
Caso Clínico / Clinical Case

CONTRIBUIÇÃO DA ENTEROSCOPIA PARA O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE CROHN DO INTESTINO PROXIMAL EM IDADE PEDIÁTRICA - A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

A. LOPES¹, L. FALEIRO¹, M. JANEIRO¹, L. CORREIA², A. MARQUES², A. FERNANDES³

Resumo

A doença de *Crohn* com envolvimento predominante ou exclusivo do intestino delgado, pode assumir formas de apresentação clínica menos características, com escassa expressão digestiva, de difícil diagnóstico. A frequência relativa destes casos em idade pediátrica, é ainda pouco conhecida, dadas as limitações diagnósticas da radiologia no estágio inicial da doença e a reduzida experiência de utilização da enteroscopia e da video-cápsula endoscópica.

Apresenta-se um caso pediátrico paradigmático de doença de *Crohn* do intestino delgado, manifestando-se por anemia e emagrecimento, em que o contributo da enteroscopia foi determinante para a orientação diagnóstica. A inespecificidade do quadro clínico-endoscópico-histológico impôs o diagnóstico diferencial com outras entidades. Foi excluído linfoma intestinal, tendo a positividade da prova tuberculínica (sem evidência de doença por BK), requerido a instituição de terapêutica anti-bacilar, em simultâneo com terapêutica anti-inflamatória. Salientam-se a importância do reconhecimento destas formas da doença de *Crohn* consideradas raras na criança, bem como das potencialidades diagnósticas da enteroscopia, na patologia do intestino delgado.

Summary

Crohn's disease with upper small bowel involvement may present atypical clinical patterns with limited gastrointestinal symptoms. The frequency of these cases in children is still relatively unknown, due to diagnostic limitations of conventional radiology at early stages of the disease and to the small experience with enteroscopy and Video Capsule endoscopy.

We describe a challenging paediatric case of *Crohn's* disease with small bowel involvement (jejunal *Crohn's* disease), presenting anaemia and weight loss, in which the contribution of enteroscopy was relevant to diagnostic evaluation. The nonspecificity of the clinical and histological picture required the exclusion of other clinical entities, including lymphoma and tuberculosis. The peculiarities of the present case are discussed, emphasizing the importance of the recognition of jejunal *Crohn's* disease in children and of the diagnostic role of enteroscopy in small bowel disease.

GE - J Port Gastroenterol 2005, 12: 161-166

INTRODUÇÃO

A doença de *Crohn* com envolvimento predominante do intestino delgado pode manifestar-se, sobretudo em idade pediátrica de forma oligossintomática, com expressão digestiva escassa ou mesmo ausente (1-3). A frequência relativa destes casos pediátricos é ainda pouco conhecida, dadas as limitações diagnósticas do estudo radiológico no estágio inicial da doença e a reduzida experiência de utilização da enteroscopia neste contexto, em grande parte pela inexistência de modelos de enteroscópios de dimensões mais reduzidas, adequados à criança. Esta modalidade endoscópica tem no entanto vindo a assumir uma relevância crescente, designadamente no adulto com patologia luminal do

intestino delgado proximal, associada ou não a hemorragia digestiva (óbvia ou oculta), pelo seu potencial de diagnóstico e de intervenção terapêutica (4-6).

Apresenta-se o caso de uma adolescente com doença de *Crohn* de manifestação inicial insidiosa, demonstrativo do contributo diagnóstico da enteroscopia na patologia do intestino delgado e em particular no diagnóstico diferencial da doença de *Crohn* com outras entidades nosológicas. Comentam-se em particular duas possibilidades diagnósticas - linfoma intestinal e infecção por *Mycobacterium tuberculosis* (BK) - bem como as dificuldades associadas à inespecificidade das lesões endoscópicas e histológicas, condicionando as opções terapêuticas.

(1) Unidade de Gastroenterologia Pediátrica, Serviço de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal.

(2) Serviço de Gastroenterologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal.

(3) Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal.

Recebido para publicação: 19/08/2004

Aceite para publicação: 11/11/2004

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 12 anos e 9 meses, de origem indiana. Os antecedentes familiares e pessoais eram irrelevantes, exceptuando dieta vegetariana de todo o agregado familiar (incluindo a criança). O esquema de imunizações (incluindo BCG ao nascer) estava actualizado. A evolução estatura-ponderal, o desenvolvimento psicomotor e a escolaridade foram adequados, até ao início da doença actual; ausência de menarca. Com a idade de 10 anos a criança fez uma viagem à Índia (estadia de cerca de um mês); nesta altura não houve contactos conhecidos com doenças infecto-contagiosas.

