

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Colite ulcerosa

A propósito de um Caso Clínico

Paulo Ricardo Abrantes Pinho

Dissertação – Artigo tipo Case Report
Mestrado Integrado em Medicina

Porto
2013/2014

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Colite ulcerosa

A propósito de um Caso Clínico

Paulo Ricardo Abrantes Pinho

Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do
Porto
Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto

Orientadora: Dr.ª Anabela Maria Sousa da Rocha

Assistente Graduada de Cirurgia
Serviço de Cirurgia Geral – Unidade Digestiva
Centro Hospitalar do Porto
Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto

Agradecimentos:

À minha orientadora, Dra. Anabela Rocha, pela disponibilidade, apoio e recomendações cruciais para que este trabalho fosse possível.

À minha família e amigos, pelo modo como me apoiaram neste percurso que agora culmina.

Resumo:

Introdução: A Colite Ulcerosa é uma das entidades que integra a doença inflamatória intestinal. Constitui uma doença crónica que geralmente se inicia no reto, podendo estender-se, por continuidade, a segmentos mais proximais do cólon. Têm-se verificado avanços no conhecimento de factores predisponentes. A cirurgia é proposta nos doentes refratários ao tratamento médico, em risco de cancro colo-rectal, e ainda em situações de colite grave com hemorragia incontrolável ou evolução para megacólon tóxico. A patologia hepatobiliar mais comum associada à colite ulcerosa é a colangite esclerosante primária.

Caso clínico: Doente do sexo feminino com 30 anos de idade a quem aos 14 anos (1997) foi diagnosticada colangite esclerosante primária e hepatite auto-imune, que condicionaram transplante hepático em 2005. Com 21 anos de idade (em 2004) foi diagnosticada uma Colite Ulcerosa e foi instituída terapêutica médica com boa resposta durante 6 anos. Em Maio de 2010 iniciou corticoterapia mas manteve atividade da doença, traduzida endoscopicamente com úlceras exsudativas, erosões e focos de hemorragia subepitelial. Em Abril de 2011 foi submetida a colectomia total com ileostomia terminal e em 2013 realizou proctectomia reconstrutiva com bolsa ileoanal em S.

Conclusão: O diagnóstico da colite ulcerosa baseia-se na clínica e é sustentado pelos exames endoscópicos e histologia. O presente caso clínico serviu de base para relacionar o aparecimento e evolução da colite ulcerosa com outras doenças auto-imunes presentes na mesma doente: hepatite auto-imune e colangite esclerosante, que culminaram num transplante hepático. Contudo, a história clínica não permite corroborar de forma inequívoca a existência de uma relação na atividade destas patologias. Reforça-se a importância da corticoterapia não poder ser usada na manutenção da remissão da doença a longo prazo pelos riscos associados e que leva à necessidade de escalada na terapêutica farmacológica. A cirurgia tem indicações limitadas, contudo constituiu o tratamento definitivo após terapêutica médica a que a doença se tornou refratária.

Palavras-Chave: Colangite esclerosante primária, Colite ulcerosa, Doença inflamatória intestinal, Hepatite Auto-imune, Manifestações extraintestinais.

Abstract:

Introduction: Ulcerative colitis is one of the entities that integrates inflammatory bowel disease. It is a chronic disease that usually begins in the rectum and may extend, by continuity, to more proximal segments of the colon. There have been advances in the knowledge of predisposing factors. The surgery is proposed in patients at risk of colorectal cancer or refractory to medical treatment and also in situations of severe colitis with uncontrollable bleeding or progression to toxic megacolon. The most serious hepatobiliary pathology that is associated with ulcerative colitis is primary sclerosing cholangitis.

Case report: Female patient, 30 years old that was diagnosed with primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis at age 14 (1997), which conditioned liver transplant in 2005. At 21 years old (in 2004) the diagnosis of ulcerative Colitis was established and medical therapy was instituted with good response for 6 years. In May 2010 the patient began corticosteroid therapy but the disease activity remained, with exudative ulcers, erosions and subepithelial hemorrhage observed in the endoscopy. In April 2011 the patient underwent total colectomy with ileostomy terminal and in 2013 reconstructive proctectomy with ileoanal pouch S was performed.

Conclusion: The diagnosis of ulcerative colitis is based on clinical findings and is supported by endoscopy and histology. The present case was the basis for relating the onset and course of ulcerative colitis associated with other autoimmune diseases in the same patient: autoimmune hepatitis and sclerosing cholangitis, which culminated in a liver transplant. However, the clinical history does not corroborate unequivocally the existence of a relationship in the activity of these diseases. Surgery has limited indications, but was the definitive treatment for this patient, after medical therapy failure.

Keywords: Autoimmune hepatitis, extraintestinal manifestations, inflammatory bowel disease, sclerosing cholangitis, ulcerative colitis.

Conteúdos

Lista de abreviaturas.....	13
Introdução:	15
Caso clínico:	17
Discussão:.....	21
Conclusão:	31
Referências bibliográficas:.....	33

Lista de abreviaturas:

ANCA – anticorpo anticitoplasma de neutrofilos

ASCA – anticorpos anti-Saccharomyces cerevisiae

CCR – cancro colo-retal

CEP – colangite esclerosante primária

CMV – citomegalovírus

CPRE - colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

CU – colite ulcerosa

DII – Doença inflamatória intestinal

HAI – Hepatite auto-imune

Hb – Hemoglobina

pAnca – Anticorpos perinucleares

PMN – polimorfonucleares

THO – transplante hepático ortotópico

VS – velocidade de sedimentação

Introdução:

A Colite Ulcerosa (CU) é uma das entidades que integra a doença inflamatória intestinal (DII). Constitui uma doença crónica que geralmente se inicia no reto e pode estender-se, em continuidade, a segmentos mais proximais do cólon. A incidência da CU varia entre 7-9 casos por 100000 indivíduos, sendo a distribuição por sexos equilibrada. (1) (2)

