

Manifestações sistémicas das doenças gastrointestinais

Systemic manifestations of gastrointestinal diseases

Ana Vieira*, Patrícia Monteiro*, Mário Parreira**

Resumo

Ocasionalmente, as doenças gastrointestinais podem apresentar-se com sintomatologia extra-intestinal, tornando o seu diagnóstico, por vezes, um desafio, complexo. Podem ser consequência da lesão directa gastrointestinal, como na anemia ou má absorção, da produção de mediadores imunológicos, como ocorre nas doenças auto-imunes, ou ainda de mediadores inflamatórios e hormonais como nas síndromes paraneoplásicas.

Por estes motivos e dada a ausência de sistematização deste assunto, os autores apresentam um artigo de revisão que pretende, de forma não exaustiva, apontar as principais manifestações sistémicas das doenças gastrointestinais.

Palavras chave: doenças gastrointestinais, manifestações extra-intestinais, doenças associadas.

Abstract

Gastrointestinal diseases sometimes present systemically and such manifestations can represent a complex diagnostic challenge. Systemic presentations can be a consequence of the direct gastrointestinal lesion, as in anaemia or malabsorption; due to the production of immunologic mediators, as happens in autoimmune diseases; or because of inflammatory mediators and hormones as occurs in paraneoplastic syndromes.

For these reasons, as well as an absence of systematisation of this subject, the authors present a review article that pretends, concisely, to outline the principal systemic manifestations of gastrointestinal diseases.

Key words: gastrointestinal diseases, extraintestinal manifestations, associated diseases.

Introdução

São inúmeras as doenças gastrointestinais que se manifestam com sinais e sintomas extra-intestinais, podendo alguns destes surgir antes (meses ou até anos) do quadro clínico directamente relacionado com a lesão de órgão ou constituírem marcadores específicos da entidade em causa. Por outro lado, ao longo do curso de algumas doenças, surgem manifestações de outras que lhe estão associadas, nomeadamente auto-imunes e que não deverão ser entendidas como entidades diferentes mas sim fazendo parte da mesma patologia.

Não é, por isso, infrequente que os doentes deste foro surjam a especialistas numa área diferente

da gastroenterologia e com manifestações de outros órgãos e/ou sistemas, sendo necessário um elevado grau de suspeição para o diagnóstico e tratamento atempados.

Manifestações sistémicas das doenças do tubo digestivo – aspectos gerais

As doenças gastrointestinais podem causar sinais e sintomas de praticamente todos os órgãos ou sistemas; contudo os hematológicos, dermatológicos e osteoarticulares, são os principais.

Na verdade, as alterações hematológicas são, mais frequentemente, a primeira manifestação de doenças sistémicas ou envolvendo um órgão ou tecido diferente da medula óssea.¹

O tubo digestivo é o local de entrada de nutrientes essenciais à hematopoiese e de substâncias que a suprimem.¹ O compromisso da integridade intestinal resulta na deficiente absorção de ferro, cobre e vitaminas (ácido fólico e vitamina B₁₂).¹ A hemorragia oculta com consequente deficiência de ferro é frequentemente o sinal mais precoce de neoplasia gastrointestinal, enquanto a macrocitose pode ser o primeiro sinal de deficiência de ácido

*Interna do Internato Complementar de Gastroenterologia do Centro Hospitalar de Setúbal (CHS)

*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna do CHS

**Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna do CHS

Serviço: Unidade Silva Duarte (Medicina Interna) do Centro Hospitalar de Setúbal

Recebido para publicação a 22.02.06

Aceite para publicação a 16.12.06

fólico ou vitamina B₁₂.¹ A deficiência de ferro por perdas é frequente na doença inflamatória do intestino (DII), que também pode causar anemia por deficiente absorção de vitamina B₁₂ ou por supressão da eritropoiese através da produção de citocinas inflamatórias¹. Nas situações de inflamação significativa também pode ocorrer trombocitose¹. As síndromas de mal-absorção podem manifestar-se com hemorragia por deficiência de vitamina K; as enteropatas perdedoras de proteínas causam linfopenia e as doenças do intestino, como a doença celíaca e a colite ulcerosa (CU), estimulam a produção de imuno-complexos e causam hipoesplenismo¹. A desnutrição pode causar anemia, leucopenia e, ocasionalmente, pancitopenia.¹ A privação proteica diminui a produção de eritropoietina e a depleção calórica associa-se a acantocitose eritrocitária.¹

Muitas perturbações do tracto alimentar têm manifestações dermatológicas. A verdadeira compreensão da relação dermatologia/gastroenterologia pode alertar o clínico para a doença oculta gastrointestinal.² As manifestações dermatológicas mais importantes estão resumidas no *Quadro I*.

