



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Gastrenterologia

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA A PARTIR DE UM CASO CLÍNICO:

**ADENOCARCINOMA DO INTESTINO DELGADO
COM CÉLULAS EM ANEL DE SINETE COMO
COMPLICAÇÃO DE DOENÇA DE CROHN COM
COMPORTAMENTO ESTENOSANTE**

Marta Filipa Pestana Catarino

Orientado por:

Prof.^a Doutora Joana Torres

Co-Orientado por:

Dr. Elídio Barjas

Julho'2021

RESUMO

Revisão de um caso clínico de adenocarcinoma do intestino delgado com células em anel de sinete como complicação de doença de Crohn do intestino delgado com comportamento estenosante, de longa evolução e subtratada.

Pretende-se integrar a literatura já existente no contexto deste caso clínico de modo a que, em situações futuras semelhantes, a abordagem e gestão do doente, diagnóstico, procedimento clínico, terapêutica adequada a manter/suspender e prognóstico seja mais acessível, proporcionando uma melhor qualidade de vida aos doentes durante e após o tratamento.

ABSTRACT

Clinical case review of a small bowel adenocarcinoma with signet ring cells as a complication of Crohn's disease with long-term undertreated and with stricture behavior.

It is intended to integrate the existing literature in the context of this clinical case so that, in similar future situations, the approach and management of the patient, diagnosis, clinical procedure, appropriate therapy to maintain/suspend and prognosis is more accessible, providing a better life quality for the patients during and after treatment.

Palavras chave: Doença de Crohn; Adenocarcinoma do intestino delgado; Células em anel de sinete.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

ÍNDICE

<u>RESUMO</u>	<u>1</u>
<u>ÍNDICE</u>	<u>2</u>
<u>INTRODUÇÃO TEÓRICA DA DOENÇA DE CROHN</u>	<u>3</u>
<u>CASO CLÍNICO</u>	<u>5</u>
<u>ADENOCARCINOMA DO INTESTINO DELGADO NA DOENÇA DE CROHN</u>	<u>8</u>
<u>ADENOCARCINOMA DO INTESTINO DELGADO EM CÉLULAS DE SINETE</u>	<u>10</u>
<u>REINTRODUÇÃO DA TERAPÊUTICA DA DOENÇA DE CROHN APÓS RESSEÇÃO INTESTINAL</u>	<u>11</u>
<u>INFLUÊNCIA DA TERAPÊUTICA MÉDICA NA DOENÇA ONCOLÓGICA</u>	<u>13</u>
<u>PROGNÓSTICO DOENTES COM DOENÇA DE CROHN APÓS ADENOCARCINOMA DO INTESTINO DELGADO</u>	<u>16</u>
<u>CONCLUSÃO</u>	<u>17</u>
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	<u>18</u>

INTRODUÇÃO TEÓRICA DA DOENÇA DE CROHN

A doença Inflamatória Intestinal (DII), incluindo a doença de Crohn (DC), colite ulcerosa e colite não classificável, caracteriza-se por inflamação crônica do tubo digestivo. A etiopatogenia da DC não está totalmente esclarecida, sendo atualmente baseada numa relação complexa entre fatores genéticos, ambientais e alterações da microbiota intestinal, que contribuem para a perpetuação de uma resposta inflamatória crônica intestinal. A sua incidência e prevalência está a aumentar em todo o mundo, tendo aumentado entre 4 e 15% em relação às últimas décadas e atinge sobretudo adultos jovens, condicionando a sua qualidade de vida. (Adamina et al., 2020a; Gajendran et al., 2018)

