
ASSOCIAÇÃO DOENÇA DE CRÖHN E CÂNCER: RELATO DE 4 CASOS

ANGELITA HABR-GAMA, TSBCP
MAGALY GEMIO TEIXEIRA, TSBCP
MARIA JOSÉ FEMENIAS VIEIRA
PAULO R. T. RODRIGUES
VIVIANE RAWET
HENRIQUE WALTER PINOTTI

HABR-GAMA A, TEIXEIRA MG, VIEIRA MJF, RODRIGUES PRT, RAWET V, PINOTTI HW - Associação doença de Cröhn e câncer: relato de 4 casos. *Rev bras Colo-Proct.*, 1990; 10(2): 77-82

RESUMO: São apresentados quatro casos de doença de Cröhn e neoplasia de cólon operados no período de 1985 a 1988 na Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência e Hospital Osvaldo Cruz de São Paulo. Um dos pacientes era portador de ileocolite de Cröhn e fístula lombar; o diagnóstico de tumor só foi realizado pelo estudo histológico da peça ressecada, sendo detectado tumor de ceco classificação Astler Coller B2 (Pac. 1). Dois tinham doença de Cröhn de cólon esquerdo e havia suspeita radiológica de presença de tumor de sigmóide. O diagnóstico foi confirmado e o tumor era do tipo Astler Coller B2. O quarto paciente havia sido submetido à ressecção por doença de Cröhn do íleo terminal. Dez anos após, foi atendido com quadro agudo de diarreia, sendo feito diagnóstico de recidiva extensa em íleo terminal e metástases hepáticas. Na laparotomia foi evidenciada a presença de tumor na anastomose ileo-cólica, metástases hepáticas e carcinomatose. Os AA chamam atenção para a possibilidade de associação de doença de Cröhn à neoplasia e para a dificuldade na detecção precoce. Enfatizam a importância do seguimento cuidadoso dos doentes com doença de Cröhn de longa evolução à semelhança da conduta adotada para a retocolite ulcerativa.

UNITERMOS: câncer; doença de Cröhn; doença inflamatória

A possibilidade da doença de Cröhn favorecer a ocorrência de neoplasia tem sido estudada nos últimos anos (9, 10, 16), sendo cada vez mais frequentes os casos descritos. Provavelmente este aumento deve-se ao desenvolvimento dos métodos diagnósticos ou ao entusiasmo dos médicos em relatar suas próprias observações (12). Da coletânea dos casos é possível traçar o perfil do comportamento dos carcinomas quando associados à doença de Cröhn. Este conhecimento pode auxiliar na detecção precoce do tumor, melhorando a sobrevida dos doentes. Relatamos no presente trabalho quatro casos de associação da doença de Cröhn com carcinoma do cólon, atendidos e operados na Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência e Hospital Osvaldo Cruz de São Paulo.

Relato dos casos

Observação n.º 1 - SF, 48 anos, masculino, branco, apresentou, em 1985, dor contínua na fossa ilíaca direita, sem alteração do hábito intestinal e febre. O exame radiológico do intestino delgado demonstrou doença de Cröhn em íleo terminal. O enema opaco e a colonoscopia eram normais. Foi medicado com sulfasalazina e prednisona, com melhora do quadro até junho de 1987, quando apresentou dor na fossa ilíaca direita, com irradiação para região lombar correspondente e aparecimento de massa palpável. Houve drenagem espontânea da massa e posterior evolução para fístula entero-cutânea lombar. Emagreceu 15 kg nos dois anos. Os exames

radiológicos realizados nesta ocasião mostraram ileocolite acentuada e íleo com calibre reduzido, com mucosa irregular e trajetos fistulosos (Fig. 1). Em fevereiro de 1988, o doente foi operado e submetido a ressecção segmentar do íleo terminal, ceco e cólon ascendente e o trânsito intestinal foi reconstruído mediante anastomose término-terminal (Fig. 2). O exame histológico confirmou o diagnóstico da doença de Cröhn e revelou a presença de adenocarcinoma túbulo-viloso bem diferenciado no ceco, grau Astler Coller B2 (Figs. 3 e 4). Havia invasão neural mas não vascular e ausência de comprometimento metastático ganglionar em 12 gânglios ressecados. A evolução pós-operatória foi satisfatória. Após três anos de seguimento encontra-se em boas condições clínicas.