A síndrome de Plummer-Vinson (Patterson-Brown-Kelly) encontrada predominantemente em indivíduos do sexo feminino (80-90%) e com idade superior a 30 anos, consiste na associação de uma membrana esofágica cervical, disfagia e anemia ferropénica que é causa de algumas manifestações dermatológicas, como a coiloníquia, a glossite e a estomatite angular.^{2,3} Esta entidade parece aumentar o risco de carcinoma da faringe e esôfago, e alguns estudos mostram associação à doença celíaca.³

A *acantosis nigricans*, caracterizada por placas lisas castanhas/pretas localizadas com maior frequência nas pregas (pescoço, axilas, regiões inguinais), pode ser uma manifestação dermatológica paraneoplásica, principalmente na presença de algumas características suspeitas, como sejam a ausência de factores predisponentes (obesidade, diabetes mellitus, traço familiar, outras doenças endócrinas, ou corticoterapia, terapêutica com estrogénios ou ácido nicotínico), a existência de numerosas placas, a concomitância com perda ponderal e localizações menos frequentes (lábios, mucosa oral, mãos e genitais). A *acantosis palmar* associa-se a neoplasia em 94% dos casos.^{2,4} O adenocarcinoma é o tipo histológico mais frequentemente encontrado nas situações de *acantosis*

QUADRO I

Manifestações dermatológicas das doenças gastrointestinais

Manifestações dermatológicas	Doenças gastrointestinais
EN, PG, PTV, PDV	DII
Úlceras aftosas, glossite, estomatite angular, coiloníquia	DII, doenças indutoras de anemia ferropénica ou megaloblástica
Dermatite (pelagra)	Tumores carcinóides
Dermatite herpetiforme	Doença celíaca
Eritema nodoso (EN), Pioderma gangrenoso (PG), Pioestomatite vegetante (PTV), Pioderma vegetante (PDV), Doença inflamatória do intestino (DII)	

nigricans (85%); dentro destes, o carcinoma gástrico está presente em 60% dos casos.^{2,4} A presença desta manifestação acarreta um mau prognóstico, registando-se uma mortalidade superior a 50% num ano.^{2,4}

As síndromas de má absorção podem acompanhar-se de inúmeras manifestações dermatológicas. A estomatite angular e a glossite caracterizam a má absorção de ferro, vitamina B₁₂, folato, vitaminas A, C, D e má nutrição proteica;^{4,5,6} a dermatite sugere défice de vitamina A, ácidos gordos ou niacina;^{4,5} as equimoses resultam da deficiência de vitaminas K e C;^{4,5,7} a acrodermatite associa-se a deficiente absorção de zinco;⁸ a hiperqueratose folicular surge quando há défice de vitamina A (doença celíaca) e vitamina C, que também se manifesta com hemorragia perifolicular e gengivite.⁴

Dentro das manifestações osteoarticulares destacam-se as artralguas, a artrite periférica, artropatia axial e sacroileíte frequentemente encontradas na DII^{9,10} e na doença de Whipple.^{11,12} A osteopenia e, osteoporose, responsáveis por importante morbidade podem complicar a DII¹³ e a doença celíaca.¹⁴

As manifestações neurológicas acompanham a doença celíaca¹⁴ e a doença de Whipple.¹¹ Estão descritos casos raros e esporádicos de manifestações neurológicas na CU¹⁵ e na doença de Crohn (DC).¹⁶ A neuropatia pode ocorrer nas doenças que se acompanham de má-absorção de vitamina B₁₂ e de vitamina B₁, as parestesias, quando há défice de vitamina D, Ca e Mg, e a demência, nas situações de deficiência de niacina, como é o caso dos tumores carcinóides.^{4,5}

A tosse, asma, pneumonia de aspiração e dispneia são manifestações respiratórias possíveis da doença de refluxo gastro-esofágico,¹⁷ dos tumores esofágicos¹⁸ e

do divertículo de Zenker.¹⁹

A doença pulmonar intersticial pode ser encontrada nos doentes com DII²⁰ e na doença celíaca.¹⁴

A pleurite e a doença pulmonar granulomatosa são manifestações possíveis da doença de Whipple.¹²

Finalmente, as principais manifestações endocrinológicas são a diabetes mellitus a tiroidite e o hipotireoidismo descritos na doença celíaca.¹⁴

De seguida, apresentamos as principais doenças intestinais com manifestações extra-intestinais (MEI). Faremos uma revisão das MEI de cada doença e desenvolveremos a sua etiopatogénese e os seus aspectos clínicos.

Doença Inflamatória do Intestino

Mais de metade de todos os doentes com DC e CU apresentam MEI²¹. Estas, por vezes, determinam pior qualidade de vida do que as manifestações relacionadas com o intestino e podem, também, contribuir para a mortalidade destes doentes.^{21,22} As MEI devem ser distintas das doenças secundárias ou das complicações da DII, uma vez que requerem tratamento diferente e específico.²¹ Algumas manifestações, como a colangite esclerosante primária, a artrite ou a inflamação granulomatosa da pele, pulmão, ou fígado, são muito mais difíceis de tratar adequadamente do que as complicações da doença intestinal, nomeadamente a deficiência de vitaminas ou a osteoporose.²¹