A doença de Crohn caracteriza-se por inflamação transmural e descontínua (*skip lesions*), que pode atingir qualquer segmento do tubo digestivo, poupando habitualmente o reto. (Gajendran et al., 2018) A apresentação clínica da DC é muito variável e depende, dos segmentos do tubo digestivo envolvidos, bem como do seu fenótipo (inflamatório, estenosante ou penetrante). Cerca de 70% dos doentes apresentam no diagnóstico fenótipo inflamatório, mas ao longo dos anos, podem desenvolver complicações tais como abscessos, fístulas e/ou estenoses. Os sintomas da DC incluem diarreia crônica, dor abdominal, perda ponderal e síndrome de má-absorção, podendo estar também presentes sintomas sistémicos (mal-estar geral, anorexia, febre) e sintomas extra-gastrointestinais. (Gajendran et al., 2018; MD, 2017)

O diagnóstico é baseado na conjugação de critérios clínicos, radiológicos, endoscópicos e anatomopatológicos. Apesar de não ser um método específico, a calprotectina fecal também é útil no diagnóstico diferencial entre DII e outras doenças, nomeadamente síndrome do intestino irritável. (Gajendran et al., 2018)

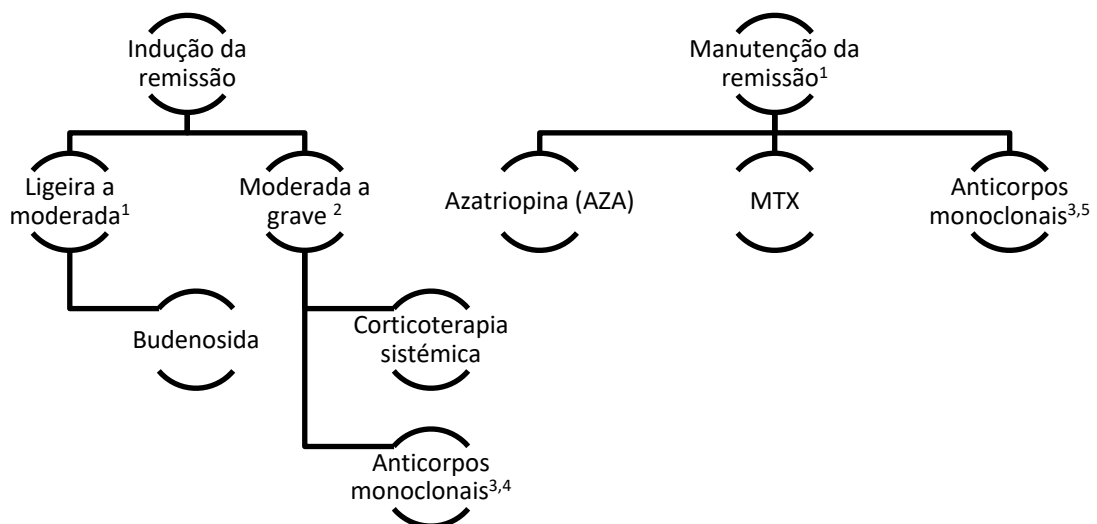
Para avaliação de complicações (massas, fístulas, abscessos) recorre-se à ecografia intestinal, à tomografia computadorizada (TC) e à ressonância magnética (RM) com protocolo de contraste oral (entero-TC e entero-RM). A cápsula endoscópica pode ser útil na avaliação de doentes com suspeita de DC com atingimento do intestino delgado, sobretudo na ausência de alterações endoscópicas ou imagiológicas sugestivas da doença. No entanto o risco de retenção da cápsula por estenose deve ser considerado. (Gajendran et al., 2018)

O tratamento é baseado na gravidade de doença (ligeira, moderada a grave) tal como apresentado pelo esquema 1.^(Torres et al., 2020) Aplicando ao caso clínico que se seguirá, dentro dos vários padrões de apresentação da DC temos o padrão estenosante que, numa fase inicial, pode beneficiar de terapêutica médica como agentes biológicos e mais tarde, quando existe grande predominância de fibrose, a terapêutica médica deixa de ser tão eficaz tendo de se assumir uma atitude interventiva através da cirurgia.
(Adamina et al., 2020a; MD, 2017)