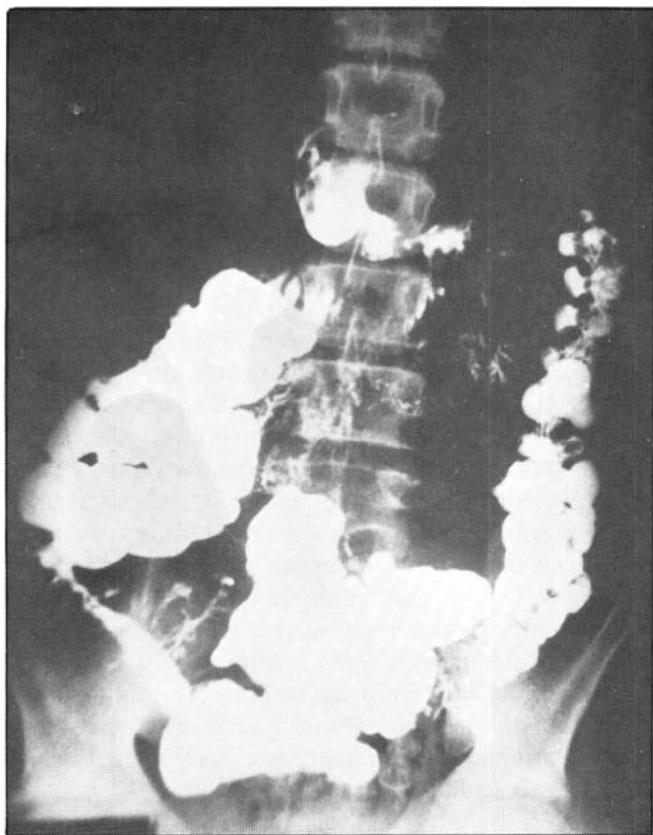


Fig. 1 - RX de intestino delgado demonstrando íleo de calibre reduzido e trajetos fistulosos (Pac.1)

Observação n.º 2 - MBG, 74 anos, feminina, branca, fazia tratamento desde 1982 com sulfasalazina. O quadro clínico era caracterizado por febre, aumento do número de evacuações, tenesmo e sensação de fraqueza. Na ocasião foi submetida a biópsia de lesão perianal, que confirmou o diagnóstico de doença de Cröhn. Em 1986 apresentou recidiva dos sintomas e perda de 12 kg de

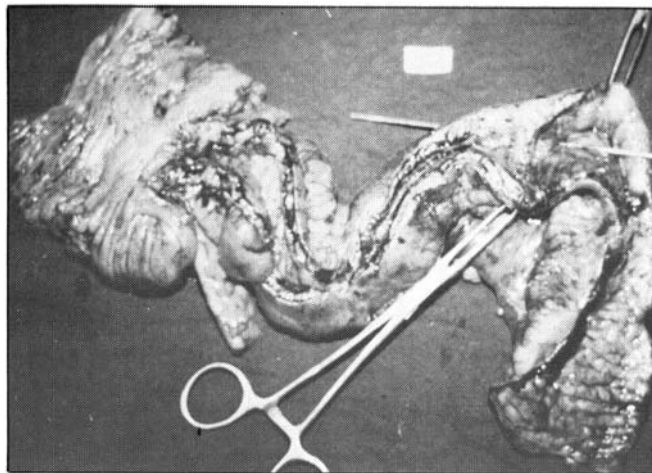


Fig. 2 - Peça cirúrgica (Pac. 1). Íleo terminal com calibre reduzido e trajeto fistuloso. No ceco, macroscopicamente não se identificou o tumor