A etiologia da CU não é consensual, contudo têm-se verificado avanços no conhecimento de factores predisponentes, nomeadamente ambientais e genéticos. (3)

Por vezes, os sintomas intestinais são discretos ou inexistentes durante um período de tempo significativo. O impacto na saúde mental é frequente. Doentes com CU sintomática exibem maiores níveis de ansiedade quando comparados com a população em geral. (4)

A patologia hepatobiliar mais frequente que está associada à colite ulcerosa é a colangite esclerosante primária (CEP). Há também um risco aumentado de hepatite auto-imune (HAI). Aspectos sugestivos de ambas as doenças (HAI e CEP) podem estar presentes no mesmo doente (síndrome de “overlap”). (5)

O tratamento da CU é primariamente médico. A cirurgia tem indicações limitadas, sendo proposta nos doentes refractários ao tratamento médico, nos pacientes em risco de cancro colo-rectal, e ainda em situações de colite grave com hemorragia incontrolável ou evolução para megacólon tóxico. (6)

Pretende-se proceder à revisão teórica da Colite Ulcerosa a partir de um caso clínico, discutindo as manifestações clínicas, diagnóstico, complicações e abordagem terapêutica da doença.

Caso clínico:

Doente do sexo feminino, atualmente com 31 anos de idade, caucasiana, não fumadora.

Em 1997, com 14 anos, iniciou quadro de emagrecimento (5 kg em 2 meses) e astenia associada a urina escura. O estudo analítico evidenciou alterações da função hepática com aumento das transaminases e a tomografia computadorizada demonstrou hepatomegalia volumosa e homogênea, sem lesões focais, associada a uma dilatação discreta e difusa das vias biliares intra-hepáticas e a esplenomegalia. Foi efetuada biópsia hepática que revelou acentuada desorganização arquitetural, devido a intensa fibrose que circunscruvia nódulos com proliferação canalicular e necrose “piecemeal” à periferia. Foi então estabelecido o diagnóstico de hepatite-autoimune (HAI), baseado nas alterações analíticas, histologia, aumento das imunoglobulinas totais e seropositividade para os anticorpos ANA, com seronegatividade para vírus das hepatites A, B e C.

Na mesma época, a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) efectuada mostrou vias biliares intra-hepáticas estiradas e pouco ramificadas com discretas irregularidades e dilatações associadas a fibrose, compatíveis com o diagnóstico de colangite esclerosante primária (CEP) associada à HAI. Iniciou terapêutica com prednisolona e azatioprina.

Aos 21 anos de idade (2004) iniciou quadro clínico caracterizado por aumento do número de dejeções diárias (cerca de quatro), alteração da consistência das fezes (líquidas) com sangue e muco, associada a dor abdominal e tenesmo. A sintomatologia descrita condicionou a realização de uma colonoscopia que revelou mucosa congestiva com perda do normal padrão vascular e erosões aftóides de uma forma contínua do reto até ao cego. Foram colhidas biópsias e estabelecido o diagnóstico de **Colite Ulcerosa**. Iniciou tratamento com Messalazina, com consequente resolução da sintomatologia e manteve a terapêutica anteriormente prescrita.

Em Maio de 2005 (22 anos de idade) foi submetida a um transplante hepático ortotópico (THO) com boa evolução do enxerto. Foi medicada com Tacrolimus e Azatioprina e pôde suspender a corticoterapia. Apresentou alguns episódios de diarreia no pós-transplante, que se resolveram espontaneamente.

Com 24 anos (2007) foi efetuada nova colonoscopia que evidenciou remissão endoscópica da colite ulcerosa.

Aos 27 anos de idade (Fevereiro de 2010) surgiu um novo aumento das dejeções diárias, por vezes com vestígios de sangue. A ileocolonoscopia (Figura 1) demonstrou íleon congestivo com focos de hemorragia subepitelial, bem como um atingimento contínuo desde o reto distal até ao cego, com hiperemia e focos de hemorragia subepitelial.

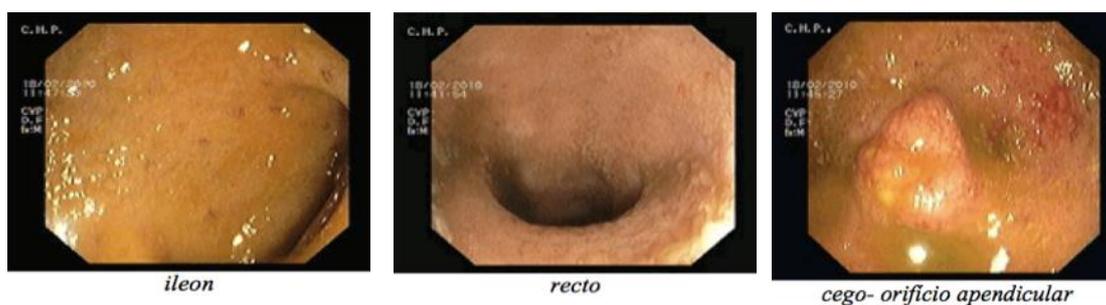


Figura 1: Ileocolonoscopia, Fevereiro de 2010

A histologia comprovou um infiltrado linfoplasmocitário, de polimorfonucleares e eosinófilos com citomegalovírus (CMV) negativo.

Em Maio de 2010 iniciou o 1º ciclo de prednisolona e otimização da terapêutica oral e tópicos (Messalazina). Obteve uma boa resposta, contudo ficava sintomática quando a redução da dose atingia os 15mg, ou seja tornou-se corticodependente. Em Setembro de 2010 foi efetuada nova ileocolonoscopia (Figura 2), que evidenciou uma pancolite ulcerosa com atividade endoscópica grave: reto com 4 úlceras exsudativas com 12 mm; congestões e erosões desde o sigmóide distal ao cego; cego ascendente, transverso e descendente com pequenos pseudopólipos; cego e cólon ascendente com úlceras; íleon congestivo.

