

DOENÇAS INFLAMATÓRIAS DO CÓLON

Ashley Price

Conferência apresentada no 33º Congresso Brasileiro de Colo-Proctologia em Campinas, SP, em 1983.

Nesta sessão, vou falar sobre a diagnose patológica da doença inflamatória intestinal. Na Inglaterra isto quer dizer: fazer a distinção entre a colite ulcerativa e a doença de Crohn e as demais causas de inflamação. Então, eu acredito que o problema nos Estados Unidos e na Grã-Bretanha é fazer a distinção entre a doença de Crohn e a colite ulcerativa e as demais doenças neoplásicas do intestino, além de fazer a distinção entre a doença de Crohn e a colite ulcerativa. Denominamos esse grupo de doenças inflamatórias intestinais específicas porque geralmente se encontra uma causa enquanto que a doença de Crohn e a colite ulcerativa são grupadas como doenças inflamatórias intestinais não-específicas.

Obviamente você pode fazer o diagnóstico ou é solicitado, como patologista, a fazer o diagnóstico com base em material de biópsia ou de uma ressecção cirúrgica. Pretendo mostrar os princípios de como um patologista faz o diagnóstico de uma colite ulcerativa e a doença de Crohn e, ao final, dizer algumas palavras sobre a disenteria bacilar na Inglaterra e, também, alguma coisa sobre a enterocolite pseudomembranosa, que é um assunto que me interessa particularmente.

Em certa época um anúncio em um jornal de medicina inglês, solicitava um patologista com uma só mão. Um candidato interessado no emprego telefonou para o hospital e perguntou ao chefe porque que-

riam um patologista que só tivesse uma mão e o chefe respondeu: "Bem, é que os cirurgiões estão muito aborrecidos com o nosso atual patologista porque sempre que recebe uma peça de doença inflamatória intestinal, ele termina o relatório patológico da seguinte maneira: "por um lado, isto poderia ser colite ulcerativa, e por outro lado poderia ser doença de Crohn. Por isso querem um patologista que só tenha uma mão¹:"

Conforme o Dr. Goligher lhes disse ontem, ele gosta de um patologista que seja preto e branco, que chama a doença de Crohn por esse nome e a colite ulcerativa também de colite ulcerativa, e espera que o seu patologista se decida. Bem, uma das razões por que os patologistas geralmente são incapazes de chegar a uma conclusão é que não existe nenhuma característica dessas duas doenças que esteja sempre presente em uma delas e sempre ausente na outra.

Então, vejamos o granuloma e digamos que o granuloma excluiu o diagnóstico da colite ulcerativa, mas está somente presente em 60% das ressecções cirúrgicas na doença de Crohn e ainda menos quando se manda o material para biópsia, especialmente em biópsia colônica, que é muito pequena. Então, existe pelo menos 40%, se você estiver lidando com excisões cirúrgicas de casos de doença de Crohn, onde você não disporá de granuloma para ajudá-lo. Então, você tem que ser capaz de chegar a uma decisão baseada em outros critérios.

¹ Em inglês: "by one hand" (lado, mão) (N. do. T.).

Bem, existem cerca de 90 critérios que já foram listados por diversas pessoas em uma tentativa de distinguir, de forma patológica, entre a doença de Crohn e a colite ulcerativa, e seria ridículo discriminarmos esses 90 atributos, pois alguns são de grande utilidade mas outros são absolutamente inúteis.

A melhor maneira que eu conheço de descrever como um patologista pode diagnosticar e decidir se está vendo um caso de doença de Crohn ou uma colite ulcerativa é comparando a diagnose com as eleições norte-americanas. Pelo que compreendo, na eleição para presidente, nos Estados Unidos, cada estado tem um determinado número de votos. Alguns estados, como Nova York e a Califórnia têm direito a um número muito elevado de votos. Então, se você quer ser presidente dos Estados Unidos tem que vencer na Califórnia e em Nova York. Depois, há estados como a Nova Inglaterra e o Meio Oeste que já não importa tanto se você vence ou não, porque têm um número menor de votos. Então, entre os 90 critérios que as pessoas utilizam para distinguir entre a doença de Crohn e a colite ulcerativa, alguns são importantes e outros não. Podemos dizer que os importantes representam a Califórnia e a Costa Leste e os poucos importantes, o Meio Oeste. Então, podemos dizer que o granuloma, que é muito importante e faz a distinção entre a doença de Crohn e a colite ulcerativa, poderia ser colocado na Califórnia, muitos votos para a doença de Crohn. Na realidade, se eu quisesse ser bem preciso teria que colocar o granuloma no Estado do Novo México, porque eu li que esse estado votou pelo candidato que perdeu.