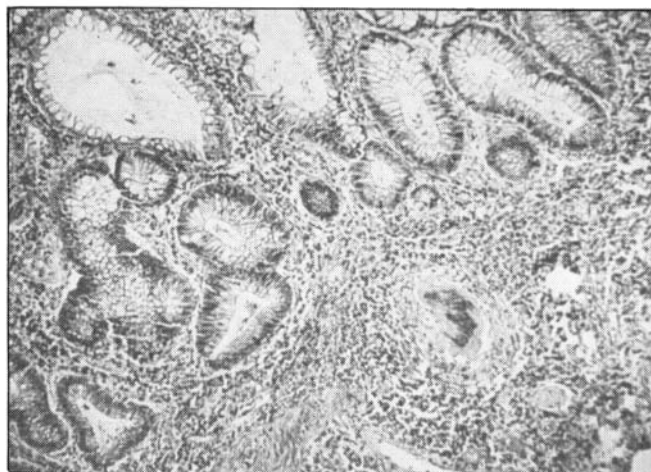


Fig. 3 - Exame histológico demonstrando processo inflamatório da mucosa cecal e célula gigante (Pac. 1)



Fig. 4 - Exame histológico da peça ressecada do Pac. 1, demonstrando adenocarcinoma túbulo-viloso com carcinoma invadindo a muscular mucosa

peso em três meses. O enema opaco realizado nesta ocasião demonstrou lesão estenosante extensa na junção retossigmoideana que, biopsiada, comprovou adenocarcinoma (Fig. 5). Foi submetida, em março de 1986, a retossigmoidectomia, protegida por colostomia em alça, por falta de preparo intestinal devido a suboclusão. O exame histológico mostrou tratar-se de adenocarcinoma classificação de Astler Coller B2, invasivo, até tecido adiposo pericolônico, instalado em mucosa com processo inflamatório granulomatoso. Foi submetida a fechamento da colostomia em agosto de 1986, tendo evoluído sem intercorrências. Em outubro de 1987 apresentou aumento do número de evacuações, febre e mal-estar. A colonoscopia mostrou aspecto sugestivo de doença de Cröhn em atividade, estendendo-se do reto ao cólon direito. Os demais exames excluíram doença neoplásica metastática. A doente foi medicada com metronidazol via oral, com melhora do quadro após três meses. Permanece assintomática em seguimento de dois anos e meio.

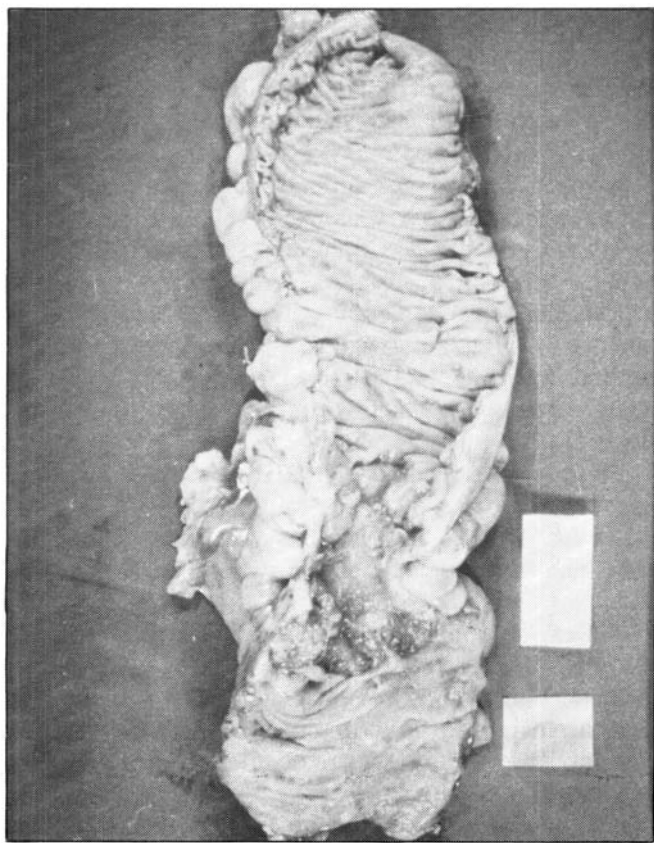


Fig. 5 - Peça cirúrgica (Pac. 2), produto de retos-sigmoidectomia mostrando lesão estenosante e ulcerada

