

Febre de origem obscura em portador de Neurofibromatose tipo 1 e doença de Crohn

Fever of unknown origin in a patient with type 1 Neurofibromatosis and Crohn's disease

José Galvão-Alves

Membro Titular da Academia Nacional de Medicina
Professor Titular de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques
Professor Titular de Pós-Graduação em Gastroenterologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro
Chefe da 18ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro

Marta Carvalho Galvão

Professora de Radiologia da Fundação Técnico Educacional Souza Marques (FTESM)
Médica Radiologista do Hospital Federal da Lagoa-RJ
Membro Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia
Mestre em Radiologia pela UFRJ

Bruna Cerbino de Souza

Médica do Staff do Hospital Pró-Cardíaco (RJ)
Membro Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG)
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Clínica Médica (SBCM)
Médica da 18ª enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do RJ – Serviço do Prof. José Galvão-Alves

Correspondência

Prof. José Galvão-Alves

Rua Sorocaba, 477 / sala 202 - Botafogo
Rio de Janeiro - RJ – CEP 22271-110
e-mail: jgalvaorj2014@gmail.com

RESUMO

O avanço da Medicina Nuclear nos últimos anos vem trazendo perspectivas inovadoras tanto na área diagnóstica como na terapêutica, incorporando à prática clínica novas e distintas técnicas, capazes de auxiliar em diagnósticos cada vez mais precoces, que por sua vez possibilitam iniciar tratamentos mais precisos, gerando desfechos clínicos favoráveis. Desse modo, a cintilografia com ^{99m}Tc-leucócitos polimorfonucleares marcados tem sido útil na localização de processos inflamatórios/infecciosos, tendo importante papel em diversas áreas, elucidando situações clínicas até então desafiadoras. Nosso objetivo, através da descrição de um paciente com doença de Crohn, neurofibromatose tipo 1 e febre de origem obscura, é demonstrar a importância dos métodos complementares, em especial os leucócitos marcados, na elucidação diagnóstica precoce, permitindo uma melhor e decisiva qualificação da prática médica.

Palavras-chave: Neurofibromatose tipo 1, doença de Crohn, doença de Von Recklinghausen.

ABSTRACT

The advance of Nuclear Medicine in recent years has brought perspectives innovative in both the diagnostic and therapeutic areas, incorporating the clinical practice new and different techniques, capable of assisting in diagnoses increasingly precocious, which in turn make it possible to start treatments more accurate, generating favorable clinical outcomes. Thus, the scintigraphy with ^{99m}Tc-labeled polymorphonuclear leukocytes has been useful in localizing inflammatory/infectious processes, playing an important role in several areas, elucidating previously challenging clinical situations. Our goal, through the description of a patient with Crohn's disease, neurofibromatosis type I and fever of obscure origin, is to demonstrate the importance of complementary methods, especially marked leukocytes, in early diagnostic elucidation, allowing for a better and decisive qualification of medical practice.

Keywords: Neurofibromatosis type I, Crohn's disease; von Recklinghausen's disease.

RELATO DE CASO

Identificação

Paciente P.F.B., masculino, 35 anos, branco, solteiro, jornalista, natural e procedente do Rio de Janeiro.

Queixa Principal

Diarreia e enterorragia.

História da Doença Atual

Há oito meses, dor abdominal tipo cólica, intensa, associada à diarreia com frequência acima de seis episódios por dia, com fezes de predomínio líquido, não alteradas pela ingesta alimentar ou pelo jejum, e com presença episódica de sangue vivo associado. Evoluiu com perda ponderal de, pelo menos, 4kg desde o início do quadro, além de sudorese noturna, náusea e vômitos.

História Patológica Pregressa

Neurofibromatose tipo 1 diagnosticada ainda na infância, evoluiu com hipertensão intracraniana aos cinco anos, sendo instituída derivação ventrículo-peritoneal (DVP). Com quinze anos, apresentou episódio de peritonite secundária à DVP, tendo sido realizada apendicectomia, sem melhora. Desenvolveu cisto liquórico retroperitoneal, sendo necessária drenagem cirúrgica. Introduzida nova modalidade de drenagem valvulada, ventrículo atrial, seguida de sepse. Realizado novo sistema de drenagem ventrículo-peritoneal, com sucesso.