Estima-se que cerca de 50-80% dos doentes necessitem de cirurgia em 10 anos após o diagnóstico, sob a forma de ressecção intestinal, estrituroplastia intestinal ou até drenagem de abscessos. As indicações para cirurgia são, sobretudo, doença refratária a terapêutica médica, perfurações, quadros recorrentes de oclusão, abscesso sem acesso para drenagem percutânea e displasia ou neoplasia.^(Gajendran et al., 2018)

Infelizmente, a cirurgia não é curativa, pelo que os doentes necessitam de vigilância apertada e re-introdução da terapêutica médica no período pós-cirúrgico de forma a evitar a recidiva pós-operatória.^(MD, 2017)

Neste contexto, será abordada, através da exposição de um caso clínico, a DC com comportamento estenosante complicada de quatro estenoses do intestino delgado, uma delas que revelou tratar-se de adenocarcinoma com células em anel de sinete.



Esquema 1 – Tratamento DC ^(Torres et al., 2020)

¹ Não está recomendado o uso de 5-aminossalicílico (5-ASA).

²A azatioprina (AZA) e o metotrexato (MTX) estão indicados para a manutenção da remissão livre corticoides.

³Os anticorpos monoclonais aprovados no tratamento da DC os anti-TNF (infliximab, adalimumab e certolizumab pegol), ustekinumab e vedolizumab.

⁴A combinação de AZA com Infliximab é superior em relação ao tratamento em monoterapia com Infliximab.

⁵Pacientes que atingem a remissão após a utilização de anticorpos monoclonais devem manter estes mesmos fármacos na fase de manutenção.

CASO CLÍNICO

Doente sexo feminino, 55 anos, caucasiana, fumadora (~ 70 UMA), com história pessoal de doença de Crohn do intestino delgado desde os 32 anos, síndrome depressivo e alopecia *areata*. Manteve seguimento irregular em consulta de Gastreenterologia, medicada com messalazina oral (5-ASA), fluvoxamina (50 mg), mirtazapina (15 mg).

Em setembro de 2019, desenvolve quadro caracterizado por astenia e vômitos alimentares, recorrendo ao serviço de urgência do Hospital da Luz. Realizou (TC) abdomino-pélvica que revelou doença inflamatória intestinal compatível com DC ativa, estenosante, com múltiplos segmentos descontínuos afetados, ingurgitamento vascular, adenomegalias e marcada distensão das ansas intestinais jejuno-ileais. A endoscopia digestiva alta e colonoscopia não mostraram atividade de doença. Foi assumido quadro de sub-oclusão intestinal, pelo que iniciou terapêutica conservadora, com pausa alimentar e correção hidroeletrólítica, verificando-se evolução clínica favorável tendo iniciado à data da alta prednisolona (60 mg). Reavaliada 4 semanas após a alta em consulta de Gastreenterologia, onde foi iniciado desmame de prednisolona e iniciada terapêutica com AZA (50 mg até dose alvo de 2,5mg/Kg de peso). Foi solicitado estudo para ponderar início de terapêutica com biológico.

Cerca de 2 meses após o primeiro internamento, recorreu novamente ao serviço de urgência do Hospital Beatriz Ângelo, por quadro de 4 dias de evolução de vômitos alimentares, com 2 episódios de dor abdominal tipo cólica, difusa, de intensidade moderada-grave e distensão abdominal. Adicionalmente, referia múltiplas dejeções diarreicas, sem sangue, muco ou pús. Negava queixas do foro urinário,

cardiorrespiratório, febre ou alterações do estado de consciência. Ao exame objetivo abdominal apresentava ruídos hidroaéreos presentes, abdômen ligeiramente distendido, embora mole e depressível, doloroso à palpação profunda no hipocôndrio direito, sem defesa ou reação peritoneal, Murphy vesicular negativo, sem massas ou organomegalias. Analiticamente, destacava-se anemia (Hb 10,6 g/dL) e proteína C reativa (PCR) ligeiramente elevada (1,32mg/dL). Foi novamente admitida com diagnóstico de sub-occlusão, tendo sido manejada conservadoramente.