Observação n.º 3 - ASM, 65 anos, masculino, pardo, apresentava dor em cólica na fossa ilíaca direita há oito meses, alteração do hábito intestinal caracterizada por períodos de diarreia e obstipação e perda de peso. O enema opaco demonstrou lesão estenosante no cólon sigmóide, sugerindo neoplasia ou doença de Cröhn (Fig. 6). O exame endoscópico mostrou lesão vegetante com aspecto polipóide a 20 cm da borda anal e a biópsia confirmou o diagnóstico de neoplasia. Foi submetido em 23/08/88 a hemicolectomia esquerda, tendo evolução pós-operatória sem intercorrências. O exame histológico demonstrou adenocarcinoma tubular bem diferenciado, grau Astler Coller B2, invasivo até tecido adiposo adjacente, com áreas de necrose, sem comprometimento ganglionar. Havia ainda doença inflamatória do cólon sigmóide, caracterizada por úlceras que se estendiam até a túnica muscular própria, agregados linfáticos com centro germinativo abundantes em serosa e em número moderado em muscular própria, sendo estabelecido o diagnóstico de doença de Cröhn (Fig. 7).



Fig. 6 - RX de cólon demonstrando lesão estenosante em sigmóide (Pac. 3)

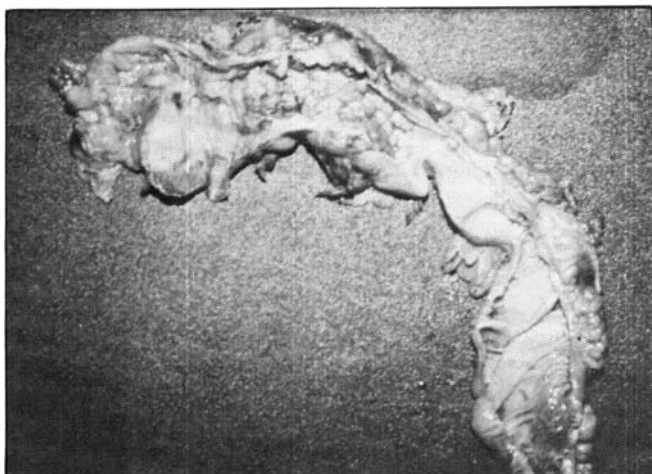


Fig. 7 - Peça cirúrgica (Pac. 3). Cólón esquerdo demonstrando presença de processo inflamatório e tumor

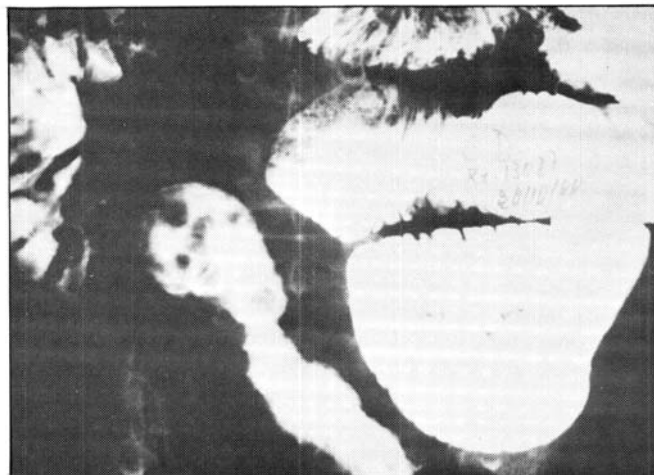


Fig. 8 - RX de intestino delgado demonstrando presença de segmento ileal com processo inflamatório e alças dilatadas à montante (Pac. 4).