História Psicossocial

Nega antecedentes de etilismo e tabagismo.

História Familiar

Pais não apresentam neurofibromatose tipo 1. Vários membros familiares maternos com antecedentes de câncer.

Exame Físico

Hidrocefalia, hidratado, hipocorado (+/4+), anictérico, acianótico, manchas café com leite (> 6) com mais de 1,5cm em seu maior diâmetro, inúmeros neurofibromas palpáveis em cabeça, pescoço, parede torácica e abdominal. Peso: 66kg.

- Sinais Vitais: PA: 110 x 75 mmHg, FC: 64 bpm, Tax: 36,4°C, FR: 16 irpm
- Aparelho cardiovascular: ritmo cardíaco regular em dois tempos, bulhas normofonéticas, pequeno sopro (prolapso de válvula mitral).
- Aparelho respiratório: murmúrio vesicular universalmente audível, sem ruídos adventícios.
- Abdome: atípico, depressível, timpânico, peristáltico, doloroso à palpação em quadrante inferior direito. Presença de inúmeras cicatrizes. Percepção, à palpação superficial, do cateter ventrículo-peritoneal. Sem sinais de irritação peritoneal.

EVOLUÇÃO

Análise sérica inicial evidenciou anemia microcítica e hipocrômica: hemácias 3.850.000, hemoglobina 10,8g/dL, hematócrito 33%. PCR 3,2 (valor de referência: até 0,5), VHS 38mm na primeira hora. Sem outras alterações laboratoriais relevantes. Pesquisa de agentes infecciosos/parasitas nas fezes negativa.

Solicitada colonoscopia, a qual não alcançou o íleo. Exame endoscopicamente

normal, com biópsia inespecífica. Endoscopia digestiva alta mostrou apenas pequena hérnia de hiato.

Realizada nova colonoscopia, sendo descrita lesão de aspecto inflamatório ulcerada em íleo e válvula ileocecal, além de perda do padrão vascular e edema em cólon, na altura do ângulo hepático. Presença de pequeno pólipó retal (Figuras 1 a 5 – primeira consulta de nossa equipe). Diante do processo agudo inflamatório em atividade, interrogou-se doença de Crohn ou tuberculose intestinal. Análise histopatológica revisada por quatro laboratórios

foi inconclusiva, demonstrando apenas ausência de malignidade e presença de reação inflamatória.

Frente à indefinição dos laudos colonoscópicos, foi solicitada enterografia por TC, que revelou espessamento parietal contínuo do íleo distal (Figura 6), com redução do calibre e da luz, e que se estende à válvula ileocecal. Evidenciou ainda um discreto ingurgitamento dos vasos mesentéricos (Figura 7), com pequena infiltração da gordura mesentérica. Demais segmentos intestinais com calibre, distensibilidade e espessura parietal dentro da normalidade.