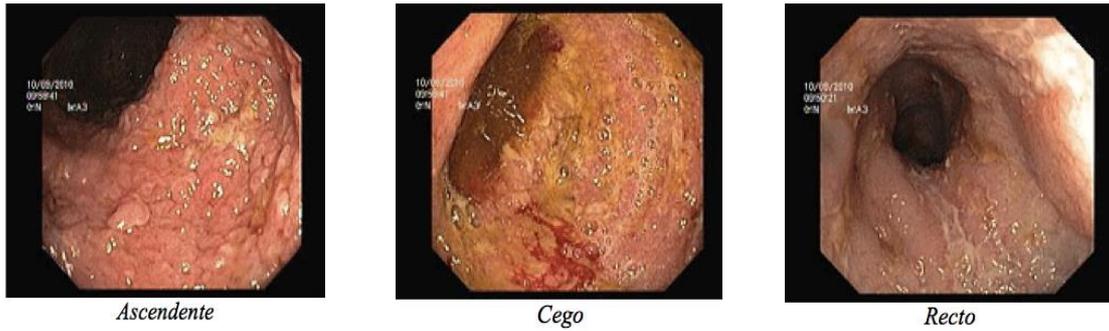


Figura 2: Ileocolonoscopia, Setembro de 2010

A histologia demonstrou diminuição mucosecretora, infiltrado linfoplasmocitário, de polimorfonucleares (PMN) e eosinófilos com microabscessos crípticos; sem displasia e CMV negativo.

Iniciou infliximab em Novembro de 2010. No mês seguinte surgiu um agravamento da sintomatologia: cerca de 10 dejeções diárias, predominantemente noturnas, com muco, raiadas de sangue, tenesmo, cólicas a preceder as dejeções e emagrecimento. Em Abril de 2011 manteve ausência de resposta ao fármaco biológico com anemia (Hemoglobina 11,3 g/dL), neutropenia (1120mm^3) e Proteína C reativa 23 vezes acima do limite superior do normal.

Tendo em conta a intratabilidade sob infliximab, que suspendeu, e a corticodependência, foi decidida terapêutica cirúrgica. Optou-se num primeiro tempo por colectomia total (figura 3) com ileostomia com o objetivo de suspender corticóides e melhorar o estado geral. Foi operada em abril de 2011 com 28 anos de idade.

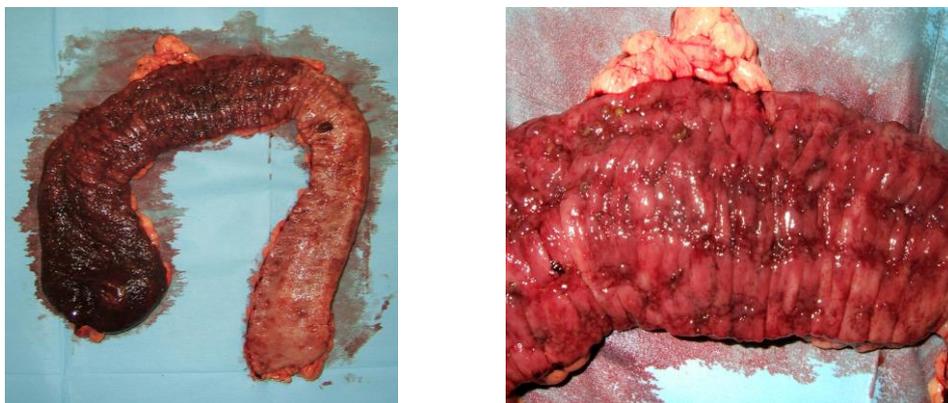


Figura 3: Peça operatória de colectomia total

Uma rectoscopia realizada em Janeiro de 2012 (Figura 4) mostrou proctite ulcerosa com atividade severa: mucosa retal edemaciada, ulcerada, com úlceras extensas recobertas de exsudado e com hemorragia espontânea. Foram colhidas biópsias, que evidenciaram alterações citoarquiteturais e inflamatórias compatíveis com este diagnóstico (proctite ulcerosa).



Figura 4: Rectoscopia, Janeiro de 2012

Aos 30 anos (Fevereiro de 2013) foi submetida a proctectomia total (Figura 5) com reconstrução com bolsa ileoanal em S e ileostomia de proteção. O pós-operatório decorreu sem complicações. Cinco meses depois foi submetida a encerramento da ileostomia, procedimento que decorreu sem intercorrências.

A histologia da peça operatória revelou extensa ulceração com infiltrado inflamatório polimórfico com sinais de atividade da CU, no entanto sem displasia.

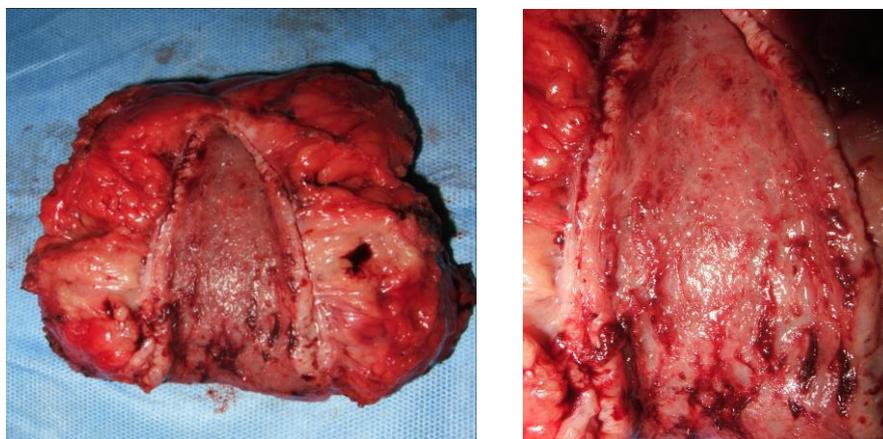


Figura 3: Peça operatória de proctectomia

Discussão:

Neste caso clínico documenta-se o aparecimento da colite ulcerosa após o diagnóstico prévio de hepatite auto-imune (HAI) e colangite esclerosante primária (CEP).

