

Retocolite ulcerativa e artrite reumatoide: uma rara associação – relato de caso

Vitor Alves Cruz¹, Lúcio Yamaguchi², Carolina Nazeozeno Ribeiro³,
Vanessa de Oliveira Magalhães⁴, Jozelia Rego⁵, Nilzio Antonio da Silva⁶

RESUMO

A retocolite ulcerativa é uma desordem autoimune de etiologia desconhecida. Embora o intestino grosso represente o principal foco de autoimunidade, trata-se, na verdade, de uma doença sistêmica com inúmeras manifestações extraintestinais, inclusive articulares. A associação frequente entre diversas doenças autoimunes em um mesmo paciente é descrita na literatura. No entanto, é rara a coexistência entre retocolite ulcerativa e artrite reumatoide. Os autores relatam um caso de retocolite ulcerativa associada à artrite reumatoide em que a colite precedeu em 12 anos o aparecimento da artropatia inflamatória.

Palavras-chave: artrite reumatoide, proctocolite, espondiloartropatias.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

A retocolite ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória sistêmica, de causa desconhecida e de natureza essencialmente autoimune. Afeta predominantemente o cólon e o reto, resultando em diarreia crônica. Embora a associação entre doenças autoimunes seja conhecida, é rara a coexistência de retocolite e artrite reumatoide (AR).¹

O envolvimento articular ocorre tanto na RCU quanto na doença de Crohn, observado em até 30% dos casos. São descritos dois padrões de acometimento: a forma espondilítica e a forma periférica. Ambas podem preceder o quadro intestinal, embora geralmente a artropatia se manifeste posteriormente à colite.²

A forma espondilítica é clínica e radiologicamente similar à espondilite anquilosante. A artropatia periférica costuma apresentar-se como oligoartrite assimétrica, afetando predominantemente os membros inferiores. É geralmente de curso mais agudo em relação à AR, não erosiva e, em geral, o controle

da inflamação intestinal induz sua remissão. No entanto, pode ser crônica e erosiva em 10% dos pacientes – Norton *et al.*³ descreveram pacientes com artropatia atípica, com erosões, destruição e deformidades em associação à doença de Crohn. Na maioria dos casos é soronegativa, embora o fator reumatoide (FR), em baixo título, possa ocorrer eventualmente. Não há descrição de associação com o autoanticorpo contra as proteínas citrulinadas (anti-CCP). É rara a artrite das pequenas articulações das mãos e dos punhos. Tal envolvimento torna obrigatório o diagnóstico diferencial com a AR – especialmente quando o FR é positivo.²⁻⁴

Em muitos casos, torna-se um desafio o diagnóstico diferencial entre a artropatia secundária à própria doença inflamatória intestinal, também chamada de enteropática, e a ocorrência de manifestações articulares relacionadas a outras entidades nosológicas concomitantes à RCU.

Os autores relatam um caso de associação entre RCU e AR, em que a colite precedeu em 12 anos o aparecimento da artropatia inflamatória.

Recebido em 07/02/2011. Aprovado, após revisão, em 08/05/2012. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse.

Serviço de Reumatologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás – UFG

1. Reumatologista; Médico-Assistente do Serviço de Reumatologia e Coordenador do Ambulatório de Artrite Reumatoide, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás – HC-UFG

2. Residente (R1) de Reumatologia, HC-UFG

3. Residente (R2) de Reumatologia, HC-UFG

4. Reumatologista; Médica-Assistente do Serviço de Reumatologia, HC-UFG

5. Reumatologista; Doutora em Ciências da Saúde, UFG; Professora-Adjunta da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina, UFG

6. Doutor em Reumatologia, Universidade de São Paulo – USP; Professor Titular da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina, UFG

Correspondência para: Vitor Alves Cruz. Departamento de Clínica Médica – Serviço de Reumatologia. 1ª Avenida, s/n – Setor Leste Universitário. CEP: 74605-020. Goiânia, GO, Brasil. E-mail: vitorcruz@msn.com

RELATO DE CASO

IOR, mulher, natural e procedente de Santana, Bahia, procurou o Ambulatório de Reumatologia em maio de 2005 com queixas de dor e edema em segundo, terceiro e quarto interfalangeanos proximais (IFP) de ambas as mãos e punhos, com rigidez matinal de 1h e 30 min. Referia início dos sintomas em 2001. Negava outras queixas articulares, síndrome seca, fotossensibilidade, úlceras orogenitais, erupção cutânea e fenômeno de Raynaud. Relatou quadro de diarreia crônica em tratamento com coloproctologista. Antecedentes: diagnóstico de RCU em 1989. Na época, apresentava diarreia líquida com muco, pus e sangue há seis meses, com colonoscopia evidenciando pancolite, úlceras longitudinais e pseudopólipos. A biópsia exibiu infiltração intensa de polimorfonucleares na mucosa, com abscessos de cripta. Fazia uso regular de sulfassalazina 2 g/dia.