Cerca de 2 meses antes do internamento, iniciou quadro clínico caracterizado por dor abdominal persistente, localizada no hipogastro, agravando-se por vezes com a ingestão de alimentos, sem outros factores de agravamento ou de alívio reconhecidos. Associavam-se ainda desde essa altura, astenia, anorexia e emagrecimento significativos (perda de peso de 10 kg neste período) e modificação do padrão intestinal habitual, com instalação recente de obstipação (dejecções de 3/3 dias, consistência dura, relativamente a um padrão prévio de dejecções diárias e moldadas). Foram referidas adicionalmente temperaturas subfebris de predomínio vespertino e artralguas (articulações tibiotársicas, joelhos e coluna lombar) sem carácter migratório e sem outros sinais inflamatórios. Foi negada sintomatologia relativa a outros órgãos ou sistemas, incluindo lesões cutâneo-mucosas. A criança foi referenciada ao nosso serviço, tendo ficado internada para esclarecimento do quadro clínico.

Do exame objectivo na admissão salientava-se: aspecto doente, emagrecimento (altura - 1,62 m, peso - 48,7 Kg) e palidez cutâneo-mucosa, bem como dor moderada à palpação abdominal na região do hipogastro; sem organomegalias ou massas palpáveis; estadio de *Tanner-M2P2* (de acordo com a idade). O exame ginecológico era normal e o restante exame objectivo não evidenciou outras alterações valorizáveis.

Foram colocadas como hipóteses de diagnóstico mais plausíveis: em 1º lugar e atendendo ao grupo etário, doença inflamatória intestinal idiopática, nomeadamente doença de *Crohn*, apesar da escassez sintomática no plano gastrointestinal; como 2ª hipótese, patologia neoplásica, nomeadamente doença linfoproliferativa com potencial envolvimento gastrointestinal, e finalmente, outra patologia inflamatória ou infecciosa sistémica com expressão intestinal, incluindo tuberculose intestinal.

Dos exames complementares de diagnóstico efectuados salientam-se no plano analítico: Hg 9,5 g/dl, Ht 32,3%, VGM 58,6, HGM 17,1, CHGM 27,0, ausência de alterações na fórmula leucocitária ou na contagem de pla-

quetas; siderémia 19 ug/dl, ferritina sérica 6,0 ng/ml, CTFF 357 ug/dl, VS 30 mm, PCR 4,7 mg/dl, Proteínograma com elevação de alfa2 (12,8 g/L) sem alteração das restantes fracções. Encontravam-se dentro dos valores normais os seguintes parâmetros: fibrinogénemia, tempo de protrombina, ionograma sérico, níveis séricos de ác. fólico e vit B12, zinco, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, AST/ALT, γ -GT, bilirrubina, LDH, ureia, creatinina, glucose. A análise de urina tipo II foi normal e respectiva urocultura negativa.

No plano imunológico foram normais os seguintes exames: subpopulações linfocitárias, imunoglobulinas séricas (classes e subclasses), complemento sérico (C3 e C4); serologias negativas para VIH I/II, vírus EBV e CMV. A pesquisa de anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) revelar-se-ia positiva, embora os respectivos resultados tenham sido obtidos posteriormente ao estabelecimento do diagnóstico: IgA 32 UA/ml (ref. < 20 UA/ml), IgG 143 UA/ml (ref. < 20 UA/ml); a pesquisa de p-ANCA, anticorpos anti-transglutaminase, anti-gliadina e de outros auto-anticorpos não específicos de órgão, foi negativa.

A imunofixação no soro e urina e a pesquisa de proteína de *Bence-Jones* na urina foram negativas, bem como a pesquisa dos marcadores tumorais (β 2-microglobulina, α -fetoproteína, CEA).

Seriam adicionalmente normais ou negativos os seguintes exames: doseamento de alfa 1-antitripsina fecal, esteatócrito, pesquisa de leucócitos e sangue oculto fecais, coprocultura e exame parasitológico das fezes. Foi efectuada prova tuberculínica (Mantoux), que evidenciou uma induração com 23 mm de diâmetro, tendo o rastreio familiar para infecção por bacilo de *Koch* (BK) sido negativo. O exame oftalmológico incluindo fundoscopia foi normal.