A **hepatite auto-imune** é uma doença crônica, idiopática, caracterizada histologicamente por um infiltrado inflamatório misto. Afeta predominantemente o sexo feminino. Foi efetuada uma biópsia hepática nesta doente no momento do diagnóstico, em conformidade com o recomendado pela literatura, já que há evidência de cirrose na apresentação até 30% dos casos. (7)

A **colangite esclerosante** primária constitui uma doença crônica inflamatória caracterizada por obstrução fibrótica idiopática estenosante das vias biliares intra e extra-hepáticas. (8) A estase biliar persistente que daí advém pode condicionar uma futura cirrose hepática ou evoluir para colangiocarcinoma entre 8 e 30% dos casos. (8, 9)

A hepatite auto-imune e colangite esclerosante primária podem co-existir, designando-se por síndrome de “overlap”. Este síndrome está descrito entre pelo menos 5-20% dos doentes com HAI, sendo mais comum em crianças. (5) A doente em estudo apresentava 14 anos aquando do diagnóstico, o que corrobora estes dados da literatura.

Doença hepática terminal e complicações resultantes de hipertensão portal desenvolvem-se frequentemente, e nesse caso o transplante hepático ortotópico (OLT) é a única terapia potencialmente curativa. Sem o transplante, a sobrevida média é de 12 a 15 anos depois do diagnóstico. (10) Mesmo sem o aparecimento destas complicações (como no caso desta doente, transplantada 8 anos depois do diagnóstico), a imprevisibilidade associada ao curso da doença, bem como o risco aumentado de patologia hepatobiliar maligna (fundamentalmente os colangiocarcinomas) são outros fatores que também devem fazer equacionar o transplante hepático. (11)

Episódios de diarreia após um transplante hepático (presentes nesta doente) são comuns, com uma incidência entre 10 a 43% (12). As causas mais comuns incluem os efeitos laterais da medicação imunossupressora, bem como infeções oportunistas, particularmente por *Clostridium difficile* e CMV. Contudo, em cerca de 1/3 dos casos,

a etiologia permanece desconhecida. (12)

A colangite esclerosante primária encontra-se associada a doença inflamatória intestinal (13) e mais comumente a colite ulcerosa em 55-75% dos pacientes. (14) (15). Pode surgir como manifestação extra-intestinal da CU ou apresentar-se e ser diagnosticada mais precocemente, como se evidencia neste caso clínico. Por esse motivo, ao ponderar um transplante hepático num doente com colangite esclerosante, deve-se efetuar antes uma colonoscopia. É importante diagnosticar e/ou caracterizar a importância de uma possível doença inflamatória intestinal subjacente. (16)

A incidência da **colite ulcerosa** varia entre 7-9 casos por 100000 indivíduos. A taxa de prevalência varia entre 90 e 505 no continente Americano e Europeu, tendo-se mantido estável. (1) No entanto existem áreas geográficas onde a incidência tem aumentado, nomeadamente na Ásia. (17)

A apresentação pode ocorrer em qualquer idade, contudo existe um primeiro pico entre os 15 e os 30 anos e um segundo pico menor entre a quinta e sétima década de vida. (18) O surgimento da CU com 21 anos de idade na doente em estudo é portanto concordante com os estudos epidemiológicos, que também revelam que a distribuição por sexos é equilibrada. (2)

A CU caracteriza-se por ser uma patologia não granulomatosa, que histologicamente pode apresentar-se com acumulação de neutrófilos polimorfonucleares nas criptas do cólon (abscessos crípticos), ulcerações epiteliais, edema e hemorragia, (19, 20) conforme evidenciado na doente em estudo. Frequentemente a doença está confinada à mucosa, com alterações discretas ao nível da submucosa. (19) A CU inicia-se frequentemente no reto distal, podendo estender-se, por continuidade, a segmentos mais proximais do cólon.

Embora a etiologia da colite ulcerosa não seja consensual, fatores genéticos, imunológicos e ambientais (particularmente durante a infância que afetem o desenvolvimento do sistema imune e microbiota) têm influência. (21)

Tipicamente pode ocorrer diarreia, presença de sangue nas fezes (que podem ter consistência alterada ou normal), urgência/tenesmo na defecação e dor abdominal crónica, (22) tal como descrito na apresentação inicial da CU relatada neste caso

clínico. Frequentemente a sintomatologia surge de forma insidiosa, contudo a doença pode apresentar-se de uma forma mais aguda, mimetizando uma etiologia infecciosa, que terá de ser excluída. (22) (23)

A doença pode-se classificar de acordo com a sua extensão em três subtipos: proctite (apenas com envolvimento do reto), colite esquerda ou distal (o limite proximal não ultrapassa o ângulo esplénico do cólon) e pancolite (envolvimento de todo o cólon). (24) Segundo a literatura, a inflamação não específica do íleo terminal (“backwash ileitis”) evidenciada em colonoscopia da doente em discussão, encontra-se em cerca de 10 a 20% dos casos. (24)

Uma crise aguda de CU pode ser classificada em ligeira, moderada e grave, segundo os critérios de *Truelove e Witts* (Tabela 1). (25)

