

MANIFESTAÇÕES EXTRA-INTESTINAIS DA RETOCOLITE ULCERATIVA

MAGALY GEMIO TEIXEIRA, TSBCP
CARLOS BRUNETTI NETTO
RUBEN MAYZIN ROSOKY
ANGELITA HABR-GAMA, TSBCP
HENRIQUE W. PINOTTI

TEIXEIRA MG, BRUNETTI NETTO C, ROSOKY RM, HABR-GAMA A, PINOTTI HW - Manifestações extra-intestinais da retocolite ulcerativa. *Rev bras Colo-Proct.*, 1988; 8(2): 45-49.

RESUMO: Foram estudados 66 doentes com retocolite ulcerativa inespecífica, diagnosticando-se 54 manifestações extra-intestinais em 36. As manifestações foram mais freqüentes naqueles com maior duração da doença. Ocorreram 26 manifestações articulares, nove hepato-biliares, sete urológicas, seis dermatológicas, duas oftalmológicas, um retardo do crescimento, duas úlceras pépticas e uma fístula retovaginal. As manifestações articulares, hepato-biliares, dermatológicas e oftalmológicas foram mais freqüentes no sexo feminino e as urológicas, no masculino. As manifestações articulares, dermatológicas e o retardo do crescimento relacionaram-se à atividade da doença. As manifestações urológicas podem se manifestar também, após o tratamento cirúrgico da retocolite, como consequência deste. Além das manifestações referidas, foram diagnosticadas oito doenças associadas, cuja associação com a retocolite, exceto pela neoplasia do reto, permanece interrogada.

UNITERMOS: retocolite ulcerativa; artropatia; hepatopatia; uropatia

As manifestações extra-intestinais da retocolite ulcerativa são freqüentes. Os locais mais acometidos são as articulações, o trato urinário, o fígado, a pele e os olhos. Outras localizações têm sido descritas, mas sua exata correlação com a doença intestinal permanece desconhecida. Muitas relacionam-se com a atividade da doença intestinal, justificando, pela sua gravidade, intervenção cirúrgica para seu tratamento. Outras, como a cirrose hepática, podem levar o doente a óbito. Seu conhecimento, portanto, é de grande importância.

Procuramos, neste trabalho, relacionar as manifestações

extra-intestinais da retocolite ulcerativa, assim como correlacioná-las com a localização, intensidade e duração da doença intestinal.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados 66 doentes com diagnóstico de retocolite ulcerativa, atendidos no Serviço de Cirurgia dos Cóloons, Reto e Ânus, da Disciplina de Cirurgia do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Estes doentes foram atendidos no período de setembro de 1984 a março de 1988. O diagnóstico foi estabelecido através de dados de anamnese, exame físico geral e proctológico, enema opaco e colonoscopia com biópsia seriada. Todos os doentes foram submetidos a trânsito intestinal com o intuito de obter uma informação complementar para a diferenciação com a doença de Crohn.

Quarenta doentes pertenciam ao sexo feminino e 26 ao masculino, na proporção de 1,5:1,0. A idade média, por ocasião do início da sintomatologia, foi de 31,7 anos. Quanto à raça, constituíam-se de 56 brancos, 5 mulatos, 3 negros e 2 amarelos.

Quanto à extensão da retocolite, o acometimento era universal em 32 doentes e destes, 15 foram operados. Atingia metade do cólon (do cólon transverso ao reto) em nove doentes e localizava-se, no segmento distal, sigmóide e reto, em apenas 25.

Todos os doentes foram submetidos a interrogatório quanto à presença de manifestações extra-intestinais da retocolite ulcerativa e à presença de doenças associadas e foi estudada sua correlação com a gravidade e extensão da doença. Os doentes com queixas de artralguas foram submetidos a testes para artrite reumatóide e, em casos selecionados, a radiografia da articulação acometida. As alterações dos rins e vias urinárias foram estudadas através de ultra-som e/ou urografia excretora. As alterações hepatobiliares foram estudadas através de exames labora-

toriais, ultra-som e biópsia hepática, apenas, dos doentes submetidos a tratamento cirúrgico ou por punção, nos doentes com esquistossomose. Todos os doentes foram submetidos a exame especializado para a verificação de manifestações oftalmológicas. Todos foram submetidos a esofagogastroduodenoscopia.

RESULTADOS

Foram diagnosticadas 54 manifestações extra-intestinais da retocolite ulcerativa em 36 doentes (54,55%). Trinta doentes não apresentavam nenhuma manifestação extra-intestinal da doença, 19 apresentavam uma, 16, duas e um, três manifestações. A distribuição dos doentes segundo a extensão da retocolite ulcerativa (RCUI) e o número das manifestações extra-intestinais figura na *Tabela 1*.