Dos exames imagiológicos destacam-se: teleradiografia de tórax, ecografia e tomografia axial computadorizada (TAC) abdomino-pélvica sem alterações.

Foi efectuada endoscopia digestiva alta convencional (até à 2ª porção do duodeno), que revelou apenas um padrão difuso de hiperémia gástrica ligeira, sendo negativos o teste de urease e a pesquisa de *H. pylori* em cultura de biopsia gástrica. Histologicamente observou-se gastrite activa moderada e focal, tendo sido negativa a pesquisa de *H. pylori*; esófago e duodeno sem alterações. A colonoscopia total com ileoscopia e respectiva avaliação histológica não revelaram alterações significativas.

O estudo radiológico do intestino delgado demonstrou irregularidade de múltiplas ansas jejunais, com espessamento das pregas, por vezes adquirindo forma nodular, observando-se na porção mais distal do jejuno defeitos de repleção nodulares de maiores dimensões, não se



Figura 1 - Estudo radiológico do intestino delgado: irregularidade das ansas jejunais com múltiplos defeitos de repleção nodulares.

observando no entanto especial atingimento do íleon (Figura 1).

Subsequentemente foi realizada enteroscopia sob anestesia geral, tendo sido efectuados no mesmo tempo anestésico mielograma e biopsia osteomedular, perante a hipótese diagnóstica também considerada de doença linfoproliferativa intestinal. A avaliação endoscópica (até 60 cm abaixo do ângulo de *Treitz*) evidenciou: lesões segmentares e focais no duodeno distal e no jejuno proximal, caracterizadas por úlceras aftóides e lineares e formações pseudo-polipóides alternando com mucosa aparentemente íntegra (Figuras 2 e 3). No exame anátomo-patológico das regiões biopsadas destacava-se a coexistência de fragmentos de mucosa da porção proximal do intestino de estrutura geral conservada, com fragmentos de estrutura alterada em que havia infiltrado inflamatório por mono e polimorfonucleares, agregados linfóides e permeação epitelial focal por neutrófilos. Observava-se, também, exsudado fibrino-granulocitário (Figuras 4A e 4B). Nas amostras avaliadas não se reconheceram granulomas, microrganismos, nem infiltração por linfoma; a coloração pelo método de *Ziehl-Nielsen* foi negativa. As alterações histológicas referidas evidenciavam um processo inflamatório crônico, activo e focal, que, embora não diagnóstico, era compatível com

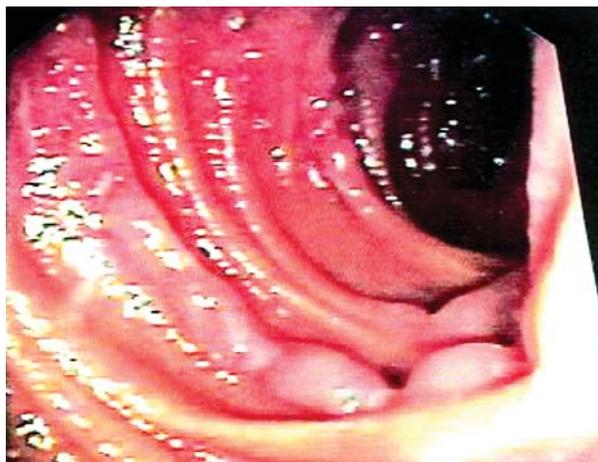


Figura 2 - Enteroscopia: úlceras aftóides e formações nodulares de tipo pseudo-polipóide no jejuno proximal.