Atividade da CU	Ligeira	Moderada	Grave
Número de dejeções sanguinolentas por dia	>4	4-6	>6
Temperatura corporal (°C)	Apirético	Subfebril	>37.8°C
Frequência cardíaca (FC) (batimentos por minuto)	Normal	Intermédia	>90
Hemoglobina (g/dl)	>11	10,5-11	<10,5
Velocidade de sedimentação (mm/hora)	<20	20-30	>30

Tabela 1: Critérios de Truelove e Witts

O índice de atividade de Montreal permite classificar a CU relativamente à sua atividade, em quatro categorias: S0-remissão, S1-Crise ligeira, S2 - crise moderada, S3- crise severa (Tabela 2). (26)

Atividade da CU	Definição
S0	Remissão Clínica
S1: Ligeira	<4 defeções/dia; VS normal
S2: Moderada	4-6 defeções/dia
S3: Severa	> 6 defeções/dia, sanguinolentas; FC > 90/min Temperatura > 37,5 °C Hb < 10,5g/dl; VS >30 mm/hora.

Tabela 2: Índice de atividade da CU (Montreal)

A avaliação da atividade da doença pode ainda ser complementada por dados laboratoriais e exames de imagem, nomeadamente a colonoscopia. (27) Estes ajudam também a distingui-la da doença de Crohn, conforme descrito na Tabela 3. (20)

Colite ulcerosa	Doença de Crohn
Envolvimento do cólon	Todo o intestino pode estar envolvido
Inflamação contínua, por continuidade, com início frequente no recto distal	Lesões intercaladas com mucosa normal
Inflamação exclusiva na mucosa e submucosa	Inflamação transmural
Sem granulomas	Frequentemente com granulomas não caseosos
Anticorpos pAnca positivos	Anticorpos ASCA positivos
Hemorragia comum	Hemorragia incomum
Rara fistulização	Fistulização frequente

Tabela 3: Diferenças entre a apresentação da CU e Doença de Crohn

Os marcadores serológicos mais frequentemente envolvidos na Colite Ulcerosa são os ANCA. Anticorpos perinucleares (pAnca) ou ANCA atípicos (xAnca) podem ser encontrados até 50-70% dos doentes com CU. Os anticorpos “anti-goblet cell” ocorrem em 15-28% dos pacientes com CU, possuindo uma elevada especificidade. (28)

O diagnóstico da CU é baseado na história clínica, sintomatologia, bem como achados laboratoriais, endoscópicos e histológicos típicos. (27) Na doente em estudo, o quadro clínico descrito, associado à colonoscopia e histologia, permitiu fazer o diagnóstico da doença.

As manifestações extra-intestinais mais frequentes da CU envolvem a pele (eritema nodoso, pioderma gangrenoso), olhos (episclerite, uveíte em 5-8% dos doentes) e ossos (osteoporose). Artropatias inflamatórias (predominantemente das grandes articulações) surgem em 10-15% dos doentes. Habitualmente estas manifestações respondem ao tratamento sistémico da doença primária. (29) Existe ainda uma associação com fenómenos tromboembólicos, tendo sido inicialmente descrita por *Bargen e Barker* em 1936. (30) Nesta doente, nenhuma destas manifestações se encontrava presente.

O risco de cancro colo-rectal num paciente com CU aumenta exponencialmente com a duração e extensão da doença. (31) A taxa anual de desenvolvimento de neoplasia foi estimada em 2% ao fim de 20 anos de doença e 8% depois de 30 anos. Um surgimento tardio da colite ulcerosa parece estar associado a uma maior incidência de CCR. (32)

Está preconizado que a vigilância do cancro colo-rectal (colonoscopia com biópsias a cada 2 anos) se efetue no máximo depois de 10 anos de doença, independentemente do nível de atividade da mesma. Com evidência microscópica de displasia (não existente nesta doente), deve ponderar-se colectomia profilática. (33) Deste modo os tumores podem ser diagnosticados mais precocemente, prevendo-se uma intenção curativa dos mesmos. (34)

Tendo em conta a associação já descrita de patologias nesta doente (colite ulcerosa e colangite esclerosante primária), é importante discutir e procurar relacionar a evolução natural de ambas as doenças. A literatura evidencia que a CU na presença

de CEP se apresenta habitualmente com uma maior prevalência de “backwash ileitis”, pancolite, malignidade colo-retal e uma sobrevida global inferior, (35, 36) ainda que possa ser pouco exuberante do ponto de vista sintomático. (37) Alguns estudos patológicos evidenciaram maior prevalência de inflamação no cólon direito. (40)

Outras investigações indicam que uma CEP em evolução com necessidade de transplante hepático ortotópico (THO) se associa a uma evolução mais moderada da CU (menor atividade da doença, menor necessidade de corticoterapia e azatioprina e menor necessidade de colectomia), bem como um menor risco de displasia e carcinoma do cólon antes do THO. (38) Sugere-se assim uma relação inversa entre a atividade da CU e CEP. Como tal, seria expectável um agravamento da CU após a cirurgia, embora o uso de medicações imunossupressoras no pós-cirúrgico possa alterar esta previsibilidade, tendo em conta que estas também constituem potenciais opções terapêuticas para a CU. (13)

Ainda assim, alguns estudos demonstraram um aumento das exacerbações da CU no pós-transplante hepático, apesar da terapêutica imunossupressora. (39) Doentes sem CU antes do THO podem ser diagnosticados com DII “de novo” na fase pós-transplantação ou aumentar a progressão da CU (40, 41), apesar de outros estudos não comprovarem alterações significativas no curso da doença. (42)

Transpondo para esta doente, verifica-se que as exacerbações mais significativas da colite ulcerosa só surgiram na fase pós transplante-hepático, o que é compatível com estes estudos. Ainda assim, a relação temporal não é significativa, dado que o agravamento da CU só surgiu 5 anos depois do THO.