Bem, aqui estão alguns dos critérios que eu pessoalmente utilizo para me auxiliar na decisão sobre a colite ulcerativa: 1. inflamação da mucosa – ou melhor, a inflamação só é encontrada na mucosa e produz rotura glandular; 2. existem *goblet cells* (?) ou depleção celular; 3. as graxas (?) da doença se ativam e entram em remissão e, nesse caso, pode-se ver um grânulo curado ou uma mucosa trófica. Estes me parecem ser os únicos que realmente podem ser úteis. Coisas como número de anos, ou número de células, me parece que têm poucos votos para qualquer uma das duas doenças e não são importantes, pois não são de grande ajuda.

O outro ponto é que quando se faz uma biópsia, deve-se puxar a mucosa e na colite ulcerativa a doença está na própria mucosa e assim, pode-se ser bastante preciso no diagnóstico da colite ulcerativa a partir do material de biópsia, porque toda a patologia ali se encontra.

Ocorre exatamente o contrário para a doença de Crohn. Os principais aspectos são: 1. é uma

doença transmural e a inflamação vai diretamente através da parede; 2. pode-se ver poucos agregados de linfócitos; 3. pode-se ver granulomas; 4. as fissuras são características, isto é, rachaduras ulcerativas que estão em toda a parede do intestino; e 5. embora a mucosa fique inflamada, o alinhamento das criptas permanece regular e não mostra a rotura que se vê na colite ulcerativa. O outro aspecto que se demonstra é que quando você usa o fórceps na biópsia e puxa a mucosa, ao contrário da colite ulcerativa, na doença de Crohn você deixa muito da patologia de diagnose atrás da parede, aqui, então, você pode deixar granulomas e agregados linfóides. Na verdade, é difícil detectar uma fissura em uma biópsia que só pode ser vista, na realidade, em uma ressecção cirúrgica. Então, é difícil fazer um diagnóstico da doença de Crohn a partir de uma biópsia, não-somente por ser uma doença intermitente que freqüentemente não afeta o reto, mas também porque a patologia é muito profunda, além da capacidade do fórceps de biópsia.

Para enfatizar o que estou dizendo, quero mostrar uma série do Dr. Morson. Ele observou 38 ressecções de doença de Crohn – eram definitivamente doença de Crohn e observou 36 casos em que a ressecção cirúrgica comprovou a colite ulcerativa. Em seguida, voltou a observar as biópsias anteriores apresentadas por esses pacientes logo que lhe chegaram às mãos. Naqueles que tinham colite ulcerativa, os senhores podem ver que a diagnose feita na primeira biópsia está certa em aproximadamente 70% dos casos. Na doença de Crohn, ele só acertou em 40% dos casos. Então, isto apenas reforça o que eu disse antes: que por meio da biópsia, é mais fácil fazer a diagnose da colite ulcerativa do que na doença de Crohn, pelos motivos apresentados anteriormente.

Vamos passar rapidamente pelos aspectos principais da colite ulcerativa. A doença apresenta uma regularidade em sua difusão, isto é, se inicia no reto e se espalha de forma proximal em alguns pacientes, mas em muitos outros não se vê qualquer tipo de ulceração, mas uma mucosa vermelha e granular.

Quando a doença se agrava mais, os senhores verão uma alteração difusa, com ilhas sobreviventes de mucosa que, nos casos mais graves, se estendem ao redor do intestino, com mais freqüência no lado esquerdo.

Se olharmos a histologia, poderemos ver que toda a modificação ocorre na mucosa e nada está acontecendo na submucosa ou no músculo e pode-se ver que há uma grande distorção da cripta que sempre fica em linha como os soldados, mas aqui estão irregulares e se podem ver

coleções de polimorfos no lúmen dessas criptas.

A doença de Crohn, sob o ponto de vista do microscópio, é uma doença intermitente do intestino grosso, em outras palavras, existe um reto subnormal, uma subdoença, cólons subnormais e doença e cólons normais mais uma vez.

A outra característica clássica da doença de Crohn é que a ulceração é descrita como linear e serpiginosa, isto é, ocorre em linhas longas e freqüentemente se movem como serpentes através da mucosa. Os senhores podem ver a clássica ulceração serpiginosa longitudinal do cólon. Obviamente, estamos falando sobre a doença de Crohn do cólon, porque uma vez que se encontre a doença no íleo, os senhores podem excluir a colite ulcerativa, exceto nos centímetros terminais, onde existe a entidade do comprometimento do íleo terminal, que é aceitável na colite ulcerativa.