Durante o internamento manteve-se hemodinamicamente estável, apirética, tendo iniciado nutrição entérica exclusiva (NEE) ao 3º dia de internamento, com boa tolerância. Após reunião multidisciplinar, iniciou terapêutica combinada com infliximab e AZA, uma vez que apresentava sinais imagiológicos e analíticos de atividade de doença, tendo mantido NEE durante 6 semanas. O objetivo desta estratégia foi o de melhorar status nutricional pré-cirurgia e de diminuir a atividade inflamatória na tentativa de tornar a cirurgia eletiva o mais limitada possível.

Em fevereiro de 2020, foi internada eletivamente para a realização de cirurgia. Realizou assim duas resseções segmentares de delgado, ileostomia terminal (2m ao ângulo de Treitz) e fístula mucosa de delgado. O pós-operatório foi complicado por ileostomia de alto



Figura 1 TC realizada no H. Luz

débito de difícil controle, manejada com doses elevadas de loperamida, codeína, inibidor da bomba de prótons e reposição hidroeletrólítica, tendo tido alta 30º dia de internamento.

O resultado histológico da peça operatória da estenose distal revelou a presença concomitante de adenocarcinoma pouco diferenciado do intestino delgado com células em anel de sinete com cerca de 15-20% diferenciação neuroendócrina, Ki67 20% (pT3pN0 (0/14). Mais se acrescenta que o adenocarcinoma se encontrava localizado na mesma região anatômica do intestino delgado mais afetado pela DC.

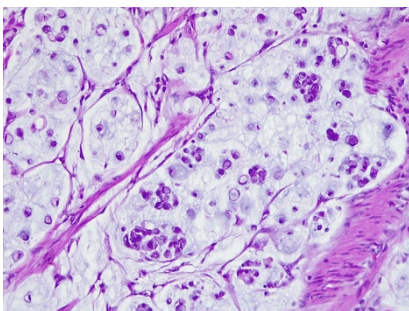


Figura 2 - Histologia ileostomia

A TC toraco-abdomino-pélvica de estadiamento revelou um nódulo hepático (segmento III) com 19 mm de maior eixo, suspeito de lesão secundária. A lesão foi posteriormente caracterizada por RM hepática, não conseguindo excluir a possibilidade de metástase hepática. Deste modo, iniciou QT

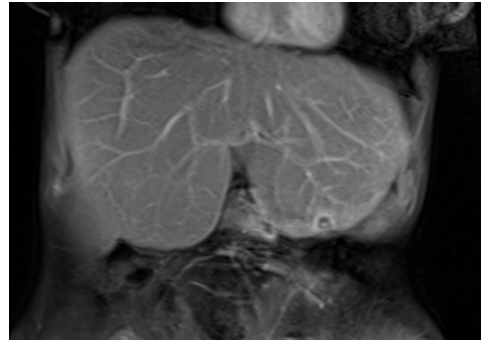


Figura 3 - RMN hepática

adjuvante com FOLFOX, tendo cumprido 6 ciclos com boa tolerância, apesar de necessidade de hidratação bissemanal em sessão de hospital de dia.

Em agosto de 2020 foi internada eletivamente para cirurgia de reconstrução do trânsito intestinal, ressecção da lesão hepática e correção de hérnias para-ileostomais. O período pós-operatório decorreu sem intercorrências com tolerância oral ao 2ª dia e restabelecimento do trânsito intestinal ao 3ª dia, tendo alta em seguida. Nos meses que se seguiram verificou-se melhoria do estado geral, com ganho ponderal progressivo e redução do número de dejeções.