A abordagem terapêutica inicial pode ser difícil, preconizando-se uma abordagem hepática primária em pacientes descompensados, mas com colite clinicamente controlada. (13) Pode ser ponderada colectomia inicial em doentes com colite ulcerosa severa ou displasia da mucosa, apesar do risco de descompensação hepática severa potencialmente fatal depois da cirurgia. (6). Na doente em estudo, a colite ulcerosa encontrava-se em fase de remissão quando o THO foi efetuado, o que condicionou naturalmente uma abordagem hepática primária.

O tratamento da colite ulcerosa é primariamente médico, visando o controlo da atividade da doença e prevenção das recidivas. Embora o mecanismo seja desconhecido, o tabaco parece ter um efeito protetor no desenvolvimento e exacerbações da CU. (43)

Os corticóides constituem o suporte primário da terapêutica aguda das formas moderadas, severas e fulminantes de CU. (44) (45) São bastante eficazes, ocorrendo remissão da CU em cerca de 60% dos doentes após o primeiro ciclo de corticoterapia sistémica. (25) Contudo, é importante ter em conta os seus efeitos secundários (por exemplo síndrome de Cushing ou supressão adrenal) e potenciais efeitos nefastos, particularmente em idades pediátricas: perturbações no desenvolvimento físico e mental, maior gravidade de possíveis infeções víricas (nomeadamente varicela). (46) (47)

A terapêutica imunossupressora e biológica justifica-se pelos mecanismos imunológicos subjacentes, incluindo-se neste grupo a azatioprina, ciclosporina, tacrolimus e infliximab. (48) O Tacrolimus está indicado na CU refractária, sem resposta à corticoterapia.

Na colite ulcerosa com atividade ligeira, os aminossalicilatos constituem a primeira opção terapêutica para induzir e manter a remissão da doença, podendo considerar-se o uso concomitante de corticoterapia apenas se não ocorrer remissão. (22)

Na colite ulcerosa moderada, os aminossalicilatos encontram-se igualmente preconizados, em associação com corticoterapia oral, que pode ser complementada com terapêutica tópica. Caso ocorra recidiva ao diminuir a dose de corticóide na colite ulcerosa moderada, pode optar-se por azatioprina ou infliximab. (48) Este último é um anticorpo monoclonal antagonista do TNF- α (49) e pode ser eficaz em induzir a remissão em doentes com UC moderada a severa, refratária a outras terapêuticas médicas. (50) Contudo, não foi eficaz em induzir a remissão na doente em estudo.

Na colite ulcerosa grave deve ser iniciada corticoterapia endovenosa. Se não ocorrer resposta, pode-se colocar a hipótese de ciclosporina endovenosa até 1 semana antes da terapêutica cirúrgica. (48) O uso do infliximab ainda não se encontra validado, embora alguns estudos mostrem benefícios na sua utilização. (50) Os doentes com CU com atividade grave e fulminante devem ser acompanhados com monitorização

laboratorial, clínica e radiológica. O apoio nutricional é igualmente importante, estando indicada a alimentação entérica ou (na sua impossibilidade) nutrição parentérica. (45)

Nesta doente, importa referenciar que a abordagem médica habitual da CU se encontrava comprometida pelo facto da mesma já fazer imunossupressão (com Tacrolimus e Azatioprina) devido ao THO.

Segundo a literatura, a Colite Ulcerosa, em doentes que sofreram transplante hepático tratados precocemente com corticóides, parece ter um curso mais agressivo após a descontinuação dessa terapêutica, mesmo mantendo a imunossupressão com outros fármacos. *Haagsma et al.* (41) concluiu que o uso de Tacrolimus está mais frequentemente associado a exacerbações da CU pós THO e que doentes com imunossupressão tripla (ciclosporina, azatioprina e prednisolona) apresentam menor atividade da CU depois do transplante hepático. Existe portanto evidência de que a terapêutica com corticóides seja necessária para a resposta da terapêutica médica da CU em pacientes que sofreram THO (51), como foi o caso desta doente, que se tornou cortico-dependente. Contudo, as complicações associadas ao seu uso não os tornam uma alternativa na manutenção da remissão da doença a longo prazo. (51)

Apesar de a doente ter sido medicada com Tacrolimus e Azatioprina no pós-transplante, alguns estudos sugerem que regimes de tratamento com azatioprina devem ser usados em detrimento de regimes que incluam tacrolimus para prevenir a recorrência da CU após um transplante de órgão sólido. (41) Outro estudo evidenciou ainda que doentes com CU e CEP tratados com ácido ursodesoxicólico tinham menos displasia no cólon, sugerindo que este pode ter um efeito quimiopreventivo. (52)

A morbi-mortalidade da CU tem vindo a diminuir ao longo do tempo. A cirurgia (colectomia) tem indicações limitadas, sendo proposta nos doentes refratários ao tratamento médico, bem como em doença fulminante e suspeita de megacólon tóxico, perfuração ou carcinoma. (50) Aproximadamente 25% dos doentes com colite severa não respondem à terapia intravenosa com corticóides e terão de ser submetidos a colectomia urgente. (53)

As duas opções cirúrgicas mais comuns incluem a proctocolectomia com ileostomia e proctocolectomia total com bolsa ileoanal. (54) A primeira encontra-se apenas indicada em pacientes com função esfíncteriana comprometida, que não

consigam manter continência após a bolsa íleo-anal, o que não sucedia com esta doente. Também pode estar indicada se a anastomose íleo-anal for tecnicamente impossível de ser efectuada (por exemplo pacientes muito obesos ou com mesos curtos) ou em caso de neoplasia do reto que necessite de uma amputação abdomino-perineal com ileostomia definitiva. (55)

A proctocolectomia com reconstrução com bolsa ileoanal constitui uma abordagem terapêutica segura em doentes transplantados hepáticos por CEP em associação com colite ulcerosa. (56) Na doente em discussão a opção foi uma bolsa em S com anastomose ileo-anal mecânica, devido ao facto do mesentério ser curto.