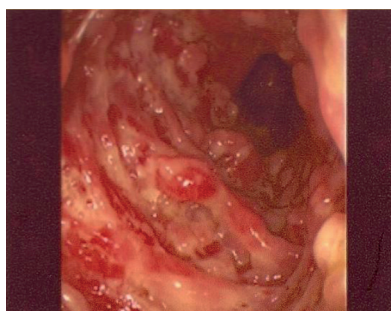


Figura 1
Íleo terminal

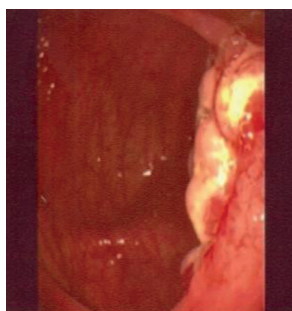


Figura 2
Válvula ileocecal

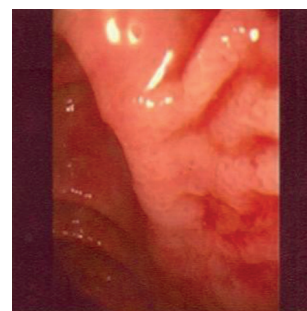


Figura 3
Ângulo hepático

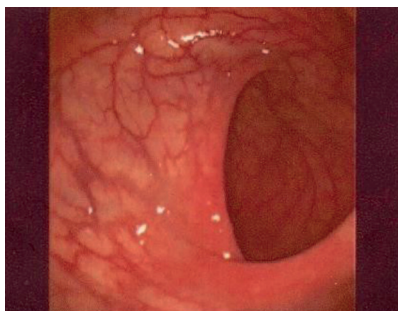


Figura 4
Reto

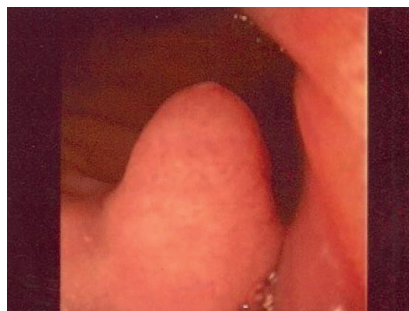


Figura 5
Pequeno pólipó retal

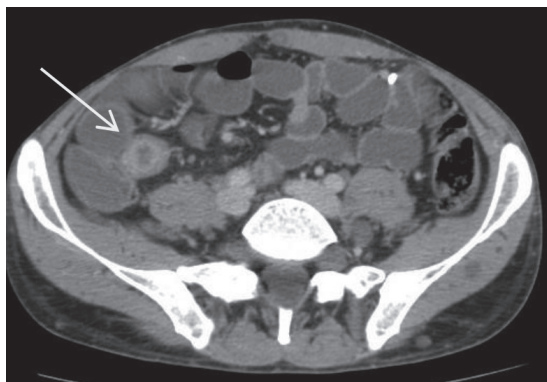


Figura 6

Espessamento parietal do íleo distal

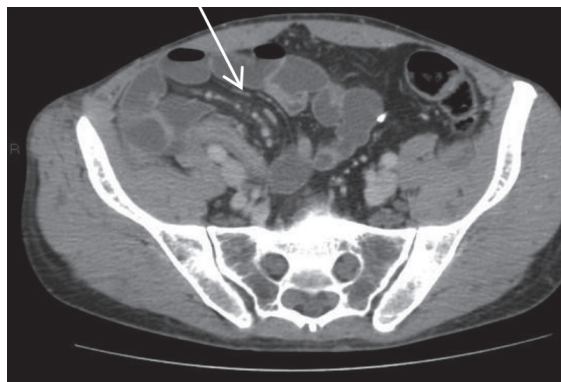


Figura 7

Ingurgitamento dos vasos mesentéricos

Observou-se ainda espessamento das raízes do plexo lombo-sacro, com múltiplas formações nodulares distribuídas nos planos músculo-adiposos do abdome, compatíveis com neurofibromas.

Após três meses desde o último exame endoscópico, feita nova colonoscopia, cuja presença de mucosa muito friável, granulosa, com aspecto de “calçamento em pé de moleque”, que se estende até a válvula ileocecal, aventou-se novamente as hipóteses de doença de Crohn ou, menos provável, tuberculose intestinal.

Amostras colhidas para análise microscópica evidenciaram a existência de áreas ulceradas, recobertas por abundante material necrótico fibrino-leucocitário, confirmando através do histopatológico (granuloma não caseoso) doença de Crohn.

Diante do diagnóstico de doença de Crohn ileal, iniciou-se prednisona 40mg/dia, com boa resposta clínica, por 30 dias. Ao final do desmame, introduzimos

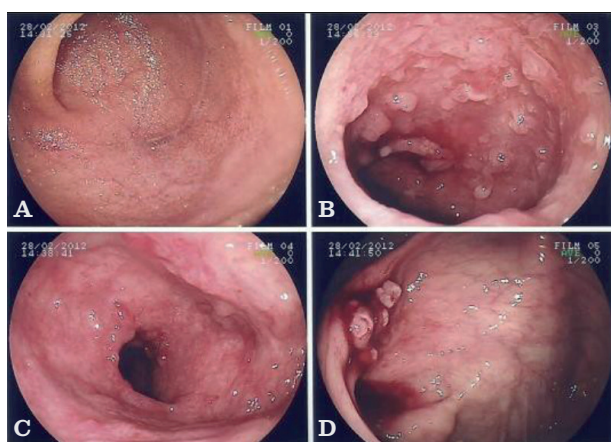
budesonida 3mg, 8/8h, porém paciente cursou com náusea e vômitos, sendo então suspensa. Reintroduzimos prednisona 10mg/dia e começamos azatioprina 150mg/dia, no entanto paciente apresentou elevação das enzimas hepáticas e pancreáticas acima de três vezes o limite superior da normalidade, sendo suspenso o imunossupressor. Associamos então mesalazina 1200mg, 3x/dia.