Tabela 1 - Distribuição dos doentes segundo a extensão da RCUI e o número de manifestações extra-intestinais

Número de manifestações	Acometimento		
	Universal	Subtotal	Distal
0	11	3	16
1	10	2	7
2	11	4	1
3	0	0	1

O tempo médio de duração da retocolite nos 32 doentes em que o acometimento intestinal era universal foi de 5,4 anos, sendo de 7,1 anos nos doentes com manifestações extra-intestinais e 3,2 anos nos que não apresentavam manifestações extra-intestinais. Dos 14 doentes operados neste grupo, nove apresentavam manifestações extra-intestinais em relação a cinco que não as apresentavam.

A duração média da retocolite nos doentes que apresentavam comprometimento subtotal do cólon foi de 7,1 anos, sendo que a duração média da doença nos doentes com manifestações extra-intestinais foi de 9,0 anos para 3,3 anos para aqueles que não as apresentavam. Neste grupo um doente foi operado por apresentar neoplasia do reto.

Nos doentes com doença localizada apenas no reto e cólon sigmóide a duração média da doença foi de 4,0 anos e nenhum teve indicação para operação. A duração média da doença nos doentes com manifestação extra-intestinal foi de 4,8 anos e de 3,6 anos para os que não as apresentavam.

Manifestações articulares

As manifestações articulares estavam presentes em 26 doentes (39,39%), dos quais apenas um (1,5%) apresentava espondilite anquilosante. Vinte e dois doentes pertenciam ao sexo feminino e quatro ao masculino. O acometimento do cólon era universal em 13, subtotal em cinco e em oito havia acometimento apenas, do sigmóide e reto. Houve relação entre o aparecimento das artralguas periféricas e a exacerbação da retocolite. O doente com espondilite anquilosante manteve a sintomatologia independente do quadro intestinal.

Manifestações hepatobiliares

Ocorreram em nove doentes, dos quais sete apresentavam acometimento universal, um acometimento subtotal do cólon e um, distal. Oito doentes pertenciam ao sexo feminino e um ao sexo masculino.

Diagnosticaram-se três casos de pericolangite, quatro de fígado reacional, um de colangite esclerosante. Um doente havia sido previamente submetido a colecistectomia.

Manifestações urológicas

Ocorreram em sete doentes, sendo que em seis o acometimento do cólon era universal e distal em um. Cinco eram do sexo masculino e dois, do sexo feminino.

A manifestação mais freqüente foi a presença de cálculos que ocorreu em cinco doentes. Três doentes haviam sido submetidos a operação para o tratamento da retocolite ulcerativa antes do aparecimento dos cálculos renais. Um doente apresentou fístula reto-uretral. Um doente referia impotência.

Manifestações dermatológicas

Ocorreram em seis doentes, dos quais três apresentavam acometimento universal do cólon, dois, acometimento subtotal do cólon e um acometimento distal do cólon. Todas eram mulheres.

Foi diagnosticado eritema nodoso em quatro doentes, pioderma gangrenoso em uma e estomatite em outra.

Manifestações oftalmológicas

Duas doentes apresentavam sinais de uveíte progressa. Quanto ao acometimento colônico, uma apresentava acometimento de metade do cólon e outra, apenas, do sigmóide e reto.

Retardo do crescimento

Um doente cuja sintomatologia iniciou aos dois anos de idade e que apresentava comprometimento universal do cólon evoluiu com retardo do crescimento. Recuperou o crescimento normal após ter se submetido a proctocolecotomia total com reconstituição do trânsito através de anastomose ileoanal com bolsa em "J".

Manifestações gástricas

Dois doentes tinham antecedentes de úlcera péptica e foram operados para tratamento desta afecção. Ambos apresentavam acometimento universal do cólon.

Fístula retovaginal

Ocorreu em uma doente.

Outras doenças associadas

Um doente desenvolveu neoplasia do reto. Um doente apresentava, ao ultra-som, esplenomegalia (sem esquistossomose). Um doente havia sido operado de tumor cerebral.

Três apresentavam esquistossomose mansônica, um dos quais apresentava também doença de Chagas. Um doente apresentava doença de Graves.

DISCUSSÃO

Ocorreram manifestações extra-intestinais em 54,6% dos nossos doentes. Nesta porcentagem foram excluídas manifestações que não estão comprovadamente relacionadas à retocolite ulcerativa como, por exemplo, o hipertireoidismo, diagnosticado em um doente. As manifestações extra-intestinais foram múltiplas em 17 doentes (47,2%).