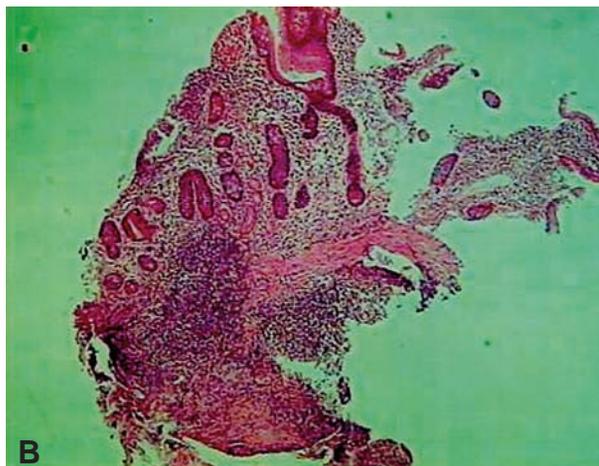
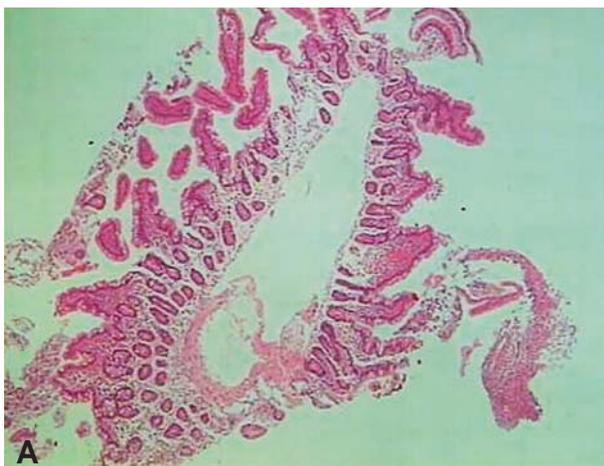
Figura 3 - Enteroscopia: úlceras aftóides e formações nodulares de tipo pseudo-polipóide no jejuno proximal.

doença de *Crohn*. Uma potencial etiologia medicamentosa foi excluída (ausência de exposição prévia a fármacos).

Da investigação adicional realizada salienta-se: pesquisa de BK no suco gástrico negativa; hemocultura para BK (*Bactec*) em sangue medular (mielograma) e pesquisa de *Mycobacterium* pelo método de reacção em cadeia pela polimerase (PCR) em biopsia jejunal e sangue medular negativas; mielograma e biopsia osteomedular sem evidência de células neoplásicas; cintigrafia óssea sem alterações.

Nesta fase afastar-se-ia com grande probabilidade a hipótese de doença linfoproliferativa, sendo muito plausível o diagnóstico de doença de *Crohn*. Persistia no entanto a dúvida quanto à adequada valorização da prova tuberculínica no contexto clínico, na ausência de evidência de doença (digestiva ou extra-digestiva) por BK: doença de *Crohn* com infecção associada por *Mycobacterium (tuberculosis, avium)*?

Foi assumido o diagnóstico de doença de *Crohn*, ini-



Figuras 4A e 4B - Exame anátomo-patológico de biopsias do jejuno proximal (Hex10): coexistência de fragmentos de estrutura geral conservada (4A) com fragmentos de estrutura alterada (4B), caracterizada por infiltrado por mono e polimorfonucleares, agregados linfóides e permeação epitelial focal por neutrófilos; ausência de granulomas.

ciando-se terapêutica oral com mesalazina (dose 2 g/d), e prednisona (dose 50 mg/d), bem como administração de suplementos vitamínicos (*per os*) e de ferro (via parentérica), paralelamente à instituição de dieta hipercalórica, pobre em resíduos e com restrição de lactose. Foi adicionalmente providenciado apoio psicológico.

Apesar da ausência de evidência suportando o diagnóstico de doença por BK, perante prova tuberculínica positiva no contexto clínico descrito, decidiu-se iniciar simultaneamente terapêutica anti-bacilar com esquema terapêutico para doença por BK (isoniazida, rifampicina e pirazinamida durante 2 meses, seguida de isoniazida e rifampicina durante 4 meses).

Assistiu-se a uma melhoria clínica progressiva significativa, com recuperação franca do estado geral e do apetite, regressão do quadro doloroso abdominal e articular, a par da normalização dos parâmetros laboratoriais alterados (hemograma com constantes globulares, VS, siderémia, ferritina), tendo a criança entretanto alta para a consulta de Gastrenterologia Pediátrica. Verificou-se o aparecimento da menarca 3 meses após o internamento.

A terapêutica foi bem tolerada sem efeitos colaterais relevantes à excepção de ligeira impregnação corticóide, que regrediu completamente após subsequente redução progressiva da corticoterapia (esquema em dias alternados), com suspensão após 12 meses de terapêutica. Actualmente está medicada apenas com mesalazina (dose 1,5 g/d), mantendo dieta sem restrições. A tomodensitometria óssea (efectuada 12 meses após o início da terapêutica) não mostrou alterações da massa óssea. Na última avaliação (2 anos após a alta) mantinha-se assintomática, com excelente estado geral, desenvolvendo actividade física de acordo com a idade, sem

restrições e evidenciando bom rendimento escolar. Exame objectivo sem alterações; somatometria: peso 79 Kg, altura 1,64 cm.