A ulceração em forma de pedrinhas redondas da doença de Crohn tem esse nome *cobblestone* porque nestas áreas, a mucosa sobrevivente deve ter aspecto semelhante às pedras antigas encontradas no calçamento das ruas de Londres — e estou certo de que também podem ser encontradas nas antigas ruas do Brasil — e o que é isto? é uma mucosa ligeiramente inflamada, rodeada por ulceração linear e serpiginosa.

A histologia da doença de Crohn, conforme os senhores já devem ter percebido, é uma doença transmural e os senhores podem ver coleções de linfócitos, na submucosa e, de forma característica, sob a forma de pequenas contas, um aspecto semelhante ao da cirrose. A submucosa fica mais espessa e freqüentemente fibrosa. O ponto que eu quero chegar é que se trata de uma doença que envolve toda a parede, não como a do *slide* que eu mostrei aos senhores de colite ulcerativa.

Outro aspecto interessante que me parece que os cirurgiões gostam de observar no caso de ressecção das margens da doença de Crohn é o de uma pequena alça que aparece no que parece ser um intestino normal, distante das áreas já atingidas pela doença e quando se olha para a histologia os senhores verão que existem pequenas alças sobre os folículos linfóides e muitas pessoas acreditam que esta é a lesão inicial da doença de Crohn e, como já disse, os cirurgiões gostam muito que nós os informemos da existência dessas lesões perto das margens que vão ser ressecadas, porque muitos acreditam que essas lesões afetam as taxas de recorrência, embora exista ainda muita discussão a respeito desse assunto. Na verdade, poderíamos fazer uma palestra somente sobre o que afeta a taxa de recorrência, em relação às margens de ressecção.

Em todos os casos anteriores sobre a doença de Crohn, eu deixei de mencionar o granuloma por ser demasiadamente óbvio. Se os senhores virem um granuloma, então, não pode ser colite ulcerativa. Por outro lado, os senhores devem ter muito cuidado especialmente se incluirmos o subcontinente indiano, que o granuloma não quer dizer necessariamente que se trata da doença de Crohn porque pode ser tuberculose ou esquistossomose. Então, o granuloma exclui a colite ulcerativa, mas não significa necessariamente que é doença de Crohn.

Outro aspecto interessante, se os senhores são patologistas e trabalham com pessoas que fazem a colonoscopia, é pedir ao colonoscopista que lhes forneça um relato macroscópico do intestino, que foi o que eu fiz no St. Mark's com Christopher William que é um técnico de primeira e nós descobrimos que a interpretação dele sobre o quadro macroscópico era tão boa quanto a minha interpretação da biópsia no diagnóstico da doença de Crohn. Então, como colonoscopista, caso algum dos senhores vá se dedicar a isso, é importante escrever seus achados colonoscópicos e mandar para o patologista. Também é importante fornecer um mapa do local de onde saiu o material da biópsia porque assim o patologista pode saber que a biópsia A, biópsia C e biópsia E estão anormais, e as biópsias D e B estão normais, não importa o que mostrem, mesmo que somente mostrem poucos polimorfos, nenhum granuloma, mesmo que as biópsias não sejam boas, mas se houver inflamação, não há possibilidade de se tratar de colite ulcerativa porque essa doença é de natureza difusa e B e D não poderiam ser normais.

Então, um mapa ajuda imensamente o patologista na sua decisão, isto é, se se trata da doença de Crohn ou de colite ulcerativa.

Talvez os senhores tenham entendido que a biópsia retal não é tão útil na doença de Crohn quanto na colite ulcerativa, o que é verdade, mas mesmo assim vale a pena ser feita, e os dados a seguir são de um relatório proveniente do Hospital de Saint Bartholomew, onde eu quero mostrar que, nos pacientes que somente tinham doença do íleo, 46% das biópsias retais deram resultado e em somente 12%, os médicos puderam escrever que acreditavam ser o enfermo portador de doença de Crohn. Então, a finalidade deste dado é somente enfatizar que vale a pena fazer a biópsia retal, mesmo que a doença seja uma simples doença intestinal.

