of intraluminal duodenal diverticulum by computed tomography. *Abdom Imaging.* 1998;23:38-9.
11. Furtado E, Machado BF. Divertículo Intraluminal do Duodeno: Relato de Caso. *Radiol Bras.* 2003;36:389-90.
12. Cabrera H, Silva LP. Gastroenterite eosinofílica: Um caso raro de dispepsia. *Acta Med Port.* 2008;21:511-4.
13. Materne R. The Duodenal Wind Sock Sign. *Radiology.* 2001;218:749-50.
14. Freeman HJ. Adult eosinophilic gastroenteritis and hypereosinophilic syndromes. *World J Gastroenterol.* 2008;14:6771-3.