Verificamos que quanto maior a duração da doença, maior a probabilidade do doente apresentar manifestações extra-intestinais da doença. Este fato tornou-se mais evidente nos casos de acometimento mais extenso do cólon. No grupo dos doentes operados, 64,3% apresentavam manifestações extra-intestinais, comparados aos 35,7% no grupo dos não-operados. Este dado sugere que as manifestações extra-intestinais correlacionam-se com a intensidade da doença, uma vez que o tratamento cirúrgico é indicado nos casos mais graves.

Manifestações articulares

As manifestações articulares são consideradas as mais frequentes da retocolite ulcerativa. Por definição, estes doentes devem ter reações para artrite reumatóide negativas. Podem ocorrer os seguintes tipos de manifestações: acometimento de uma articulação ou de várias, sacroileíte e espondilite anquilosante, além de associação entre os referidos grupos. A artrite periférica acomete grandes articulações de forma assimétrica. Pode se acompanhar de sinovite com dor local, edema e hiperemia. *Wright* e *Watkinson* em estudo de 269 doentes com retocolite encontraram associação com manifestações articulares em 45% dos doentes e espondilite anquilosante em 6%¹⁸. *Greenstein* encontrou frequência de 4% para a espondilite anquilosante, enquanto o nosso índice foi de 1,5%⁷. Esta baixa frequência deve-se provavelmente ao fato de não solicitarmos exame radiológico de rotina para nossos doentes.

O acometimento articular foi mais freqüente no sexo feminino, estando presente em 55% das mulheres e em 15,4% dos homens.

Manifestações hepatobiliares

Constituem-se na manifestação extra-intestinal mais importante da retocolite ulcerativa, uma vez que, por sua gravidade, pode levar o doente a óbito. Sua exata incidência, no entanto, permanece desconhecida, uma vez que a maioria dos doentes é assintomática e não se procede a biópsias de punção de rotina por falta de indicação clínica. Em estudo microscópico do fígado, em doentes submetidos a colectomia por retocolite, *Eade* e *Brooke* encontraram alterações histológicas em 90% e cirrose em 3% dos casos³. Nas biópsias por nós realizadas encontramos três casos de pericolangite e um de colangite esclerosante e quatro casos de alterações histológicas discretas diagnosticadas como fígado reacional. Todos os casos apresentavam acometimento universal e intenso do

cólon. No entanto, nenhuma correlação pode ser feita com este fato, uma vez que nos limitamos a fazer biópsia durante o ato cirúrgico. No entanto, podemos inferir que a doença hepática grave (cirrose) é rara, estando presente, no momento, apenas no doente com diagnóstico de colangite esclerosante que se encontra sintomático, correspondendo, portanto, a 1,5% dos casos.

Apenas um doente apresentou colecistopatia, nesta série, representando 1,5% dos casos, valor inferior ao referido por outros autores⁷. A baixa incidência de colecistopatia nos doentes com retocolite ulcerativa deve corresponder à da população em geral, uma vez que o acometimento restrito ao cólon nesta doença não justifica o aparecimento de colelitíase.

Manifestações urológicas

As manifestações urológicas ocorrem em 17% de doentes com retocolite ulcerativa, segundo *Greenstein*⁷. A complicação mais comum é a formação de cálculos. Estes podem ocorrer em consequência de desidratação por diarreia, oligúria, obstrução dos ureteres e repouso prolongado. Deve-se lembrar ainda que os esteróides podem levar a hipercaleiúria. A nefrolitíase ocorreu em 7,6% dos nossos casos, dos quais 60% haviam sido previamente operados. *Grossman* e *Nugent* referem urolitíase em 3,2% dos seus doentes, com frequência duas vezes maior nos doentes operados⁸. A formação de cálculos renais após ileostomia é explicada como consequência da concentração de sódio e do volume urinário reduzidos, como foi demonstrado por *Singer*¹⁷. Dois de nossos doentes desenvolveram cálculos após feitura da ileostomia.

A mucosa doente pode permitir a absorção de oxalato, o que pode explicar a incidência referida na literatura de 15% de cálculos de oxalato em doentes com retocolite ulcerativa universal ou subtotal. Doentes submetidos a colectomia total não manifestam hiperocalúria entérica⁵.

Um doente apresentou fístula retouretral, que se constitui em complicação rara da retocolite.

Um doente apresentou impotência. A exata incidência desta complicação não pode ser avaliada, uma vez que não foi pesquisada de rotina.