Até agora, o que eu estive falando se relaciona com o diagnóstico e estive tentando persuadi-los que em 80 a 90% dos casos os senhores poderão

afirmar que o paciente tem colite ulcerativa ou doença de Crohn. Bem, e que tal os casos difíceis? Este é o Hospital St. Mark, certo? É um hospital velho e, como os senhores sabem, se especializa em doenças do cólon, do reto e do ânus e talvez por isso é que a sua fachada se assemelhe à parte de trás. Mas nesse hospital, durante um período de mais de 14 anos, foram realizadas 300 colectomias por doença de Crohn ou colite ulcerativa. Em 30 casos, isto é, 10% não se pode fazer qualquer diagnóstico por meio cirúrgico, isto é, o Dr. Morson e eu não pudemos dizer, mesmo com a peça diante de nós, se era doença de Crohn ou colite ulcerativa. Então, resolvemos examinar o problema e vou lhes dizer de maneira abreviada o que resultou.

Um caso não era classificado quando não podíamos fazer um diagnóstico a partir da ressecção cirúrgica e a razão por que não podíamos fazer esse diagnóstico era porque as aparências microscópicas eram atípicas da doença de Crohn ou da colite ulcerativa, não pareciam com nada que tivéssemos visto antes. Quando observamos a histologia, descobrimos uma doença inflamatória transmural através da espessura do intestino e isto não era aceitável para a colite ulcerativa e também nunca foi suficientemente característica, não víamos granulomas. Não era suficientemente bom para chamarmos de doença de Crohn e o resultado é que estávamos emperrados e não podíamos fazer a classificação.

Quando fomos ver a histologia da maior parte dos 300 casos, elas eram muito semelhantes e por isso só vou entrar em detalhes de umas poucas. No que diz respeito à existência de fissuras, poder-se-ia pensar em doença de Crohn, mas como disse, o resto do quadro não se encaixava. Ao se observar o que sobrou da mucosa, esta era incrivelmente normal, apesar desta tremenda inflamação, o que normalmente não acontece.

Quando fomos observar a história clínica, descobrimos que 27 desses 30 casos foram submetidos a operações de emergência, todos com casos de colite aguda fulminante.

Então, parece que o estado clínico da doença na época em que o cirurgião está fazendo a colectomia determina como vai ser a patologia.

Durante esse tempo, havia material de biópsia disponível em 22 dos 30 casos e finalmente pudemos classificar 15. Então, ao invés de termos 10% dos casos em St. Marks que não haviam sido classificados, conseguimos baixar esse percentual para 5%. Isto nos leva a um importante princípio que, segundo a minha opinião, os senhores devem ter em mente mas, antes disso, quero dizer que

levantamos uma série de hipóteses na tentativa de podermos compreender o que estava acontecendo. Um grupo de pacientes era portador de doença de Crohn e o outro tinha colite ulcerativa típica, e durante muitos anos percorreram este caminho, e se os senhores observarem as biópsias poderão dizer que doença tinham. Uma pequena percentagem desenvolveu uma colite aguda fulminante e se fazemos uma colectomia nessa época, os senhores encontrarão uma sobreposição completa entre a patologia da doença de Crohn e a da colite ulcerativa, e nas séries não classificadas, os pacientes estavam precisamente nesse estágio. Posteriormente, se pudermos obter material, quando a fase aguda já passou, então, será fácil classificá-los.

Então, eu queria chamar a atenção dos senhores para o fato de que a doença de Crohn e a colite ulcerativa são doenças crônicas e que duram muitos anos, e quer os senhores sejam um clínico fazendo um exame, um patologista fazendo uma biópsia, ou um radiologista fazendo um exame de raio-X, os senhores estarão olhando para um segundo. E pode ter sido em um segundo, quando a patologia de diagnose não está presente, por exemplo, nesta colite aguda, que os senhores removeram o cólon, em um período de tempo em que é impossível fazer-se o diagnóstico. Então, é importante que, ao serem apresentados a um paciente portador de doença de Crohn ou de colite ulcerativa, os senhores façam um dossiê de informações radiológicas, clínicas e patológicas, de modo que se o paciente desenvolver um episódio agudo, os senhores já estejam prontos com um diagnóstico na mão.