O resultado anatomopatológico da lesão hepática ressecada revelou um granuloma hepático com focos de necrose, infiltrado inflamatório linfoplasmocitário com numerosas células gigantes multinucleadas, macrófagos espumosos e depósitos de pigmento biliar, sem evidência de tecido neoplásico.

Assim, uma vez não se ter confirmado a hipótese de metástase hepática, não realizou mais ciclos de quimioterapia adjuvante. Mais se acrescenta que de acordo com o relatório cirúrgico, foram ressecadas as estenoses clinicamente significativas, ficando, no entanto, doença inflamatória ativa em outros segmentos intestinais, pelo que se optou por reiniciar infliximab para prevenção da recidiva da doença de Crohn, após discussão com a equipa de Oncologia e partilha de risco-benefício com a doente.

A doente é seguida, atualmente, em oncologia e gastroenterologia, de forma a manter um follow-up apertado, verificando-se manutenção do ganho ponderal (20kg no total) e da remissão da DC clínica, endoscópica e radiologicamente.



Esquema 2 – Evolução cronológica da história do caso clínico apresentado

ADENOCARCINOMA DO INTESTINO DELGADO NA DOENÇA DE CROHN

O adenocarcinoma do intestino delgado (AID) é uma entidade rara. A maioria dos casos ocorre esporadicamente, enquanto outros casos estão associados a síndromes genéticas, incluindo polipose adenomatosa familiar, síndrome de Lynch ou síndrome de Peutz-Jehgers, ou doenças inflamatórias crônicas, como a DC. (Annese, 2020)

Em pacientes com DC há um risco de desenvolver AID 6-320 vezes maior do que quando comparando com a população em geral. Este aumento deve-se, em parte, à fisiopatologia da DC, aumentando o risco de desenvolver displasia secundária à inflamação da mucosa intestinal. Assim, a maioria dos doentes com AID e DC têm a região do íleo terminal tipicamente mais afetada, região igualmente mais afetada pela DC. (Duggan & Steinhagen, 2016)

Numa meta-análise realizada por von Roon et al., o risco de desenvolver AID na DC é maior do que o desenvolver na população em geral, nomeadamente na América do Norte (RR=41.23), nos Estados Unidos (RR= 40) e na Escandinávia (RR=21.3). (von Roon et al., 2007)

Existem vários fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento de AID em doentes com DC: sexo masculino, localização anatómica jejuno e íleo, cirurgia prévia de bypass no intestino delgado e DC de longa duração. (Moesgaard et al., 1979; Palascak-Juif et al., 2005)

Para além disso, os doentes com DC e AID são diagnosticados em idades mais jovens (45-55 anos) do que os doentes sem DC (60-70 anos). (Palascak-Juif et al., 2005)

A forma de apresentação mais comum do AID é sob a forma de quadros de oclusão intestinal causando conseqüentemente náuseas, vómitos e dor abdominal. Solem et al., descreveu a forma mais comum de manifestação de AID numa amostra de 9 pacientes, em que 89% apresentavam dor abdominal, 89% oclusão, e 78% de perda de peso. Existem outras manifestações menos frequentes que cursam sobretudo com hemorragia, fístulas ou perfurações. (Solem et al., 2004) Estes sintomas são muito semelhantes aos que surgem em exacerbações da DC, o que dificulta o diagnóstico diferencial, pelo que deve existir um elevado índice de suspeição. Por outro lado, em doentes com doença estenosante de longa duração em que existe agravamento súbito com, nomeadamente, o surgimento abrupto de sintomas após longos períodos de quiescência e/ou recidiva frequente de quadros de oclusão, refratários à terapêutica médica, esta possibilidade deve ser tida, como aliás se verificou na doente apresentada. (Widmar et al., 2011)