O desejo de usar um anti-TNF (infliximabe ou adalimumabe) conflita-se com a pouca experiência no emprego dessa classe de fármacos em pacientes com neurofibromatose tipo 1. No entanto, como o paciente vinha se mantendo sintomático e nova colonoscopia mostrou persistência de lesão ileal, optou-se por iniciar infliximabe 5mg/kg nas semanas 0, 2, 6 e a cada 8 semanas.

Paciente evoluiu satisfatoriamente, com perceptível melhora do quadro clínico, ganho ponderal e retorno às funções laborativas. Realizou nova colonoscopia de controle, sendo identificável à macroscopia aspecto

de mucosa compatível com seu diagnóstico e boa resposta terapêutica. Mucosa ileal apresentando melhora de atividade inflamatória acentuada (vários pseudopólipos e nodularidade), mas que no momento se encontrava em remissão (Figuras 8 a 11). Biópsia e histologia confirmam o achado macroscópico. Seguiu em vigilância clínica, assintomático.

Após um ano em uso de biológico e periodicamente avaliado, paciente retorna ao serviço queixando-se de febre alta persistente (39°C), astenia, hiporexia, e apresentando queda do estado geral com hipotensão, taquicardia e confusão mental, sinais compatíveis com provável sepse. Suspenso biológico, iniciadas medidas de ressuscitação volêmica, colhidas hemoculturas, aplicada primeira dose de antibiótico empiricamente (meropenem).



Figuras 8 a 11

- A. Íleo proximal com leve aplanamento
- B. Íleo com aplanamento e nodularidade
- C. Íleo com aplanamento e modularidade
- D. Ceco e válvula “pseudopolipoide”

Solicitado rastreio infeccioso, sérico e de imagem, que detectou infecção vigente, porém tomografias de crânio, seios da face, tórax e abdome dentro dos limites da normalidade para o paciente. Ecocardiografia transesofágica sem anormalidades. Frente ao quadro infeccioso de origem desconhecida, se interrogava se haveria recidiva da doença de Crohn ou uma nova situação clínica. Foi solicitada uma cintilografia com leucócitos marcados, que localizou o foco como sendo a ponta do cateter de derivação ventrículo-peritoneal (Figuras 12 e 13). Cateter foi então substituído cirurgicamente e o paciente reagiu bem ao tratamento, se restabelecendo prontamente. Hemoculturas já colhidas mostraram-se positivas, com identificação de *Escherichia coli* nas três amostras.

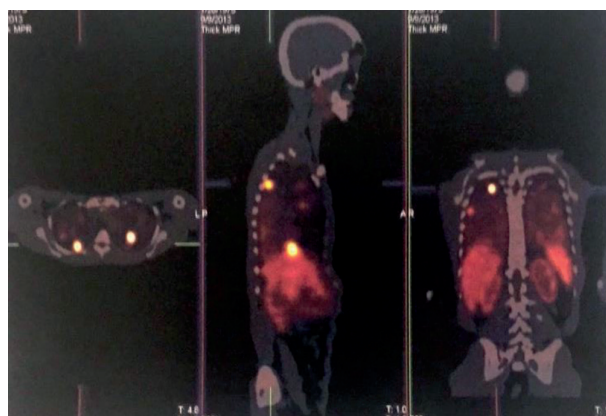


Figura 12

As imagens cintilográficas demonstram acúmulo do radiotraçador e em região temporal esquerda e na região abdominal em hipogástrio e flanco esquerdo na projeção da derivação ventrículo-peritoneal. Nos demais sítios corporais demonstram acúmulo e eliminação do radiotraçador pelos seus sítios de biodistribuição fisiológicos.