As MEI podem ser diagnosticadas antes, concomitantemente ou após o diagnóstico de DII²³. Algumas das manifestações têm uma actividade paralela à doença do intestino, mas outras têm um curso independente da evolução da doença intestinal.^{9,24} A sua patogénese é multifactorial.⁹ Recentemente, foram descobertas populações de linfócitos de memória de vida longa, que surgem como consequência da inflamação do intestino e que expressam receptores que direccionam a sua migração, não só para o intestino mas também para locais extra-intestinais.^{23,24} A hipótese da existência de circulação entero-hepática de linfócitos também poderá contribuir para a patogénese das manifestações hepáticas.²⁴ Por outro lado, a própria mucosa do intestino afectado pode promover resposta imunológica ao processo inflamatório em locais extra-intestinais.²³ A importância dos mecanismos auto-ímmunes é apoiada pela detecção de epitopes únicos e partilhados pelo cólon, olho, articulação e epitélio biliar,²³ bem como pela alta prevalência de auto-anticorpos na presença de MEI, como o caso do

pANCA na colangite esclerosante primária⁹. Estudos familiares e com genes candidatos do sistema HLA, apoiam o papel dos factores genéticos.^{9,25} Lakatos *et al*, num estudo populacional, mostraram que as manifestações oculares e articulares foram quatro vezes mais frequentes em doentes com CU familiar.⁹ Este mesmo estudo, também encontrou maior percentagem de MEI múltiplas nos doentes com DC. As associações mais frequentes foram as oftalmológicas, cutâneas e articulares (artrite tipo 1).⁹ Em Portugal, encontrou-se uma associação positiva significativa da artrite com as manifestações dermatológicas, oculares e orais. Também se identificou risco aumentado para o desenvolvimento de mais manifestações, nos doentes que já apresentam uma MEI.²⁶ Outros estudos, têm demonstrado alta concordância na ocorrência de MEI em parentes afectados pela DII.²⁷ Os factores ambientais também parecem poder influenciar o tipo e gravidade das MEI.^{28,29}

As principais MEI associadas à DII incluem as doenças dermatológicas, oftalmológicas, musculoesqueléticas e hepato-biliares, embora virtualmente qualquer sistema possa estar envolvido.^{22,23} A prevalência das MEI parece ser maior nas mulheres e na DC.⁹ Os doentes com CU mais extensa têm maior tendência a MEI.⁹ Algumas manifestações têm preferência pelo tipo de DII, pela sua localização e pelo sexo. Por exemplo, a colangite esclerosante primária é mais frequente nos homens com CU, a artropatia periférica na doença do cólon e a colelitíase na doença do intestino delgado.^{9,30,31} As MEI associadas à CU, nomeadamente as complicações tromboembólicas, o eritema nodoso e as artralguas das pequenas e grandes articulações, podem, na sua maioria, beneficiar com a proctocolectomia.³² Nos fumadores com CU foram encontradas mais complicações de espondilartropatia e dermatológicas, bem como em doentes apendicetomizados, constituindo por isso factores prognósticos potenciadores para as MEI nos doentes com CU.³³

A artrite é a MEI mais frequente da DII, com vários estudos apontando para prevalências entre 10 e 35%.^{9,34} As artropatias classificam-se em axiais ou periféricas. Orchard *et al* subdividiram a doença periférica em tipo 1 (grandes articulações, pauciartricular e com evolução paralela à doença intestinal) e tipo 2 (pequenas articulações, poliarticular e independente da DII).^{9,34} Lakatos *et al* verificaram que as manifestações articulares foram mais frequentes nos doentes com DC, com alta prevalência de artrite

axial e tipo 1.⁹ A artrite tipo 1 foi mais frequente nos doentes com doença penetrante e estenosante, facto possivelmente explicado por mecanismos bacterianos e/ou genéticos.⁹ A doença axial geralmente precede o diagnóstico da DII.¹⁰

A osteoporose e a osteopénia podem afectar até 42% dos doentes, com consequente importante morbidade.¹³ A própria doença, a corticoterapia prolongada, a deficiência de nutrientes e a inactividade contribuem para o desenvolvimento desta complicação.¹³ A necrose avascular é uma complicação óssea muito rara, que pode ocorrer na DC, independentemente da existência de factores de risco, como a corticoterapia ou alimentação parentérica com lípidos emulsionantes.³⁵

A incidência das manifestações cutâneas é bastante variável, estimando-se 15 a 20% na DC e 10% na CU, com uma incidência média, à data do diagnóstico, de 10%.^{36,37} Num estudo português, cerca de 20% dos doentes com CU apresentaram lesões cutâneas e mucosas.³⁸

As lesões cutâneas podem ser específicas, secundárias a doença cutânea granulomatosa, intimamente relacionadas com a doença intestinal, evidenciando as mesmas características histológicas.^{36,37} Deste tipo de lesões fazem parte as fissuras perianais, as úlceras peristomais e perianais, as fistulas, as lesões granulomatosas orais e a DC metastática.^{36,37} Estas lesões, habitualmente, respondem ao tratamento da doença intestinal.³⁷ O eritema nodoso e o pioderma gangrenoso são as lesões reactivas mais comuns,³⁷ relacionando-se com períodos de maior actividade da doença intestinal.^{39,40} Surgem mais frequentemente nas pernas.³⁹ A mama e o ânus são exemplos de localizações raras.³⁹ O eritema nodoso ocorre mais frequentemente na DC, no sexo feminino, em doentes com envolvimento do cólon e das articulações.^{37,39,40} O pioderma gangrenoso pode ocorrer numa fase subclínica da doença intestinal,⁴ tem um tempo de remissão mais longo do que o eritema nodoso³⁹ e pode não responder ao tratamento da DII⁴¹. As manifestações cutâneas podem ser devidas a má-absorção, como a acrodermatite enteropática (deficiência do zinco) ou aos fármacos.^{36,37} A pioestomatite vegetante e o pioderma vegetante, marcadores específicos da DII, podendo surgir meses a anos antes dos sintomas intestinais, caracterizam-se por pústulas, erosões e vegetações nas mucosas e pele.⁴ Finalmente, são manifestações mais raras a vasculite leucocitoclástica,