Ao exame físico, apresentava artrite em segundo, terceiro e quarto IFP das mãos e punhos, sem outras anormalidades. Os exames complementares apresentaram hemograma normal, velocidade de hemossedimentação 60 mm, proteína C-reativa positiva, função renal e hepática normais, FR 451 UI/mL, anti-CCP 439,5 UI/mL, fator antinuclear 1:40 padrão nuclear pontilhado fino, ANCA negativo. Raio x de mãos mostrou acentuada redução do espaço articular no carpo e erosões marginais no processo estiloide da ulna, bilateralmente (Figura 1). Concluiu-se por AR associada à RCU. Foi prescrito metotrexato 15 mg/semana, com melhora do quadro articular. Em dezembro de 2009 houve reativação dos quadros intestinal e articular. Foi rediscutida a abordagem terapêutica e optou-se pelo início de terapia anti-TNF, com melhora significativa dos sintomas tanto articulares quanto intestinais.



Figura 1
Redução simétrica do espaço articular nos punhos com erosões bilaterais no processo estiloide da ulna.

DISCUSSÃO

Não é incomum a coexistência entre a AR e outras doenças autoimunes, como tireoidite autoimune, vitiligo e lúpus eritematoso sistêmico. A principal associação relatada é com a síndrome de Sjögren, ocorrendo em até 30% dos casos. A associação com doença inflamatória intestinal é raramente observada.^{2,5}

A associação entre AR e RCU é uma descrição rara na literatura. Aoyangi *et al.*,⁶ em coorte prospectiva realizada entre 1980 e 1989 com pacientes portadores de RCU, não observaram nenhum caso de sobreposição com AR. Utsunomiya⁷ encontrou em seu estudo prevalência de 0,4% de AR em 5.833 pacientes portadores de RCU. Sawada⁸ identificou a mesma prevalência em estudo menor, com 1.433 pacientes. Snook *et al.*⁹ descreveram apenas sete casos de AR em 858 pacientes com RCU. Na maioria dos relatos, a RCU complicava o curso da AR estabelecida.⁵⁻⁹

Em nosso estudo, o início insidioso, o envolvimento das pequenas articulações de mãos e punhos, os achados radiológicos e o FR e o anti-CCP positivos sustentam a hipótese da coexistência de AR e RCU. O anti-CCP está raramente presente em outras doenças reumáticas, como a artrite psoriásica. Parece estar diretamente relacionado ao tabagismo, que amplifica o processo de citrulinização de autoantígenos. Até 1% dos controles saudáveis, e de 2%–5% dos controles doentes, têm reatividade ao anti-CCP, geralmente em títulos baixos, com valor médio de 39 UI/mL. Altas concentrações do anti-CCP são quase exclusivamente associadas à AR.¹⁰

A relação entre AR e RCU não está claramente definida. Supõe-se que determinados genes poderiam predispor simultaneamente às duas condições. Até o momento, porém, nenhum fator de risco genético foi apontado. Estudos realizados em pacientes portadores de RCU e controles sugerem que o HLA-DR4 atuaria como fator protetor para colite. Tal fato poderia justificar a rara associação, uma vez que tal antígeno do complexo principal de histocompatibilidade classe II tem papel importante na patogênese da AR.¹¹

O uso de imunossupressores no tratamento da RCU também pode exercer papel relevante na baixa frequência da associação com a AR. Fármacos como a sulfassalazina e os corticosteroides inibem a resposta inflamatória sistêmica, o que justificaria a menor incidência de outras patologias autoimunes concomitantes à doença inflamatória intestinal.