Creio que isto é tudo que vou falar sobre a doença de Crohn e a colite ulcerativa e para terminar quero falar sobre as causas específicas da doença intestinal inflamatória e mostrar alguma das experiências que tivemos. Nós temos sorte de termos uma unidade de doenças infecciosas em North Park, porque a maior parte dos pacientes na Grã-Bretanha com diarreia infecciosa são tratados em casa. Setenta e três pacientes adultos que foram admitidos em uma unidade de doenças infecciosas com um diagnóstico clínico de diarreia infecciosa, e é sobre isso que eu quero levantar alguns pontos. O primeiro é que 42% desses pacientes apresentavam um organismo Gram-negativo isolado, em outras palavras, havia tantos calculobactérias isoladas como havia salmonellas. Eu gostaria de saber qual é a incidência de infecções por calculobactérias no Brasil? Bem, na Inglaterra parece ser tão comum quanto a salmonella e é um organismo relativamente novo. Somente pudemos começar a cultivá-los a partir

do bolo fecal, desde 1972, quando alguns médicos belgas puderam produzir o meio de cultura correto. Então, antes de 1972, ninguém havia feito um diagnóstico de infecção por calculobactéria ou de colite por calculobactéria e nesses 10 anos ascendeu ao topo das tabelas de população na Inglaterra e em vários outros países.

O outro ponto que eu quero levantar é que em quase metade, nenhum patógeno se apresentou. Então, é nossa política a realização de biópsia retal em qualquer paciente admitido no hospital, na unidade de doenças infecciosas, e portador de diarreia aguda.

Os senhores perguntarão por que se preocupar com isso e eu direi que a maior parte dos casos dão resultados negativos na cultura e é importante classificar esses doentes como portadores da doença de Crohn ou de colite ulcerativa.

Não vou me aprofundar nesse assunto, apenas quero dizer que agora já aprendemos a reconhecer a diarreia infectada bacteriana em biópsias retais. Então, agora estamos chegando ao ponto em que se damos ao Departamento de Patologia uma biópsia proveniente de um paciente portador de diarreia bacteriana, com um pouco de sorte poderemos obter a resposta certa, mesmo que a cultura microbiológica tenha sido negativa.

Esta habilidade em fazer essa diagnose está relacionada com a experiência e obviamente é necessário se ter experiência para se poder reconhecer os aspectos característicos, além de ser importante também porque se relaciona ao tempo em que é feita a biópsia. Esses pacientes devem ser submetidos à biópsia dentro de um ou dois dias após sua entrada no hospital, porque dentro de uma semana as mudanças não servem mais para a diagnose e em seis semanas geralmente voltam ao normal. Então, isto, por si só, já ajuda porque como patologista, os senhores podem escrever: "Penso que este paciente é portador de colite infecciosa e por favor repitam a biópsia daqui a seis semanas porque se é realmente infecciosa, dentro desse período, a grande maioria dos casos terá voltado ao normal."

Agora, Senhor Presidente, vou falar um pouco sobre colite pseudomembranosa, o que levará de três a quatro minutos.

O que eu quero dizer é que em grande parte dos casos o *Clostridium difficile* não foi isolado, então, não é o responsável pela grande maioria dos casos de diarreia associada aos antibióticos. Este é um aspecto muito importante, mas é responsável pela grande maioria dos casos de colite pseudomembranosa e somente em uma pequena porcentagem de colite associada a antibiótico, de uma maneira geral.

Agora, quero lhes falar sobre a colite pseudomembranosa clássica. Nenhum paciente atualmente seria submetido a uma colectomia sendo portador de colite pseudomembranosa, pois é uma doença curável, é uma infecção que não precisa de cirurgia e pode ser diagnosticada pela bacteriologia, remetendo uma biópsia ao patologista. O que os senhores vêem são as clássicas placas amarelas.

A doença não se parece com qualquer outra, qualquer tolo com um sigmoidoscópio se as lesões forem no reto poderá ver.

Histologicamente, as placas amarelas são intermitentes e constituídas por erupções vulcânicas da cripta, com pus no alto.

Quero simplesmente enfatizar que 77% dos pacientes portadores de colite pseudomembranosa apresentam lesões que são visíveis nos primeiros 25 cm do reto e do baixo sigmóide. Então, os senhores deverão ser capazes de fazer um diagnóstico em 3/4 dos pacientes, e se fizerem uma colonoscopia, o percentual cresce, conforme se vai avançando.

Para terminar, os senhores viram e ouviram o teste de toxinas. Se os senhores dispuserem de um bom laboratório, este poderá fazer o teste das toxinas pois o *Clostridium difficile* produz uma toxina. Então, o que os senhores devem fazer é incubar a cultura com alguma antitoxina e se esse efeito desaparecer, então os senhores estão às voltas com um diagnóstico de colite pseudomembranosa. Como eu disse, nenhum desses pacientes deve ser levado à cirurgia, e a grande maioria acredita que se trata de uma infecção que, como um todo, pode ser tratada com vancomicina ou metronidazol.

Muito obrigado.