Observação n.º 4 - CD, 33 anos, masculino, branco, apresentou em 1971 dor na fossa ilíaca direita. O exame prognóstico do intestino delgado, na época, sugeria o diagnóstico de doença de Cröhn e o doente foi tratado clinicamente até 1977. Neste ano foi operado de urgência com diagnóstico de abdômen agudo perforativo e foi constatada perfuração ao nível do ceco e submetido a ressecção do íleo terminal e cólon direito. O exame anatomopatológico demonstrou granulomas com aglomerados concêntricos de histiócitos e epitelióides e células gigantes, tanto no intestino como nos linfonodos mesentéricos e do mesocólon, tendo sido feito o diagnóstico de doença de Cröhn. O doente recuperou-se da operação e passou bem até 1988, quando apresentou dor abdominal aguda. O exame radiológico do intestino delgado demonstrou ileíte com segmento estenosado de 20 cm de extensão e alças dilatadas à montante (Fig. 8). O exame ultra-sonográfico do abdômen demonstrou nódulos hepáticos, hipocogênicos até três centímetros de diâmetro, hidronefrose à direita e alça espessada na fossa ilíaca direita. A colonoscopia evidenciou tumor vegetante na anastomose íleo-cólica, cuja biópsia demonstrou células com discretas atipias nucleares. O doente foi submetido a laparotomia onde foi constatado tumor irressecável no local da anastomose íleo-cólica, carcinomatoso e metástases hepáticas. A biópsia do epíploon demonstrou tratar-se de adenocarcinoma tubular pouco diferenciado e a biópsia hepática confirmou o diagnóstico de adenocarcinoma. O paciente faleceu após quatro meses.

DISCUSSÃO

Até muito recentemente aceitava-se como bem estabelecido apenas o risco de malignização na retocolite ulcerativa (5). Em relação à doença de Cröhn o assunto, embora muito debatido, ainda apresenta aspectos controvertidos. Apenas nos últimos anos esta associação tem se tornado mais reconhecida. Dada a frequência crescente da doença de Cröhn, tanto no intestino delgado como no cólon, a avaliação correta do risco de malignização na doença de Cröhn é importante frente à conduta a ser assumida pelo médico. Este fato se torna ainda mais relevante levando-se em conta que, com frequência, a terapia nesta doença tem tendência a ser conservadora.

O primeiro caso de adenocarcinoma do delgado em associação à doença de Cröhn foi referido por Ginzburg e col., em 1956 (3), 24 anos após a descrição da doença como uma entidade patológica por Cröhn e col., em 1932 (1).

Embora um número crescente venha sendo relatado nos últimos anos, a exata incidência é desconhecida, estimando-se um risco que oscila de quatro a vinte vezes quando comparado ao da população em geral (7, 8, 9, 17). Em comparação com a retocolite ulcerativa, o risco de aparecimento do câncer em pacientes com doença de Cröhn é menor que o esperado para a retocolite universal e similar ao da retocolite limitada ao hemicólon esquerdo (8). Korelitz, baseado em um levantamento feito entre os membros da organização do Comitê da Funda-

ção Nacional para ileítis e colites (NF1C), verificou que carcinoma do trato gastrointestinal ocorre em pouco menos que um dentre 200 pacientes com doença de Cröhn (0,45%). Dentre estes pacientes, o câncer de cólon foi mais freqüente que o do delgado (38/91).

A idade média do diagnóstico do câncer associado à doença de Cröhn é de 48 anos comparado aos 60 anos para o câncer isolado, segundo revisão da literatura feita por Zinkin e Brandwein (18). A diferença da incidência por faixa etária sugere que na doença de Cröhn existe um risco maior que favorece o aparecimento do câncer (2). Um de nossos pacientes (Pac. 1) se encaixa neste padrão, mas não os demais, cuja faixa etária corresponde à esperada para câncer isolado.

Deve-se ressaltar aqui a possibilidade destes pacientes desenvolverem câncer como evento isolado e não determinado pela doença de Cröhn.

Na presente casuística, o diagnóstico da doença de Cröhn foi estabelecido em dois pacientes, respectivamente 12 e quatro anos antes do diagnóstico da neoplasia; em um foi concomitante e, no outro, 12 anos depois da operação. Nos casos referidos na literatura, este intervalo variou de quatro até 51 anos (10, 17). A data do diagnóstico, no entanto, não pode ser correlacionada com o início da instalação da doença, que é difícil de ser definida (10). Uma parte dos pacientes, 20 a 30%, só tem o diagnóstico da doença de Cröhn estabelecido durante o tratamento da neoplasia sintomática (10, 13). Esta porcentagem demonstra que pode haver doença de Cröhn clinicamente assintomática, mas ainda assim contribuindo para aumentar o risco de malignização (10), como ocorreu em um de nossos pacientes. Este fato é de grande importância porque sugere que na doença de Cröhn, ao contrário da retocolite ulcerativa, não se deve esperar sete ou dez anos para o início do rastreamento do câncer (10). Portanto, todo doente com colite ou ileocolite de Cröhn, independente da duração da doença, está sujeito a apresentar neoplasia, devendo ser enquadrado em grupo de risco. Alguns autores recomendam supervisão cuidadosa destes pacientes (12, 14); porém, o diagnóstico precoce da associação do câncer na doença de Cröhn é dificultado tanto pelas características clínicas, como pela localização preferencial das lesões por suas características patológicas. Os tumores ocorrem em áreas do íleo relativamente inacessíveis e, quando no cólon, podem estar associadas a estenoses de Cröhn, como ocorreu no nosso segundo paciente.