a poliarterite nodosa, a psoríase e as dermatoses; a síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica), o acne fulminante e a epidermólise bolhosa adquirida, têm uma ligação à DII questionável.^{36,37} A síndrome de Sweet tem predilecção pelo sexo feminino, doença do cólon e doentes com outras MEI. As lesões habitualmente relacionam-se com a actividade da doença, mas também, podem preceder os sintomas intestinais ou suceder a proctocolectomia.⁴²

A anemia ferropénica é a manifestação hematológica mais frequente, apresentando evolução paralela à doença intestinal.⁹ A anemia crónica, que acompanha as situações inflamatórias e tumorais, surge nos casos graves, refractários e resolve-se lentamente após a remissão.⁹ A anemia hemolítica auto-imune é uma complicação rara da DII com colite extensa.⁹ O risco aumentado de linfoma nos doentes com DII, especialmente imunossuprimidos, continua a ser controverso.⁹ O diagnóstico de púrpura trombocitopénica imune deve ser considerada em todos os doentes com trombocitopenia, especialmente com inflamação significativa e extensa do cólon, e a colectomia poderá ser a resolução dos casos de púrpura trombocitopénica imune resistente.^{9,43} A hipercoagulabilidade parece estar envolvida na patogénese da DII, aumentando o risco tromboembólico.⁹

As manifestações oftalmológicas são raras, ocorrendo em menos de 10% dos casos de DII, mas podem estar associadas a morbidade significativa, incluindo a amaurose.⁴⁴ As queixas são frequentemente inespecíficas e pouco valorizadas pelo próprio doente, o que justifica a importância duma avaliação oftalmológica periódica destes doentes.⁴⁴ A iridociclite, uveíte e irite fazem parte do amplo espectro de manifestações e que podem preceder o diagnóstico da DC ou da CU.^{30,31,44}

Das manifestações renais e genito-urinárias, os cálculos, a obstrução ureteral e as fistulas são as mais frequentes.⁴⁵ A nefrolitíase (cálculos de oxalato de cálcio) ocorre em 10 a 20% dos casos de DC após cirurgia⁴⁵. A destruição tubular renal pode ser observada na DII e parece constituir uma manifestação extra-intestinal da doença, e não um efeito tóxico da terapêutica anti-inflamatória (ácido 5-aminossalicílico ou sulfassalazina).⁴⁶

A doença pulmonar, na forma de bronquiectasias, bronquiolite e doença intersticial, nomeadamente granulomatosa, pode surgir na CU e, menos frequentemente, na DC.⁴⁷ Para o diagnóstico das manifestações

pulmonares é necessário um alto grau de suspeição, já que estas podem surgir vários anos após o diagnóstico de DII; a telerradiografia do tórax e os testes fisiológicos podem ser normais e os doentes podem ser assintomáticos, mesmo com alterações da função pulmonar.⁴⁷

A pericardite e a miocardite são MEI raras, mas potencialmente graves.⁴⁸

A colangite esclerosante primária é a doença hepatobiliar de relevância clínica mais frequente (2,5 a 7,5%).⁴⁹ A sua etiopatogénese ainda não está esclarecida.⁴⁹ A colectomia na CU não altera a história natural da colangite esclerosante primária. Estes doentes apresentam alta incidência de colangiocarcinoma (10 a 15%), para além do risco acrescido de cancro do cólon, tornando-se necessária vigilância apertada.⁴⁹ A pericolangite, a colelitíase (habitualmente associada a disfunção do intestino delgado³¹) e a hepatite crónica são manifestações menos frequentes.⁴⁹

Os doentes com DII têm também risco aumentado de desenvolvimento de pancreatite aguda e crónica com insuficiência pancreática.⁵⁰

Doença celíaca

A doença celíaca pode mimetizar várias entidades clínicas comuns.⁵¹ Cerca de 60% dos casos de doença celíaca apresentam-se com MEI.⁵² Os sinais e sintomas extra-intestinais podem ser as únicas manifestações da doença celíaca.⁵³ As MEI mais frequentes são a anemia, a osteopenia, ou as perturbações neurológicas.⁵⁴ A diabetes e o hipotireoidismo são doenças frequentemente associadas.⁵⁴ A anemia ferropénica pode ser a única manifestação da doença celíaca.⁵³ A estomatite aftosa recorrente pode ser a forma de apresentação da doença celíaca.¹⁴ Menos frequentemente, pode haver deficiência combinada de ferro e ácido fólico por enteropatia proximal do intestino delgado e, muito raramente, quando a doença se estende ao íleon deficiência de vitamina B₁₂.¹⁴ Nos doentes idosos, com doença celíaca não tratada, é frequente o aparecimento de hipoesplenismo (corpos de Howell-Jolly e trombocitose).¹⁴