Manifestações cutâneas

A retocolite ulcerativa está associada com várias lesões cutâneas, que podem ser relacionadas à doença propriamente dita ou aos efeitos colaterais das drogas utilizadas em seu tratamento. Dentre as lesões que podem ser relacionadas à retocolite são mais frequentes o eritema nodoso e o pioderma gangrenoso. Segundo *Mir-Madjlessi* e cols., a prevalência destas lesões foi de 2% em sua série de 1.132 doentes com RCU¹⁵. Em nossa série, a incidência foi de 7,56%, com predomínio do eritema nodoso (80%). Em nenhum de nossos doentes houve associação de eritema nodoso e pioderma gangrenoso no mesmo doente. Esta associação é rara. *Mir-Madjlessi* refere em sua casuística apenas um doente com esta associação¹⁵. Todas as lesões ocorreram em doentes do sexo feminino. A predominância das lesões no sexo feminino é referida por outros autores¹⁵. Os episódios foram únicos em todos

os doentes. Segundo *Mir-Madjlesse*, a recorrência ocorre em 20% dos doentes com eritema nodoso e em 29% dos casos de pioderma gangrenoso¹⁵, enquanto *Jacobs* refere recorrência em 10% dos doentes com eritema nodoso¹⁰. Ocorreram exacerbação e resolução síncronas da lesão cutânea e da doença intestinal em nossos doentes, o que concorda com os achados de outros autores⁷. O pioderma gangrenoso diagnosticado em uma doente (1,5%) ocorreu logo após a primeira manifestação da retocolite, que foi universal. Em nenhum dos nossos doentes houve manifestação cutânea antecedendo a doença intestinal. A patogênese do eritema nodoso e do pioderma gangrenoso e, particularmente, quando associada à retocolite ulcerativa, é desconhecida. Embora ambos possam ocorrer como entidades isoladas, estão freqüentemente associados a outras doenças. A especulação de que o eritema nodoso e o pioderma gangrenoso na retocolite ulcerativa possa ser o resultado de reação imunológica a antígenos bacterianos e dietéticos, absorvidos através da mucosa colônica lesada, permanece não comprovada¹².

As manifestações orais são freqüentes nas doenças inflamatórias do cólon e podem ocorrer em 4% a 20% dos doentes^{2, 7}. Pode ocorrer precedendo a doença intestinal ou, o que é mais freqüente, associar-se à agudização da doença. Pode se constituir em processo periódico ou crônico, doloroso ou assintomático. O nosso doente apresentou lesão ulcerada, discretamente dolorosa, associada ao primeiro surto da doença.

Manifestações oftalmológicas

As lesões oftalmológicas relacionadas à doença inflamatória intestinal são a conjuntivite, irite e episclerite. A irite pode levar à perda da visão, constituindo-se, portanto, em indicação para tratamento cirúrgico, uma vez que melhora com a resolução do quadro intestinal. Em nossa casuística, encontramos dois casos de uveíte pregressa (3,0%), porcentagem similar à referida por outros autores⁷.

Retardo do crescimento

Apenas um doente desta série apresentou retardo do crescimento por ter apresentado retocolite ulcerativa aos dois anos de idade. Na ocasião seus pais recusaram permissão para colectomia, a qual foi feita 12 anos depois com recuperação do crescimento.

Manifestações gástricas

A presença de 3% dos doentes com úlcera péptica, em nossa série, não é significativa, uma vez que não se poderia excluir a contribuição das drogas utilizadas no tratamento destes doentes em sua patogênese.

Fístula retovaginal

Ocorreu em 2,5% das doentes. Segundo *Edwards* e cols., pode ocorrer em 3% das mulheres acometidas com retocolite ulcerativa⁴.

Outras doenças associadas

Câncer do reto - Apenas um doente desta série desenvolveu neoplasia em intestino acometido. A freqüência relatada na literatura varia de 4,4% (*Greenstein*, 1985) a 7,0% (*Lennard-Jones*). O baixo índice encontrado se justifica pelo tempo de duração da doença em nossos doentes, que em média foi inferior a 10 anos.

Tumor cerebral - Segundo *Greenstein*, após o estudo de 1.961 doentes, não há diferença estatisticamente significativa entre a freqüência observada e a esperada de neoplasia extra-intestinal na retocolite ulcerativa⁶.

Hipertireoidismo - Ocorreu em 1,5% dos doentes. A associação entre retocolite ulcerativa e hipertireoidismo já foi referida^{9, 11}. Não está claro, no entanto, se a associação é maior que a esperada na população em geral¹.