Há também uma maior tendência à formação do câncer em segmentos exclusivos (6) ou no colorretal (10), presumivelmente onde a doença tinha maior duração ou

gravidade. Outra sede de preferência são os trajetos fistulosos (10) (Pac. 1), onde as ulcerações repetidas e os fenômenos regenerativos podem predispor à transformação neoplásica (15). Este tipo de distribuição das lesões pode dificultar tecnicamente o diagnóstico precoce através do rastreamento endoscópico.

O padrão de localização do câncer em área acometida pelo processo inflamatório é semelhante ao da retocolite ulcerativa associada ao câncer (12), embora também seja referida distribuição das neoplasias de forma semelhante ao esperado para o carcinoma colorretal (10). Tumores sincrônicos também já foram relatados (12). A revisão da literatura demonstra que a neoplasia se instala, em 80% dos doentes, nas áreas macroscopicamente acometidas pela doença de Cröhn (9, 10, 11). Este fato foi verificado em todos os nossos pacientes. O carcinoma é geralmente do tipo infiltrativo, disseminando-se ao longo e através da parede intestinal. Há maior incidência de carcinoma colóide ou mucinoso (4, 10); entretanto, este tipo histológico não foi encontrado em nenhum dos nossos casos. Os cânceres podem ocorrer em mucosa plana, fato que dificulta o diagnóstico endoscópico e mesmo, algumas vezes, o estudo macroscópico do espécime operatório, como ocorreu em um de nossos doentes (Pac. 1). Estes fatos justificam a razão pela qual muitos dos tumores não são diagnosticados pré-operativamente.

O prognóstico do carcinoma complicando a doença de Cröhn tem sido considerado mau à semelhança do que ocorre com a RCU. Greenstein e col. (8) referem mortalidade de 82% em dois anos e quatro dos seis doentes apresentados por Simpson e col (15) faleceram em 3 anos. Possivelmente a causa do mau prognóstico é o retardo do diagnóstico. Portanto, a possibilidade de associação com câncer deve estar sempre cogitada, e responsável pelo tratamento cirúrgico dos doentes, sobretudo com longa evolução, mesmo nos períodos de aparente remissão, bem como durante o seguimento pós-operatório. Um de nossos doentes permaneceu assintomático por 12 anos após colectomia direita por ileíte segmentar de Cröhn e apresentou quadro abdominal agudo oclusivo, cuja investigação demonstrou a recidiva da doença no delgado e na anastomose ileocólica e metástases hepáticas difusas.

Frente à possibilidade de se estabelecer um programa de rastreamento adequado e de se obter o diagnóstico precoce da neoplasia, qualquer piora súbita na evolução deve ser um alerta para a possibilidade da instalação da neoplasia (11). Como o diagnóstico da associação neoplásica é difícil, permanece a indagação sobre a validade de tratamentos clínicos muito prolongados, sendo justificável a indicação cirúrgica mais precoce com maior freqüência do que tem sido recomendada.

HABR-GAMA A, TEIXEIRA MG, VIEIRA MJF, RODRIGUES PRT, RAWET V, PINOTTI HW - Cröhn's disease and cancer: report of four cases.