Do ponto de vista imagiológico, o diagnóstico diferencial entre AID e DC é também desafiante, uma vez que os exames de imagem podem não conseguir distinguir áreas bastante afetadas pela DC ou AID. Buckley et al., demonstrou que a Tomografia Computorizada (TC), aquando do estadiamento de AID na DC apresentava uma taxa de erro de 47%. Segundo van Weyenberg et al., a enteroclise por Ressonância Magnética (RM) pode ser, atualmente, utilizada no diagnóstico desta patologia. (Buckley et al., 1997)

Assim, o diagnóstico de AID na DC nem sempre é fácil, na verdade, esta neoplasia pode ser bastante silenciosa, pelo que 90% dos casos, é apenas diagnosticado pela anatomia patológica após resseção intestinal, o que justifica que nem todos os casos sejam reportados e, conseqüentemente, o aumento de AID em DC em comparação com a população em geral possa estar subestimado. (Hussain et al., 2020)

O tratamento para o AID é a resseção cirúrgica da área afetada assim como a área de mesentério correspondente e os nódulos linfáticos afetados, podendo combinar-se esta decisão com quimioterapia adjuvante. Estudos mostram que a quimioterapia adjuvante tem um papel limitante no que diz respeito ao AID em associação à DC, tendo uma eficácia variável entre 22 e 42% dependendo dos fármacos utilizados. (Hussain et al., 2020)

No que diz respeito a malignidade, os doentes com AID e DC em simultâneo são mais propensos a ter neoplasias com atingimento do íleo (pouco diferenciados) e células em anel de sinete, fenótipo raro de adenocarcinoma, quando comparados com a restante população. (Fields et al., 2020; Piton G, Cosnes J, Monnet E, 2009) No entanto, a sobrevivência entre estes dois grupos a 5 anos não apresenta muitas diferenças. (Fields et al., 2020; Piton G, Cosnes J, Monnet E, 2009) Mais se acrescenta que doentes com atingimento nodal (49% sobrevivência a 2 anos) ou metástases (33.3% sobrevivência a 2 anos) apresentam pior prognóstico do que os que têm carcinomas in situ. (Hussain et al., 2020)

ADENOCARCINOMA DO INTESTINO DELGADO EM CÉLULAS DE SINETE

O AID representa 25-40% das neoplasias do intestino delgado, contudo o fenótipo em células em anel de sinete é bastante invulgar e normalmente envolve o estômago e só muito raramente o intestino delgado. (Carvalho et al., 2018)

A DC, como revisto anteriormente, é um fator de risco para o desenvolvimento de neoplasia intestinal, sobretudo devido ao seu mecanismo inflamatório e está intimamente mais ligado ao fenótipo em células de sinete do que pacientes com AID esporádico. (Fields et al., 2020; Piton G, Cosnes J, Monnet E, 2009)

O carcinoma com células em anel de sinete apresenta malignidade epitelial que é conferida pelas células, em forma de anel, que contém grandes quantidades de muco, fazendo com que o núcleo das mesmas seja empurrado para a periferia. Esta anormalidade das células faz com que seja difícil a justaposição das mesmas, quebrando a barreira epitelial protetora e conferindo pior prognóstico aliado a uma taxa de sobrevivência de 20-30% em 5 anos. (Bademci et al., 2019; Carvalho et al., 2018) De acordo com “Cancer Staging Guidelines” (7ª edição), o carcinoma com células em anel de sinete é considerado fator de pior prognóstico independente. (Bademci et al., 2019)

A causa do carcinoma com células em anel de sinete não é clara, podendo estar associada a alterações ambientais e genéticas entre diferentes regiões do mundo. De acordo com a literatura, a incidência varia geralmente entre 0,5-2,6%. (Bademci et al., 2019)

Existem muitos poucos casos de AID em células de sinete associado à DC reportados, o que se pode dever ao facto da maioria dos casos ser diagnosticado em

estádios tardios, uma vez que os sintomas não são muito específicos e a nível imagiológico é pouco diferenciável de processos inflamatórios. (Bademci et al., 2019)