A diminuição de absorção de Cálcio e de vitamina D podem conduzir às manifestações ósseas, osteoporoze e osteopenia.¹⁴

A doença celíaca deve ser excluída no diagnóstico diferencial de alterações neurológicas (ataxia, epilepsia e demência) de causa desconhecida.⁵⁵ As alterações neurológicas podem ser consequência de

défices nutricionais específicos e do envolvimento sistémico associado à doença celíaca.⁵⁵ A ataxia cerebelosa, a demência e as mioclonias fazem parte das manifestações do sistema nervoso central⁵⁵. A poli-miosite, a dermatomiosite e a miosite são exemplos de manifestações neuromusculares⁵⁵. A resposta humoral e mediada por células parece ser importante na patogénese da ataxia do glúten, que habitualmente se apresenta lentamente progressiva.⁵⁵ A associação das calcificações cerebrais, a doença celíaca e a epilepsia foram descritas por vários autores.⁵⁵ Os mecanismos desta associação permanecem desconhecidos, contudo têm sido propostas várias hipóteses, que vão desde a acumulação de radicais livres por stress oxidativo até à deposição de toxinas.⁵⁵ Também têm sido descritos, distúrbios cognitivos e psiquiátricos, cuja fisiopatologia ainda não está determinada mas poderá depender duma eventual transglutaminase tecidual específica.⁵⁵ As manifestações neurológicas poderão ser os primeiros sintomas da doença e não responderem, ou inclusivamente progredirem com a restrição dietética.⁵⁵

A dermatite herpetiforme surge em cerca de 25% dos doentes com doença celíaca.⁵⁶ Todos os doentes com dermatite herpetiforme têm, pelo menos, algum grau de inflamação ou lesão da mucosa, consistente com doença celíaca.⁵⁶ A dermatite herpetiforme caracteriza-se por lesões papulo-vesiculares urticariformes muito pruriginosas, localizadas simetricamente nas superfícies extensoras das extremidades e nos ombros, joelhos, crânio, cotovelos, tronco e pescoço.^{2,14} O diagnóstico requer a demonstração, por imunofluorescência, de depósitos granulares ou mosqueados de imunoglobulina (Ig) A numa área da pele não afectada.^{2,14,51} A sua patogénese permanece desconhecida, mas coloca-se a hipótese de que os anticorpos sejam formados ao nível da mucosa intestinal do delgado, como resultado da estimulação pelo glúten, e posteriormente transportados para a junção dermo-epidérmica, através da circulação, produzindo estas lesões características.⁵¹

O atraso de crescimento, a infertilidade e os abortos repetidos podem ser manifestações da doença celíaca nas crianças e nos adultos jovens.^{14,57}

A doença celíaca parece predispor a outras doenças auto-imunes, como o caso da diabetes tipo 1 e a tiroidite auto-imune.⁵⁸ A prevalência de doença celíaca em doentes com diabetes tipo 1 é de aproximadamente 3 a 8%.¹⁴ Episódios inesperados de hipoglicemia ou

diarreia devem alertar para a possibilidade de doença celíaca.¹⁴ A duração da exposição ao glúten está associada à prevalência das doenças auto-imunes.¹⁴ Outras doenças associadas são a doença de Addison, a síndrome de Down, a deficiência de Ig A, a nefropatia Ig A e as doenças reumatológicas.^{14,51}

São possíveis associações a doença cardíaca congénita, a pericardite recorrente, a sarcoidose, a fibrose quística, a alveolite fibrosante, a hemossiderose pulmonar idiopática, a DII, a hepatite auto-imune e a CBP.¹⁴

Estudos retrospectivos têm mostrado, em doentes com doença celíaca não tratada, envolvimento hepático, com hipertransaminasemia e histologia consistente com hepatite reactiva inespecífica, que desaparece após alguns meses de dieta sem glúten.⁵⁹ Alguns estudos apontam para que cerca de 9% dos doentes com elevação das transaminases de origem desconhecida⁵⁹ sejam afectados pela doença celíaca, pelo que esta entidade deve ser considerada em doentes com hipertransaminasemia persistente.^{14,59}

Os doentes celíacos podem ter uma mortalidade aumentada, particularmente pelo maior risco de linfomas intestinais e outras neoplasias.⁶⁰

Doença de Whipple

A doença de Whipple é uma doença sistémica rara, de etiologia infecciosa, que envolve o intestino delgado e, virtualmente, qualquer outro órgão.¹¹

As principais MEI da doença Whipple são as artralgias, a anemia e a febre.¹¹ Mais de 60% dos doentes apresentam febre baixa intermitente, suores nocturnos e linfadenopatia.¹² A hiperpigmentação cutânea, em áreas expostas ao sol, ocorre em 40-60% dos casos e é, com frequência, incorrectamente interpretada como doença de Addison.¹² Menos frequentes são as manifestações pulmonares (35-65%), cardíacas (35-60%), neurológicas (20-30%), oculares, renais ou hormonais.¹² Os granulomas podem surgir em 9% dos doentes, localizando-se preferencialmente nos gânglios e no fígado, embora possam envolver outros tecidos.¹²