SUMMARY: A report of four cases of Cröhn's disease with neoplasm of the colon operated on during the period 1985 to 1988 in the "Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência" and "Osvaldo Cruz" Hospitals in São Paulo, Brazil. One patient presented Cröhn's ileocolitis and lumbar fistula. Diagnosis of the tumor was only possible by histologic study of the specimen, when it was classified as an Astler Collier B2 tumor of the cecum (Pac. 1). Two patients with Cröhn's disease of the left colon and radiological evidence of a sigmoid tumor. The diagnosis was confirmed and the tumor classified as an Astler Collier B2. The fourth patient had undergone resection for Cröhn's disease of the terminal ileum. Ten years later, he was seen for an acute bout of diarrhea and extensive recurrence in the terminal ileum with hepatic metastases were noted. Laparotomy confirmed the presence of a tumor in the ileocolic anastomosis, hepatic metastases and carcinomatosis. The authors call our attention to the possible association of Cröhn's disease with neoplasm and to the difficulty of early detection. They emphasize the importance of a careful follow-up of patients with chronic Cröhn's disease, similar to the management for ulcerative retocolitis.

KEY WORDS: cancer; Cröhn's disease; inflammatory disease

REFERÊNCIAS

1. Cröhn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: a pathological and clinical entity. *JAMA* 1932; 99: 1323.
2. Feczko PJ. Malignancy complicating inflammatory bowel disease. *Radiol Clin North Am* 1987; 25: 157-174.
3. Ginzburg L, Schneider KM, Dreizin DH, Levinson C. Carcinoma of the jejunum occurring in a case of regional enteritis. *Surgery* 1956; 39: 347-351.
4. Glotzer DJ. The risk of a cancer in Cröhn's disease. *Gastroenterology* 1985; 89: 438-441.
5. Goligher JC, De Dombal FT, Watts JM, Watkinson G. *Ulcerative colitis*. London, 1968. Bailliére, Tindal and Kasel (ed.).
6. Greenstein AJ, Sachar DB, Pucillo A, KreeI I, Geller S, Janowitz HD, Aufses Jr. A. Cancer in Cröhn's disease after diversionary surgery: a report of seven carcinomas occurring in excluded bowel. *Am J Surg* 1978; 135: 86-90.
7. Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, Janowitz HD, Aufses Jr. AH. Patterns of neoplasia in Cröhn's disease and ulcerative colitis. *Cancer* 1980; 46: 403-407.
8. Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, Janowitz HD, Aufses Jr. AH. A comparison of cancer risk in Cröhn's disease and ulcerative colitis. *Cancer* 1981; 48: 2742-2745.
9. Gyde SN, Prior P, Mc Cartney JC, Thompson H, Waterhouse JAH, Allan RN. Malignancy in Cröhn's disease. *Gut* 1980; 21: 1024-1029.
10. Hamilton SR. Colorectal carcinoma in patients with Cröhn's disease. *Gastroenterology* 1985; 89: 398-407.
11. Kerber GW, Frank PH. Carcinoma of the small intestine and colon as a complication of Cröhn's disease: radiologic manifestations. *Radiology* 1984; 150: 639-645.
12. Korelitz BI. Carcinoma of the intestinal tract in Cröhn's disease: results of a survey conducted by the National Foundation for Ileitis and Colitis (editorial). *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 44-46.
13. Perret AD, Truelove SC, Massarella GR. Cröhn's disease and carcinoma of the colon. *Br Med J* 1968; 2: 466-468.
14. Shorter RG. Risks of intestinal cancer in Cröhn's disease. *Dis Colon Rectum* 1983; 26: 686-689.
15. Simpson S, Traube J, Riddell RH. The histologic appearance of dysplasia (percarcinomatous change) in Cröhn's disease of the small and large intestine. *Gastroenterology* 1981; 81: 492-501.
16. Smith TR, Conradi H, Bernstein R, Greweldinger J. Adenocarcinoma arising in Cröhn's disease: report of two cases. *Dis Colon Rectum* 1980; 23: 498-503.
17. Weedon DD, Shorter RG, Ilstrup DM, Huizenga KA, Taylor WF. Cröhn's disease and cancer. *N Engl J Med* 1973; 289: 1099-1103.
18. Zinkin LD, Brandwein C. Adenocarcinoma in Cröhn's colitis. *Dis Colon Rectum* 1980; 23: 115-117.