DISCUSSÃO

O presente caso exemplifica algumas das dificuldades potenciais na abordagem diagnóstica da patologia infiltrativa do intestino delgado no adolescente ou na criança mais pequena.

Refere-se a uma adolescente com quadro clínico compatível com doença de *Crohn*, de apresentação insidiosa e com escassa expressão digestiva. Estas formas oligosintomáticas da doença com manifestações predominantes sistémicas (febre, astenia, anorexia, emagrecimento), e discreta ou ausente expressão gastrointestinal, não são raras em idade pediátrica (1-3,7), impondo sempre, no entanto, um elevado índice de suspeição, pela diversidade de entidades nosológicas a considerar no diagnóstico diferencial neste grupo etário.

A associação de anemia sideropénica respondendo a terapêutica marcial parentérica associada a evidência laboratorial de síndrome inflamatória, eram a favor de patologia inflamatória com envolvimento do intestino proximal. Embora no contexto clínico referido, a doença de *Crohn* constituísse o diagnóstico mais provável, determinadas particularidades clínico-histológicas requereram a exclusão formal de tuberculose e de linfoma intestinal, apesar da sua reconhecida raridade na criança.

De facto, embora a avaliação endoscópica convencional proximal (até à 2ª porção do duodeno) e distal (ileocolonosopia) não tivesse revelado alterações significativas, o estudo radiológico do intestino delgado viria a

demonstrar a presença de irregularidades ao nível do jejuno proximal (padrão nodular), cuja caracterização adicional só foi possível por enteroscopia. Os achados da enteroscopia e histologia, embora inespecíficos (designadamente ausência de granulomas na histologia), foram compatíveis com o diagnóstico de doença de Crohn. No entanto, a sua inespecificidade associada ao grave compromisso do estado geral da criança, impuseram a exclusão formal de outras entidades, designadamente linfoma intestinal e tuberculose intestinal.

O padrão histológico de jejunitis ulcerativa focal tem sido recentemente reconhecido como uma manifestação inicial *versus* precursora de linfoma intestinal, designadamente no contexto clínico de doença celíaca refractária (8), exigindo uma abordagem agressiva. Esta hipótese seria excluída mediante exame histológico do jejuno, medulograma, biópsia óssea e cintigrafia óssea normais.

Por outro lado, no contexto epidemiológico nacional e perante os antecedentes de deslocação prévia (embora não recente) a uma zona endémica de infecção por BK, apesar da ausência de evidência de doença pulmonar ou extra-pulmonar, esta hipótese (infecção por *Mycobacterium tuberculosis*) não podia deixar de ser considerada (perante prova tuberculínica claramente positiva). Adicionalmente, na ausência de imunodeficiência primária ou adquirida, seria remota a possibilidade de infecção por micobactéria atípica (*Mycobacterium avium-intracellulare*).

A tuberculose intestinal envolve predominantemente o íleo distal e o cego, embora qualquer nível do tracto gastrointestinal possa ser atingido, com descontinuidade, à semelhança da doença de Crohn (9,10). O padrão das lesões poderá ser infiltrativo, condicionando espessamento da parede intestinal e áreas de estenose, ou endoluminal (de tipo nodular), tal como o linfoma intestinal. Importa salientar que a negatividade da coloração pelo método de Ziehl-Nielsen (como no presente caso), não exclui em absoluto esta possibilidade diagnóstica (tuberculose intestinal) e que, por outro lado, a eventual demonstração histológica da presença de granulomas nem sempre se associa a caseificação (9,10).

Este contexto clínico, associado à necessidade da instituição de terapêutica corticóide uma vez assumido como diagnóstico principal o de doença de Crohn, impôs a opção pela associação de terapêutica anti-bacilar, apesar da ausência de evidência directa de infecção por BK (intestinal ou extra-digestiva). Seriam, no entanto, admissíveis ainda várias alternativas: terapêutica como infecção (2 meses) ou como doença (6 meses)? Terapêutica anti-bacilar pré-corticoterapia ou em simultâneo?