A cirurgia eletiva pode ser feita por laparoscopia, com a vantagem de uma recuperação mais rápida e habitualmente menor duração do internamento hospitalar. (57).

Conclusão:

A Colite Ulcerosa é uma doença inflamatória crônica que causa morbidade significativa. A sua etiologia continua desconhecida, contudo verifica-se a influência de vários fatores num indivíduo geneticamente predisposto, gerando um estado de disfunção associada a uma resposta imune intestinal hiperativa.

As formas mais extensas de CU conferem um maior risco de mortalidade e de carcinoma colo-rectal. O diagnóstico baseia-se na clínica e é sustentado pelos exames endoscópicos e histologia: inflamação característica da mucosa, com início no reto e progressão proximal por continuidade. Pode-se classificar de acordo com a sua extensão em três subtipos: proctite, colite esquerda e pancolite.

O presente caso clínico serviu de base para uma discussão e revisão teórica da Colite Ulcerosa, procurando simultaneamente relacionar o seu aparecimento e evolução com outras doenças auto-imunes presentes na mesma doente: hepatite auto-imune e colangite esclerosante, que culminaram num transplante hepático.

A associação entre estas patologias encontra-se descrita na literatura, contudo a doente em estudo tem a particularidade da manifestação extra-intestinal ter precedido a doença cólica. Ao contrário do que sugerem diversos estudos mencionados, a história desta doente não permite corroborar de forma inequívoca a existência de uma relação inversa entre a atividade da CU e CEP, dado que o agravamento da Colite Ulcerosa apenas surge 5 anos após o transplante hepático.

Durante a última década têm sido desenvolvidos novos fármacos para o tratamento de Colite Ulcerosa, tornando-se cada vez mais relevante a terapêutica de manutenção da remissão da doença. De acordo com os aspetos da literatura revistos paralelamente à discussão do caso clínico abordado, constatou-se que a doente foi tratada conforme as opções mais recomendadas atualmente, não se observando nenhuma divergência neste ponto. Reforça-se a importância da corticoterapia não estar preconizada na manutenção da remissão da doença a longo prazo pelos riscos associados.

Com o passar do tempo, o rastreio de complicações (nomeadamente neoplásicas ou associadas à terapia) assume particular importância.

A cirurgia tem indicações limitadas, contudo constitui o tratamento definitivo da CU após terapêutica médica à qual a doente se tornou refratária.

Referências bibliográficas:

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54 e42; quiz e30.
2. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2001;344(11):808-14.
3. Antony Pana MS, b, Ralf Lubckea, Michael Schultza. Fulminant ulcerative colitis despite maximal immunosuppression following liver transplantation: A case report and literature review.
4. Talley NJ, Abreu MT, Achkar JP, Bernstein CN, Dubinsky MC, Hanauer SB, et al. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2011;106 Suppl 1:S2-25; quiz S6.
5. Trivedi PJ, Hirschfield GM. Review article: overlap syndromes and autoimmune liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(6):517-33.
6. Post AB, Bozdech JM, Lavery I, Barnes DS. Colectomy in patients with inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Dis Colon Rectum*. 1994;37(2):175-8.
7. Anita Abhyankar EBTaAB. Immunosuppressive Therapy in Immune-Mediated Liver Disease in the Non-Transplanted Patient. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013;7(1):18-28.
8. Lazaridis KN WR, Porayko MK, Ludwig J. Primary sclerosing cholangitis 1999. 649-78 p.
9. Kidist K. Yimam CLB. Diagnosis and classification of primary sclerosing cholangitis.
10. Harrison J, McMaster P. The role of orthotopic liver transplantation in the management of sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 1994;20(1 Pt 2):14S-9S.
11. Goss JA SC, Farmer DG, Arnaout WS, Seu P, Markowitz JS, Martin P, Stribling RJ, Goldstein LI, Busuttil RW. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. A 12-year single center experience. *Ann Surg*. 1997;225(5):472-81.
12. Ginsburg PM, Thuluvath PJ. Diarrhea in liver transplant recipients: etiology and management. *Liver Transpl*. 2005;11(8):881-90.
13. Navaneethan U, Choudhary M, Venkatesh PG, Lashner BA, Remzi FH, Shen B, et al. The effects of liver transplantation on the clinical course of colitis in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012.
14. Wiesner RH, LaRusso NF. Clinicopathologic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 1980;79(2):200-6.
15. Broome U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis*. 2006;26(1):31-41.
16. U. Navaneethan PGKV, B. A. Lashner, B. Shen & R. P. Kiran. The impact of ulcerative colitis on the long-term outcome of patients with primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012.
17. Ho GT LC, Satsangi J. Ulcerative colitis . *Medicine* 2007.35(5):277-82.