Esplenomegalia - Ocorreu em um doente. *Pereira* e cols., em estudo prospectivo de 116 doentes com doença inflamatória intestinal (RCUI e doença de Crohn), mediram o tamanho do baço e o correlacionaram com a extensão e a intensidade da doença inflamatória intestinal. Não encontraram correlação com o curso da doença nem explicação para a esplenomegalia¹⁶.

Esquistossomose mansônica - Houve associação em três doentes (4,6%), sendo que em um, também, com doença de Chagas.

TEIXEIRA MG, BRUNETTI NETTO C, ROSOKY RM, HABR-GAMA A, PINOTTI HW - Extraintestinal manifestations of ulcerative colitis.

SUMMARY: Among 66 patients with ulcerative colitis, 36 showed 54 extra-intestinal manifestations of the disease. They were more frequent in patients with a long duration disease. Joint involvement were diagnosed in twenty-six patients, involvement of liver or biliary tract in 9, genitourinary manifestations in 7, skin lesions in 6, eye manifestations in 2, growth retardation in 1, peptic ulcer in 2 and a recto-vaginal fistula in 1. Joint, liver and biliary tract, skin and eye involvement were more frequent in women and genitourinary manifestations in men. Joint and skin lesions and growth retardation were related to disease activity. Genitourinary manifestations occurred even after surgical treatment for ulcerative colitis. Eight associated diseases were diagnosed in this group of patients and except for cancer, their relationship with ulcerative colitis is unknown.

KEY WORDS: ulcerative colitis; arthropathy; hepatopathy; uropathy :

REFERÊNCIAS

1. Allan RN. Extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Clinics in Gastroenterology* 1983; 12: 617-632.
2. Basu MK, Asquith P. Oral manifestations of inflammatory bowel disease. *Clinics in Gastro* 1980; 9: 307-321.
3. Eade MN, Brooke BM. Portal bacteremia in cases of ulcerative colitis submitted to colectomy. *Lancet* 1971; 1: 1008-1009.
4. Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. Part. III. Complications *Gut* 1964; 5: 1-15.
5. Fukushima T, Ishiguro N, Matsuda Y e cols. Clinical and urinary characteristics of urolithiasis in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1982; 77: 238-240.
6. Greenstein AJ, Gennuso R, Sachar DB, Heimann T, Smith H, Janowitz HD, Aufses AH. Extraintestinal cancers in inflammatory bowel disease. *Cancer* 1985; 56: 2914-2921.
7. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extraintestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55: 401-412.

8. Grossman MS, Nugent FW. Urolithiasis as a complication of chronic diarrheal disease. *Am J Dig Dis* 1967; 12: 491-498.
9. Iyer SK, Karlstadt RG. Hyperthyroidism and ulcerative colitis: report of 2 cases and a review of the literature. *J Nat Med Assoc* 1980; 72: 127-131.
10. Jacobs WH. Erythema nodosum in inflammatory diseases of the bowel. *Gastroenterology* 1959; 37: 286-294.
11. Jarnerot G, Azad Khan AK, Truelove SC. The thyroid in ulcerative colitis and Crohn's disease. II. Thyroid enlargement and thyrotoxicosis in ulcerative colitis. *Acta Medica Scandinavica* 1975; 197: 83-87.
12. Johnson ML, Wilson HT. Skin lesions in ulcerative colitis. *Gut* 1969; 10: 255-263.
13. Johnson WR, McDermott FT, Hughes ESR, Pihl EA, Milne BJ, Price AB. Carcinoma of the BJ, Price AB. Carcinoma of the rectum in inflammatory disease of the intestine. *Surg Gynecol & Obstet* 1983; 156: 193-197.
14. Lennard-Jones JE, Morson BC, Ritchie JK, William CB. Cancer surveillance in ulcerative colitis. Experience in 15 years. *Lancet* 1983; 1: 149-152.
15. Mir-Madjlessi SH, Taylor JS, Farmer RG. Clinical course and evolution of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in chronic ulcerative colitis: a study of 42 patients. *The Am J Gastroenterol* 1985; 80: 615-620.
16. Pereira JLR, Hughes LE, Young HL. Spleen size in patients with inflammatory bowel disease. Does it have any clinical significance? *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 403-409.
17. Singer AM, Bennett RC, Carter NG, Hughes ESR. Blood and urinary changes in patients with ileostomies and ileo-rectal anastomosis. *Br Med J* 1973; 2: 141-143.
18. Wright V, Watkinson G. The arthritis of ulcerative colitis. *Br Med J* 1965; 2: 670-675.

Endereço para correspondência:

Magaly G. Teixeira
Rua Pensilvânia, 520/201
04564 - São Paulo - SP