A gravidade do estado clínico do doente e a impossibi-

lidade de excluir inequivocamente a hipótese de infecção por BK, condicionaram as 2^{as} opções terapêuticas (isto é, 6 meses de duração, em simultâneo com corticoterapia), certamente discutíveis. Permanece, obviamente, por determinar o significado da positividade da prova tuberculínica, bem como um potencial contributo (se é que algum) da terapêutica anti-bacilar para a remissão clínica.

Em conclusão, a enteroscopia constitui certamente um valioso auxiliar de diagnóstico gastroenterológico em idade pediátrica, complementar de outros métodos e em particular do estudo radiológico convencional, sobretudo na caracterização da patologia infiltrativa do intestino delgado (4-6,11). Com a recente generalização da utilização da video-cápsula endoscópica, tem vindo a ser demonstrado o seu interesse diagnóstico na doença de Crohn do intestino delgado, incluindo em idade pediátrica (12). No entanto, o contributo inegável deste novo meio de diagnóstico não minimizará certamente a importância da enteroscopia, a qual permite a obtenção de material para diagnóstico e eventual intervenção terapêutica. O seu potencial de diagnóstico poderá ser ampliado mediante estudos adicionais no material de biópsia, incluindo entre outros, culturas em meios específicos e detecção de microrganismos por métodos de biologia molecular (13). Esta modalidade de diagnóstico (e de terapêutica), que virá previsivelmente a ter uma utilização crescente neste grupo etário, deverá ser considerada em contextos clínicos bem seleccionados, sobretudo perante uma avaliação endoscópica convencional (alta e baixa) e radiologia intestinal não contributivas.

Correspondência :

Ana Isabel Gouveia Lopes
Unidade de Gastroenterologia Pediátrica e Unidade de Técnicas de Pediatria - Serviço de Pediatria
Hospital de Santa Maria
Av. Professor Egas Moniz, 1600 - Lisboa

BIBLIOGRAFIA

1. Mendelsohn RA, Korelitz BI. Crohn's disease presenting as isolated jejunitis years after childhood colitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 105-8.
2. Mashako MN, Cezard JP, Navarro J, Mougenot JF, Sonsino E, Gargouri A, et al. Crohn's disease lesions in the upper gastrointestinal tract: correlation between clinical, radiological, endoscopic, and histological features in adolescents and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8: 442-6.
3. Griffiths AM. Crohn's disease in adolescents. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1998; 12: 115-32.

4. Perez-Cuadrado E, Macenlle R, Iglesias J, Fabra R, Lamas D. Usefulness of oral video push enteroscopy in Crohn's disease. *Endoscopy* 1997; 29: 745-7.
5. Bouhnik Y, Bitoun A, Coffin B, Moussaoui R, Oudghiri A, Rambaud JC. Two way push videoenteroscopy in investigation of small bowel disease. *Gut* 1998; 43: 280-4.
- 6- Lee SD, Cohen RD. Endoscopy of the small bowel in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002; 12: 485-93.
7. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003; 88: 995-1000.
8. Bagdi E, Diss TC, Munson P, Isaacson PG. Mucosal intra-epithelial lymphocytes in enteropathy-associated T-cell lymphoma, ulcerative jejunitis, and refractory celiac disease constitute a neoplastic population. *Blood* 1999; 94: 260-4.
9. Veeragandham RS, Lynch FP, Carty TG, Collins DL, Danker WM. Abdominal tuberculosis in children: review of 26 cases. *J Pediatr Surg.* 1996; 31:170-5; discussion 175-6.
10. Kim KM, Lee A, Choi KY, Lee KY, Kwak JJ. Intestinal tuberculosis: clinicopathologic analysis and diagnosis by endoscopic biopsy. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93: 606-9.
11. Artru P, Lavergne-Slove A, Joly F, Bitoun A, Rambaud JC, Bouhnik Y. Isolated jejunal tuberculosis mimicking Crohn disease. Diagnosis by push video-enteroscopy. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: 1086-9.
12. Mow WS, Lo SK, Targan SR, Dubinsky MC, Treyzon L, Abreu-Martin MT, et al. Initial experience with wireless capsule enteroscopy in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 31-40.
13. Anand BS, Schneider FE, El-Zaatari FA, Shawar RM, Clarridge JE, Graham DY. Diagnosis of intestinal tuberculosis by polymerase chain reaction on endoscopic biopsy specimens. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 2248-9.