18. SB H. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 2006:12:S3–9.
19. Vecchi M, Saibeni S, Devani M, Rondonotti E, De Franchis R. Review article: diagnosis, monitoring and treatment of distal colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17 Suppl 2:2-6.
20. Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(1):79-94.
21. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):307-17.
22. Karsten Conrad DR, Martin W. Laass Review: Diagnosis and classification of ulcerative colitis.
23. Dejaco C, Oesterreicher C, Angelberger S, Puspok A, Birner P, Poetzi R, et al. Diagnosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. *Endoscopy*. 2003;35(12):1004-8.
24. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 Suppl A:5A-36A.
25. Truelove SC WL. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041–8.
26. Rizzello F, Gionchetti P, Venturi A, Campieri M. Review article: medical treatment of severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17 Suppl 2:7-10.
27. Barnes BH, Borowitz SM, Saulsbury FT, Hellems M, Sutphen JL. Discordant erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in children with inflammatory bowel disease taking azathioprine or 6-mercaptopurine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38(5):509-12.
28. Conrad K BM, Stöcker W. Anti-intestinal goblet cell antibodies. Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL. *Autoantibodies* 2nd ed Elsevier. 2006:417–22.
29. Paul T, Kefalides M, and Stephen B. Hanauer. *Ulcerative Colitis: Diagnosis and Management: Case Study and Commentary*.
30. Bargen JA BN. Extensive arterial and venous thrombosis complicating chronic ulcerative colitis. *Arch Intern Med* 1936 .58:17-31.
31. Castano-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(7):645-59.
32. BA L. Recommendations for colorectal cancer screening in ulcerative colitis: a review of research from a single university - based surveillance program. *Am J Gastroenterol*. 1992;87:168 – 75.
33. RD O. Adenomas and adenoma - like DALMs in chronic ulcerative colitis: a clinical, pathological, and molecular review. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1746 – 50.
34. Soki Nishiyama SO, Shinji Tanaka, Nana Hayashi, Ryohei Hayashi, Kenta Nagai, Yoshitaka Ueno, Fumio Shimamoto, Koji Arihiro, Kazuaki Chayama. Is It Possible to Discriminate Between Neoplastic and Nonneoplastic Lesions in Ulcerative Colitis by Magnifying Colonoscopy? *Inflammatory Bowel Diseases*. 2014;20(3):508-13.

35. Loftus EV SW, Lindor KD. Interactions between chronic liver disease and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Disease* 1997;3: 288–302.
36. Joo M, Abreu-e-Lima P, Farraye F, Smith T, Swaroop P, Gardner L, et al. Pathologic features of ulcerative colitis in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(6):854-62.
37. Lundqvist K BU. Differences in colonic disease activity in patients with ulcerative colitis with and without primary sclerosing cholangitis: a case control study. *Dis Colon Rectum.* 1997;40:451–6.
38. Navaneethan U VP, Mukewar S. Progressive primary sclerosing cholangitis requiring liver transplantation is associated with reduced need for colectomy in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(5):540-6.
39. Miki C, Harrison JD, Gunson BK, Buckels JA, McMaster P, Mayer AD. Inflammatory bowel disease in primary sclerosing cholangitis: an analysis of patients undergoing liver transplantation. *Br J Surg.* 1995;82(8):1114-7.
40. Dvorchik I, Subotin M, Demetris AJ, Fung JJ, Starzl TE, Wieand S, et al. Effect of liver transplantation on inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2002;35(2):380-4.
41. Haagsma EB, Van Den Berg AP, Kleibeuker JH, Slooff MJ, Dijkstra G. Inflammatory bowel disease after liver transplantation: the effect of different immunosuppressive regimens. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(1):33-44.
42. Shaked A CJ, Goldstein L, Busuttil RW. The interrelation between sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in patients undergoing liver transplantation. *Ann Surg* 1992;215: 598–603.
43. FJ Z. Smoking and nicotine in inflammatory bowel disease: good or bad for cytokines? *Mediators Inflamm* 1998;7(3):153-5.
44. Ho GT, Chiam P, Drummond H, Loane J, Arnott ID, Satsangi J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(2):319-30.
45. Javier P Gisbert FG. Treatment of severe steroid refractory ulcerative colitis.
46. Haller C MJ. A perspective on inflammatory bowel disease in the child and adolescent at the turn of the millennium. *Curr Gastroenterol Rep* 2000. 2011;3:263-71.
47. Felipe Ordonez FL, Danielle Canioni, Cecile Talbotec, Jean-Christophe Fournet, Nadine Cerf-Bensussan, Olivier Goulet, Jacques Schmitz, and Frank M. Ruellemele. Pediatric Ulcerative Colitis Associated with Autoimmune Diseases: A Distinct Form of Inflammatory Bowel Disease?
48. Peixe B, Nonteriro Estela., Magro F., Portela, F., Cremers, I., Deus, J. & Cotter. J. Terapêutica Farmacológica na Doença Inflamatória Intestinal, GEDII. 2007.
49. Miele E, Markowitz JE, Mamula P, Baldassano RN. Human antichimeric antibody in children and young adults with inflammatory bowel disease receiving infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38(5):502-8.
50. Alexander C. Ford WJS, Khurram J. Khan, Stephen B. Hanauer, Nicholas J. Talley, and Paul Moayyedi. Efficacy of Biological Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 106(4). 2011:644-59.

51. G V Papatheodoridis MH, P K Mistry, B Davidson, K Rolles, A K Burroughs. Ulcerative colitis has an aggressive course after orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 1998;43(5): 639-44.
52. Tung BY EM, Haggitt RC. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001;134:89-95.
53. Hyde GM, Jewell DP. Review article: the management of severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11(3):419-24.
54. Peter W.G. Carne JHP. Technical Aspects of Ileoanal Pouch Surgery. *Clin Colon Rectal Surg* 2004;17(1): 35-41.
55. Phillips RK, Ritchie JK, Hawley PR. Proctocolectomy and ileostomy for ulcerative colitis: the longer term story. *J R Soc Med*. 1989;82(7):386-7.
56. M.C. Bosso PEM, A. Ricchiuti, A. Giacardi, D. Cocchis, M. Campi, M. Palisi, M. Salizzoni. Proctocolectomy for Ulcerative Colitis After Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis.
57. Young-Fadok TM DE SW, Tremaine WJ. A case - matched study of laparoscopic proctocolectomy and ileal pouch - anal anastomosis (PC-IPAA) versus open PC-IPAA for ulcerative colitis (UC). *Digestive Disease Week* 2001. 2001.