A resposta imune anormal a bactérias intestinais foi demonstrada em diferentes tipos de artrite. Alguns estudos em modelos animais revelaram que fragmentos da parede celular bacteriana, principalmente os complexos de polissacarídeos,

podem desencadear tanto sinovite quanto colite por meio da ativação das células T. A infecção no trato gastrointestinal pode, portanto, ter papel relevante tanto na RCU quanto na AR.^{12,13} Asada *et al.*² descreveram a associação RCU/AR concomitantemente à deficiência seletiva de IgA. Tal alteração predispõe a quebra da barreira contra a flora intestinal, ampliando a exposição das células imunes da mucosa a antígenos bacterianos.²

A confirmação do aumento da expressão de interleucina 15 na mucosa intestinal – tal como ocorre na sinóvia reumatoide – e ainda a fraca evidência do predomínio da resposta Th2 na RCU, sustentam o elo entre as duas entidades. No entanto, tais achados são ainda insuficientes para a total compreensão dos mecanismos envolvidos na coexistência entre as duas doenças.^{12,13}

Recentemente, Amezcua *et al.*¹⁴ descreveram um caso de RCU em paciente portador de AR após uso do abatacepte. Especula-se que o uso de tal fármaco modificaria o balanço de mediadores pró-inflamatórios e o perfil linfocítico, favorecendo a ocorrência de uma nova doença autoimune. O bloqueio à coestimulação poderia interferir na manutenção e no desenvolvimento das células T regulatórias, que controlam a inflamação intestinal.¹⁴

A colite pode complicar o curso da AR. Nesse caso, ocorrência de vasculite reumatoide, colite fármaco-induzida, amiloidose secundária e ainda colites infecciosas (colite pseudomembranosa e colite por citomegalovírus) devem ser consideradas.^{13,14}

Em pacientes nos quais a AR ocorre no curso da RCU estabelecida, o principal diagnóstico diferencial é com a artropatia secundária à própria doença inflamatória intestinal.¹³

Na ocorrência de artrite periférica em pacientes com doença inflamatória intestinal, o diagnóstico de artropatia enteropática deve ser aventado com cautela. Embora até 30% dos pacientes possam apresentar tal manifestação sistêmica, diagnósticos diferenciais como sobreposição com AR não devem ser negligenciados. Mais estudos são necessários para melhor compreensão dos mecanismos fisiopatogênicos determinantes nessa rara associação.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

1. Adachi Y, Hinoda Y, Takahashi H, Nakagawa N, Sakamoto H, Itoh F *et al.* Rheumatoid arthritis associated with ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 1996; 31(4):590–5.
2. Asada Y, Isomoto H, Shikuwa S, Wen CY, Fukuda E, Miyazato M *et al.* Development of ulcerative colitis during the course of rheumatoid arthritis: Association with selective IgA deficiency. *World J Gastroenterol* 2006; 12(32):5240–3.
3. Norton KI, Eichenfield AH, Rosh JR, Stern MT, Hermann G. Atypical arthropathy associated with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1993; 88(6):948–52.
4. Lanna CCD, Ferrari MLA, Carvalho MAP, Cunha AS. Manifestações articulares em pacientes com Doença de Crohn e na Retocolite Ulcerativa. *Rev Bras Reumatol* 2006; 46(Suppl. 1):45–51.
5. Sugisaki K, Honma F, Hiwada H, Shio K, Shioya Y, Fulaya E *et al.* Ulcerative colitis occurring in the course of rheumatoid arthritis: A case successfully treated with mesalamine enema. *Intern Med* 2004; 43(11):1046–50.
6. Utsunomiya T, Kitahara T, Shinohara H, Suzuki K, Yokota A. An epidemiological study of idiopathic proctocolitis in Japan. *Gastroenterol (Tokyo)* 1989; 11(18):140–9.
7. Aoyanagi T, Nakajima H, Ozaki M. Inflammatory bowel disease and extra bowel lesions. *Internal Med* 1990; 66(7):1068–71.
8. Sawada T, Higuchi Y, Shinozaki M. Extra-intestinal complications in IBD. *Annual Report of the Research Committee of Inflammatory Bowel Disease* 1993; 105–8.
9. Snook JA, de Silva HJ, Jewell DP. The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease. *Q J Med* 1989; 72(269):835–40.
10. Silva AF, Matos AN, Lima AMS, Lima EF, Gaspar AP, Braga JAF, Carvalho EM. Valor diagnóstico do anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico na artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2006; 46(3):174–80.
11. Toyoda H, Wang SJ, Yang HY, Redford A, Magalong D, Tyan D *et al.* Distinct associations of HLA class II genes with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1993; 104(3):741–8.
12. Kobayashi H, Fuchigami T. Gastrointestinal lesions in rheumatoid arthritis. *Stomach and intestine* 2003; 38:521–8.
13. Aydin Y, Ozçakar L, Yildiz M, Akinci A. Liason between rheumatoid arthritis and ulcerative colitis. *Rheumatol Int* 2003; 23(1):47–8.
14. Amezcua-Guerra LM, Hernández-Martínez B, Pineda C, Bojalil R. Ulcerative colitis during CTLA-4Ig therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Gut* 2006; 55(7):1059–60.