A anemia está presente em 90% dos doentes com doença de Whipple, e depende da má-absorção de vitamina B₁₂, da perda de sangue intestinal, da deficiência de ferro¹² e do processo de doença crónica.¹¹

Os sintomas articulares são habituais nestes doentes, ocorrendo em mais de 90% dos casos.¹² Num terço dos doentes afectados, os sintomas articulares podem surgir vários anos antes dos sintomas gastrointesti-

nais.¹² A poliartrite é geralmente aguda e recorrente, simétrica, migratória e não deformante, envolvendo as articulações periféricas (joelhos, punhos, tornozelos, dedos, cotovelos e ombros) .^{11,12} A artrite axial com envolvimento das sacroilíacas e das vértebras é pouco frequente.¹¹ Por razões desconhecidas, habitualmente, com o aparecimento dos sintomas intestinais, as artralgias diminuem.¹²

Os sintomas neurológicos podem preceder ou acompanhar outras manifestações, podem ser as únicas manifestações ou os primeiros sintomas de recorrência da doença, após tratamento aparentemente adequado.¹¹ O compromisso neurológico é muito mais frequente do que aquele que é efectivamente detectado, já que mais de 90% dos cérebros examinados após a morte apresentam lesões.¹² O envolvimento hemisférico pode ser responsável por demência, alterações da personalidade, hemiparesia ou convulsões.¹² Também foram descritas, nestes doentes, ataxia cerebral, oftalmoplegia ou nistagmo consequentes a lesões mesencefálicas, e a encefalopatia de Wernicke.¹² O compromisso hipotalâmico causando insónia, hipersónia, poliúria e polidipsia é menos frequente.¹² O hipogonadismo e a produção deficiente de hormonas sexuais podem estar presentes nas situações de atingimento do eixo hipotálamo-hipofisário.¹² Finalmente, as miórritmias oculomastigatória e oculofacial-esquelética, embora raras, são patognomónicas da doença de Whipple.¹²

O sistema cardiovascular pode apresentar alterações, com envolvimento do endocárdio, miocárdio, pericárdio e das artérias coronárias.¹¹ A endocardite infecciosa é a manifestação mais comum, com hemoculturas negativas, espessamento e deformação das válvulas mitral e aórtica.¹² Estão descritos alguns casos de endocardite em doentes sem manifestações ou alterações histológicas gastrointestinais, em que os sintomas predominantes extra-cardíacos e reveladores de doença inflamatória imunológica foram as artralgias e as artrites.⁶¹

As principais manifestações pulmonares são a tosse crónica não produtiva, a dor torácica pleurítica e a dispneia. Radiologicamente, encontra-se derrame pleural e infiltrados pulmonares, por vezes difíceis de distinguir da sarcoidose.¹²

As manifestações oftalmológicas são raras (5%), surgindo habitualmente em doentes com envolvimento neurológico ou intestinal, e incluem a uveíte, a vitrite, a retinite, a neurite retrobulbar e o papiledema.^{12,62}

Síndrome de Gardner

A síndrome de Gardner, ou polipose adenomatosa familiar, uma doença autossômica dominante,⁴ acompanha-se em 75% dos casos de osteomas da mandíbula, crânio ou ossos longos.² Os quistos epidermóides surgem em 50%, acometendo habitualmente as extremidades inferiores, a face, o crânio e as extremidades superiores.^{2,4} Também podem ser encontrados lipomas, tumores desmóides, anomalias dentárias e lesões pigmentadas no fundo ocular.²

Síndrome de Peutz-Jeghers

A síndrome de Peutz-Jeghers, doença autossômica dominante, manifesta-se por hiperpigmentação mucocutânea e pólipos gastrointestinais hamartomatosos.^{2,63} As alterações cutâneas atingem em 95% os lábios, em 83% a mucosa oral e em menor percentagem a região palmar, dedos, nariz, gengiva, pálpebras e palato duro.² A evolução da doença cursa com melhoria das lesões cutâneas e persistência das lesões mucosas.² Raramente, podem ser encontrados pólipos extra-intestinais, sendo o aparelho respiratório, urogenital e a vesícula biliar, locais possíveis.⁶⁴ Estes doentes têm 2 a 3% de risco de desenvolvimento de carcinoma gastrointestinal e risco aumentado para neoplasia da mama, ovário, colo do útero, tireóide e pâncreas.^{2,63}

Conclusão

Em conclusão, é fácil perceber o número considerável de manifestações sistêmicas de algumas doenças gastrointestinais, confirmando a relação complexa existente entre todos os sistemas do organismo, comandado, essencialmente, pelo nosso sistema imunológico. É fundamental o conhecimento destas manifestações, uma vez que, frequentemente, são formas de apresentação de determinada doença, conduzindo à sua investigação e diagnóstico precoce, e, para além, disso ajudam a conhecer os mecanismos fisiopatológicos das doenças e a compreender a sua natureza sistêmica. As manifestações dermatológicas parecem ser das mais comuns, juntamente com as hematológicas e osteoarticulares, mas, contrariamente a estas, são mais específicas e, em alguns casos, mesmo patognomónicas. ■

Bibliografia

1. Jerry LS. The Blood in systemic disorders. *The Lancet* 2000; 355:1707-1712.
2. Mark AM, Gregory JR. Dermatologic Manifestations of Gastrointestinal Disease. *Emedicine*, Janeiro 2004;1-10.