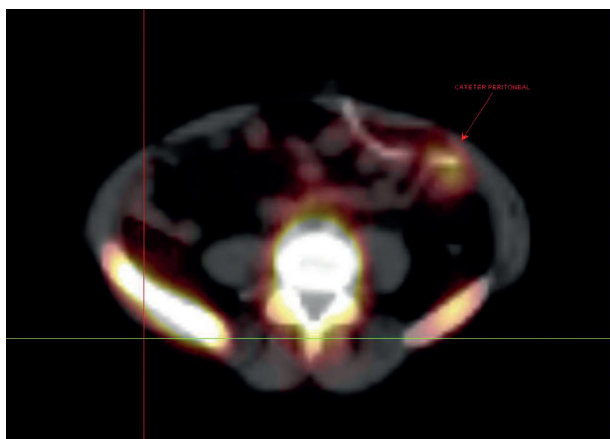


Figura 13

Acúmulo do radiotraçador em hipogástrio, na projeção do cateter de derivação ventrículo-peritoneal.

O sucesso da conduta clínica perante o diagnóstico de sepse depende, em grande parte, do rápido manejo e terapêutica eficaz. Sendo assim, o auxílio da cintilografia com leucócitos marcados foi determinante para o desfecho clínico positivo neste caso.

DISCUSSÃO

O primeiro diagnóstico que fica evidente ao exame físico é de neurofibromatose tipo 1 (ou doença de Von Recklinghausen), doença genética autossômica dominante, caracterizada pela mutação no gene *NF1*, localizado no cromossomo 17q11.2 e incidência de 1/3000 indivíduos.

Os critérios diagnósticos de NF-1 são: seis ou mais manchas café-com-leite com seu maior diâmetro superior a 0,5cm, em indivíduos pré-púberes e superior a 1,5cm em indivíduos pós-púberes, efélides na região axilar ou inguinal, glioma óptico,

dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um ou mais plexiforme, dois ou mais nódulos de Lisch (hamartoma melanocítico de íris), uma peculiar lesão óssea, como displasia da asa do esfenóide ou adelgaçamento do córtex de ossos longos (com ou sem pseudoartrose) e parente de primeiro grau com o critério diagnóstico citado. A presença de dois ou mais desses critérios fecha o diagnóstico de NF-1.

Paciente com diarreia crônica sangüinolenta, apesar de poder ser secundária a infecções bacterianas e, portanto, deve ser investigado para *C. difficile*, *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli*, *Mycobacterium tuberculosis* e outras, a principal hipótese diagnóstica para essa forma de apresentação deve se concentrar nas doenças inflamatórias intestinais, crescentes em nosso meio.

Doença de Crohn e retocolite ulcerativa, intituladas doenças inflamatórias intestinais (DII), são doenças crônicas, com períodos de remissão e episódios de exacerbação, definidas pela presença de um processo inflamatório crônico e complexo do trato gastrointestinal. A hipótese mais aceita acerca da etiopatogenia das DII considera uma interação multifatorial entre componentes genéticos de predisposição, microbiota intestinal, fatores ambientais, dieta, medicamentos, fumo em conjunto com as respostas imunitárias do próprio indivíduo. Possuem uma série de características clínicas que as distinguem entre si, porém algumas vezes essa diferenciação

não é tão simples, sendo necessário valer-se de procedimentos de imagem, endoscópicos e histopatológicos, conforme o caso aqui apresentado. Em linhas gerais, a doença de Crohn, apesar de ser dita doença inflamatória intestinal, pode acometer qualquer segmento do trato gastrointestinal, da boca ao ânus. O processo inflamatório é caracteristicamente transmural, lesando não apenas a mucosa, mas acometendo até a serosa, e salteado, com áreas saudáveis entre-meadas por áreas doentes. Comumente as úlceras são profundas, podendo dar origem a trajetos fistulosos e, quando cicatrizam, geram deformidades que podem causar diferentes graus de estenose. Sua localização anatômica preferencial situa-se junto à transição ileocecal, como visto na presente apresentação. Em contrapartida, a retocolite ulcerativa acomete o reto em praticamente todos os doentes, podendo se estender a um segmento ou todo o cólon, com um processo inflamatório contínuo e uniforme, restrito à mucosa. Não costuma fistulizar.