3. John DL. and Roy CO. Anatomy, histology, embryology, and developmental anomalies of the esophagus. In: Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Marvin H. Sleisenger, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease pathophysiology / Diagnosis / Management*, 7th edition. Philadelphia: Saunders 2002:559.
4. Ginat WM, Tsu-Yi C. Oral Disease and Oral-Cutaneous Manifestations of Gastrointestinal and Liver Diseases. In: Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Marvin H. Sleisenger, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease pathophysiology / Diagnosis / Management*, 7th edition. Philadelphia: Saunders 2002:339-358.
5. Henry JB. Disorders of absorption. In: Eugene Braunwald, MD, Anthony S. Fauci, MD, Dennis L. Kasper, MD, et al eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th edition. New York: Mc Graw Hill 2001:1665-1679.
6. Thomas B, Morten M. The association between atrophic glossitis and protein-calorie malnutrition in old age. *Age and Ageing* 2000; 29:47-50.
7. Lawrence RS. Malabsorption disorders. In: Scott L. Friedman, Kenneth R. McQuaid, James H. Grendell, eds. *Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology*, 2th edition. New York: Lange Medical Books/Mc Graw Hill 2003:368-388.
8. SB. Tucker, AL. Schroeter, PW. Brown, JT. McCall: Acquired zinc deficiency. Cutaneous manifestations typical of acrodermatitis enteropathica. *JAMA* 1976; 235: 2399-2402.
9. Laszlo Lakatos et al. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in province of Western Hungary with disease phenotype: Results of 25-year follow-up study. *World J Gastroenterology* 2003; 9(10): 2300-2307.
10. Fornaciari G et al. Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 2001; 15(6): 399-403.
11. Ferrari et al. Whipple's disease. Report of five cases with different clinical features. *Rev Inst Med* 2001; 43(1): 45-50.
12. Dutly, Altwegg: Whipple's disease and "Tropheryma Whippelii". *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 561-583.
13. Menchen L et al. Osteoporosis and inflammatory bowel disease. *Nutr Hosp* 2005; 20(1): 26-37.
14. Richard JF and Ciarán PK. Celiac Sprue. *N Engl J Med* 2002; 346:180-188.
15. Kraus JA, Nahser HC, Berlit P. Lymphocytic encephalomyeloneuritis as neurologic complication of ulcerative colitis. *J Neurol Sci* 1996; 141(1-2):117-119.
16. Humbert P, Monnier G, Billerey C, Birgen C, Dupond JL. Polyneuropathy: an unusual extraintestinal manifestation of Crohn's disease. *Acta Neurol Scand* 1989; 80:301-306.
17. PJ. Kahrilas. Gastroesophageal reflux disease. *JAMA* 1996; 276: 983-988.
18. James CC, and Frank GG. Esophageal Tumors. In: Scott L. Friedman, Kenneth R. McQuaid, James H. Grendell, eds. *Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology*, 2th edition. New York: Lange Medical Books/Mc Graw Hill 2003:299-313.
19. Richard SB, and Wallace CW. Miscellaneous disorders of the esophagus. In: Scott L. Friedman, Kenneth R. McQuaid, James H. Grendell, eds. *Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology*, 2th edition. New York: Lange Medical Books/Mc Graw Hill 2003:314-322.
20. Sethy PK et al. Pulmonary and haematological alterations in idiopathic ulcerative colitis. *Indian J Gastroenterol* 2003; 22(5): 176-179.
21. Rogler G, Scholmerich J. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Med Klin* 2004;99 (3): 123-130.
22. Oshitani N, Watanabe K, Nakamura S, Higuchi K, Arakawa T. Extraintestinal complications in patients with ulcerative colitis. *Nippon Rinsho* 2005; 63 (5): 874-878.
23. Urlep D, Mamula P, Baldassano R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005 ; 51(2):147-163.
24. Muzes G. Possible role of mucosal lymphocyte homing in pathogenesis of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases. *Orv Hetil* 2003; 144(29): 1441-1446.
25. Ricart E et al. Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first-degree familial and sporadic inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10(3): 207-214.

26. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23(1): 29-34.
27. Satsangi J, Grootcholten C, Holt H, Jewell DP. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 38: 738-741.
28. Cao Qian, Si Jian-Min, Gao Min, Zhou Gang, Hu Wei-Ling and Li Jin-Hong: Clinical presentation of inflammatory bowel disease: a hospital based retrospective study of 379 patients in eastern China. *Chin Med J* 2005; 118(9): 747-752.
29. Pokharna RK, Kabra PK, Scharma R, Kochar DK. Extra intestinal of idiopathic ulcerative colitis in northwest India. *Indian J Gastroenterol* 2004; 23: 89-90.
30. Christodoulou DK et al. Frequency of extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease in Northwest Greece and review of the literature. *Dig Liver Dis* 2002 ; 34(11): 781-786.
31. Danzi JT. Extraintestinal manifestations of idiopathic inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med* 1988; 148(2): 297-302.
32. Goudet P, Dozois RR, Kelly KA, Ilstrup DM, Phillips SF. Characteristics and evolution of extraintestinal manifestations associated with ulcerative colitis after proctocolectomy. *Dig Surg* 2001; 18(1): 51-55.
33. Manguso F et al. Cigarette smoking and appendectomy are risk factors for extraintestinal manifestations in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(2): 327-334.
34. Brynskov J, Binder V. Arthritis and the gut. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(9): 997-999.
35. Freeman HJ, Freeman KJ. Prevalence rates and an evaluation of reported risk factors for osteonecrosis (avascular necrosis) in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2000; 14(2): 138-143.
36. Karolyi Z, Eros N, Ujszaszy L, Nagy G. Cutaneous and manifestations of inflammatory bowel diseases. *Orv Hetil* 2000 ; 141(25): 1391-1395.
37. Tavela VF. Review article: skin complications associated with inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 4: 50-54.
38. Areias E, Garcia e Silva L. Cutaneous manifestations of ulcerative colitis. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1987; 15(3): 185-197.
39. Tromm A et al. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Z Gastroenterol* 2001; 39(2): 137-144.
40. Areias E, Garcia e Silva L. Erythema nodosum and Crohn's disease. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1984; 12(6): 489-495.
41. Menachem Y, Gotsman I. Clinical manifestations of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Isr Med Assoc J* 2004; 6(2): 88-90.
42. Travis S, Innes N, Davies MG, Daneshmend T, Hughes S. Sweet's syndrome: an unusual cutaneous feature of Crohn's disease or ulcerative colitis. *The South West Gastroenterology Group* 1997; 9(7): 715-720.
43. Mizuta Y et al. Immune thrombocytopenic purpura in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2003; 38(9): 884-890.
44. Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10(2): 135-139.
45. Derek PJ. Ulcerative colitis. In: Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Marvin H. Sleisenger, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease pathophysiology / Diagnosis / Management*, 7th edition. Philadelphia: Saunders 2002:2052-2056.
46. Kreisel W, Wolf LM, Grotz W, Grieshaber M. Renal tubular damage: an extraintestinal manifestations of chronic inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:461-468.
47. R. Mahadeva, G. Walsh, CDR. Flower, JM. Shneerson: Clinical and radiological characteristics of lung disease in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 2000 ; 15 : 41-48.
48. Hein L, Petersen CC, Rolighed Larsen JK, Keld DB, Nielsen MB. Pericarditis and inflammatory bowel disease. *Ugeskr Laeger* 1998; 160(32): 4651-4652.
49. Raj V, Lichenstein DR. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28(2):491-513.
50. Huang C, Lichenstein DR. Pancreatic and biliary tract disorders in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002; 12(3): 535-559.
51. JA MURRAY. The widening spectrum of celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 354-365.
52. Lepers S, Couignoux S, Colobel JF, Dubucquoi S. Celiac disease in adults : new aspects. *Rev Med Interne* 2004; 25(1): 1-2.
53. Solana-de Lope, Diaz-Reyna A, Perez-Manauta J. Hypochromic microcytic anemia as the only manifestation of celiac disease. *Rev Gastroenterol Mex* 2000 ; 65(2) : 85-88.
54. Cardenas A, Kelly CP. Celiac sprue. *Semin Gastrointest Dis* 2002 ; 13(4) : 232-244.
55. Siqueira Neto JI, Costa AC, Magalhães FG, Silva GS. Neurological manifestations of celiac disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62(4): 969-972.
56. Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for dermatologists. *Am J Dermatol* 2003; 4(1): 13-20.
57. Vogelsang H et al. Diagnosis and therapy of celiac disease in adolescence and adulthood. *Z Gastroenterol* 2002; 40(7): 1-7.
58. Kumar V, Rajadhyaksha M, Wortsman J. Celiac disease-associated autoimmune endocrinopathies. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8(4): 678-685.
59. Umberto V, Lucia F, Federico L, Nicolino M, Marco Z, Francesco BB. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *The Lancet* 1998; 352:26-29.
60. Farrell RJ, Kelly CP. Diagnosis of celiac sprue. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(12): 3237-3246.
61. Jaques GHG et al. Whipple Endocarditis without overt gastrointestinal disease : report of four cases. *Ann Intern Med* 1999; 131: 112-116.
62. Leland SR et al. Brief report: Uveitis caused by *Tropheryma Whippelli* (whipple's bacillus). *N Engl J Med* 1995; 332: 363-366.
63. Giardiello FM et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316:1511-1514.
64. Vogel T, Schumacher V, Saleh A, Trojan J, Moslein G. Extraintestinal polyps in Peutz-Jeghers syndrome: presentation of four cases and review of the literature. *Deutsche Peutz-Jeghers-studiengruppe. Int J Colorectal Dis* 2000; 15:118-123.