Considerando os dados clínicos, endoscópicos e histopatológicos do paciente em questão, considera-se a hipótese diagnóstica de doença de Crohn.

Quando a doença de Crohn exhibe seus aspectos endoscópicos e histopatológicos clássicos, o diagnóstico é facilmente dado pelo endoscopista e pelo patologista. No entanto, algumas vezes, na prática clínica diária, nos deparamos com situações desafiadoras, como foi descrito no caso.

Por vezes o exame não é completado por tamanha inflamação que dificulta a passagem do videocolonoscópio, ou, quando da análise dos fragmentos para biópsia, nem todos os padrões são observados, sendo por isso necessária uma justa correlação com os dados clínicos e endoscópicos. Neste caso, a confirmação etiológica se impõe, pois o mais importante diagnóstico diferencial, tuberculose intestinal, contraindica o uso dos medicamentos aplicáveis na doença de Crohn.

Em relação ao tratamento prescrito, os corticosteroides são medicamentos com potente efeito anti-inflamatório e rápido início de ação, o que é muito apreciado na fase aguda da doença, atuando na redução dos sintomas. No entanto, devido aos seus importantes efeitos adversos, não são uma boa opção durante o tratamento de manutenção, devendo ser empregados como ponte para este. A budesonida oral possui ação preferencial no íleo distal, sendo útil para a doença de Crohn leve e moderada desse segmento. No entanto, como corticoide, apesar de realizar menor supressão adrenal que a prednisona, também não é recomendada para o tratamento de manutenção. A azatioprina, fármaco da classe dos imunossupressores, é um pró-fármaco rapidamente convertido em 6-mercaptopurina nas hemácias e nos tecidos. Seu início de ação é lento, com melhora clínica iniciando apenas em torno da 3^a ou 4^a semana de uso contínuo. Seus efeitos sistêmicos exigem

atenção médica, principalmente mielo-toxicidade, pancreatite, hepatotoxicidade e, quando associada aos corticosteroides, aumenta o risco de infecção.

Devido aos efeitos adversos manifestados pelo paciente com o uso de tais fármacos e diante da permanência dos sintomas e das lesões ileais observadas endoscopicamente, optou-se por iniciar, após avaliação sorológica, atualização vacinal e a realização de radiografia de tórax, PPD e IGRA (Interferon Gamma Release Assay) para controle de tuberculose latente, terapia biológica com infliximabe na dose de 5mg/kg. Paciente obteve uma grande melhora clínica, endoscópica, histológica e em sua qualidade de vida com o início dessa terapia, sem manifestar qualquer alteração da neurofibromatose.

O principal diagnóstico diferencial aventado foi tuberculose intestinal. A tuberculose pode envolver qualquer segmento do trato gastrointestinal, porém existe uma predominância pela válvula ileocecal, íleo terminal e ceco, o que ocorre em até 90% dos casos. Os achados de imagem mais comuns são espessamento parietal, que pode ser simétrico ou assimétrico, espessamento mesentérico e linfonodomegalias. Em relação aos sintomas, estes são inespecíficos, e podem incluir diarreia, dor abdominal, episódios de febre e perda ponderal. A forma intestinal primária da tuberculose resulta da colonização dos linfonodos mesentéricos durante a fase bacterêmica da tuberculose pulmonar. Estes focos permanecem latentes, podendo ser ativados em condições

de baixa imunidade, o que poderia estar ocorrendo com o uso de imunossupressores. Já a secundária é causada pela ingestão de muco contaminado. Em ambas as formas, primária e secundária, as bactérias se alojam na mucosa e no tecido linfóide das proximidades, estimulando uma intensa reação inflamatória. O calcçamento em “pé de moleque” e granuloma *não* caseoso foram decisivos na confirmação do diagnóstico de doença de Crohn, corroborados por um PPD e IGRA negativos.

A febre de origem obscura em pacientes em uso de biológico é condição extremamente grave, pois as doenças infecciosas, bacterianas e micobacterianas podem disseminar-se, levando à falência múltipla de órgãos e ao óbito. A identificação do foco infeccioso, com o advento da cintilografia com leucócitos marcados, foi decisiva.

Na realização do exame cintilografia com leucócitos marcados são colhidos 50mL de sangue e separados, por centrifugação, os leucócitos. Posteriormente a este processo de separação, os leucócitos recebem a marcação com o 99mTecnécio-Hexametilpropilenoaminooxina (HMPAO) e são administrados por veia periférica no paciente. Na circulação, vão localizar os processos infecciosos/inflamatórios nos quais a resposta se dá predominantemente pelos granulócitos. Após a administração dos leucócitos marcados serão realizadas imagens de varredura do corpo inteiro e tomográficas (SPECT-CT) dos locais de interesse com 1 hora e 4 horas de intervalo.

Trata-se, pois, de um adulto jovem com neurofibromatose tipo 1 com a incomum concomitância de doença de Crohn, em uso de biológico. A decisão pelo uso da terapia biológica deu-se após análise crítica cuidadosa, pesando-se as consequências desses fármacos na neurofibromatose tipo 1, ainda não estudadas e desconhecidas. Consultou-se centros de excelência em ambas as doenças e as vivências também foram ínfimas.

CONCLUSÃO

O presente caso clínico mostra então uma associação incomum, que é a doença de Crohn em paciente portador de neurofibromatose tipo 1, combinação de duas condições com forte componente genético, raramente descrita na literatura internacional. Apesar da experiência com sucesso

do uso de biológicos na doença de Crohn neste paciente com neurofibromatose, isso não nos autoriza a indicá-los, mas abre um caminho favorável a estudos futuros, em razão da pouca literatura sobre o tema. Outro dado que podemos inferir é a pouca ocorrência de doença de Crohn no paciente portador de neurofibromatose tipo 1. Isso parece indicar a casualidade do achado, mas não sua inter-relação. No entanto, estudos epidemiológicos futuros também serão necessários. Por último, esta sim uma conclusão efetiva e já consagrada, é a importância da Medicina Nuclear no diagnóstico e terapêutica moderna.

Esperamos que métodos simples e não invasivos como a cintilografia com leucócitos marcados encontrem-se mais disponíveis e acessíveis em nossos hospitais, públicos e privados.

BIBLIOGRAFIA

- Almeida B, Moreira H, Sousa JP, Gomes H, Silva PC, Maia JC. Tuberculose intestinal – um diagnóstico a voltar a considerar. *Rev Port Coloproct* 2011; 8(1): 12-19.
- Cameron EM, Raeburn A, Ford MJ. Neurofibromatosis and inflammatory bowel disease. *Scott Med J* 1989; 34:500-501.
- Fuller e Williams. Gastrointestinal manifestations of type I neurofibromatosis (von Recklinghausen disease), *Histopathology*, 19: 1-11, 1991.
- Harrison's Principles of Internal Medicine. 19ª edição, McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2015.
- Hirbe AC et al. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol*. 2014 Aug;13(8):834-43.
- Lee MJ, Stephenson DA. Recent developments in neurofibromatosis type 1. *Curr Opin Neurol* 2007; 20:135-141.
- Michael W. Rabow, Stephen J. McPhee, Maxine A. Papadakis, Current - Medical Diagnosis e Treatment, 57ª edição, Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2018.
- Sleisenger & Fordtran. Tratado Gastrointestinal e Doenças do Fígado, 9ª ed, Elsevier, 2010.
- Souza JF, Toledo LL, Ferreira MCM, Rodrigues LOC, Rezende NA. Neurofibromatose tipo I: mais comum e grave do que se imagina. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55(4): 394-9.

Triantafillidis JK, Peros G, Merikas E, Malgarinos G, Gikas A. Crohn's disease in a patient with Von Recklinghausen's disease: A rare combination of two disorders with genetic background. *Annals of Gastroenterology*. 2009, 22(2): 119-122.

Vignal C, Singer E, Peyrin-Biroulet L, Desreumaux P, Chamaillard M. How NOD2 mutations predispose to Crohn's disease? *Microbes Infect* 2007; 9:658