A forma mais comum de apresentação é semelhante à de adenocarcinoma do intestino delgado na DC. Os doentes surgem após fases quiescentes de DC e, de modo algo súbito, sofrem exacerbações da mesma com quadros de oclusão e dor abdominal. Por vezes, na tentativa de controlo destas exacerbações os doentes iniciam corticoterapia que aliviam os sintomas, mas sem resolução, uma vez que a causa permanece. (Hammami et al., 2020) Contudo, não há, até à data, recomendações estabelecidas vigilância de neoplasia na doença inflamatória intestinal com atingimento ileal. (Carvalho et al., 2018)

Desta forma, apesar do AID em células em anel sinete ser raro, não deixa de ser uma especial preocupação sobretudo em doentes com DC, uma vez que estes apresentam maior risco de o desenvolver e a associação a este fenótipo é mais agressivo e de difícil diagnóstico. (Kim et al., 2007)

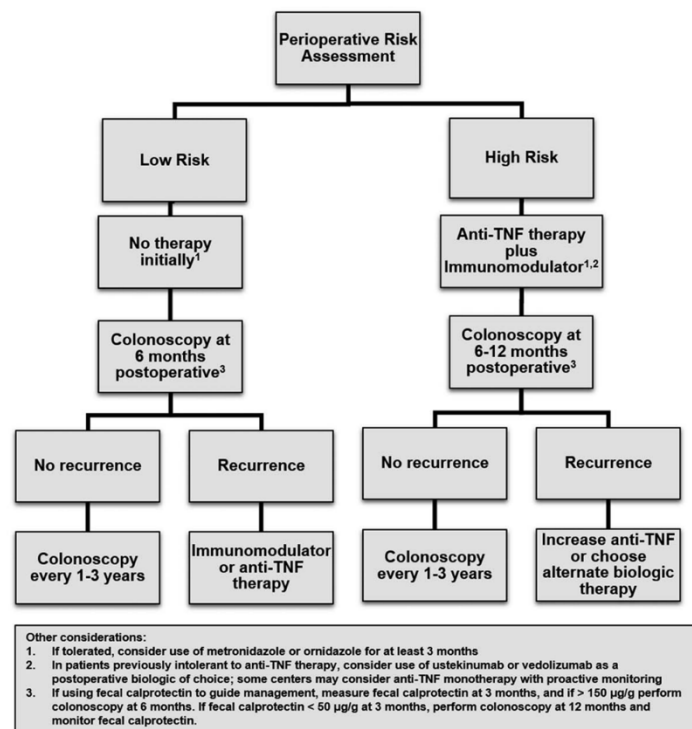
REINTRODUÇÃO DA TERAPÊUTICA DA DOENÇA DE CROHN APÓS RESSEÇÃO INTESTINAL

Como já revisto, a primeira abordagem aos doentes com DC é a utilização de terapêutica médica, no entanto, a maioria dos doentes (80%), durante o percurso da doença, são submetidos a procedimentos cirúrgicos. Desta forma, é necessário entender o que fazer após estas intervenções por forma a prevenir recorrências tanto endoscópicas como clínicas. (Adamina et al., 2020b; Barnes, 2020; Torres et al., 2020)

A cirurgia pode ser muito eficaz quando se trata de exacerbações da doença DC ou mesmo quando esta se torna refratária à terapêutica médica, no entanto, não é curativa. Mais se acrescenta que o risco de recorrência após intervenção cirúrgica é de aproximadamente 60%: 90% destes doentes apresentarão recidivas endoscópicas em 12 meses após a cirurgia sobretudo ao nível do íleo terminal e num período de 3 anos, a recidiva será em todo o intestino; a recorrência clínica estará presente em 50% dos doentes em 5 anos após a cirurgia; a necessidade de nova intervenção cirúrgica para

resseção intestinal estará presente em 25% e 35% dos doentes em 5 e 10 anos após a cirurgia, respetivamente. (Barnes, 2020)

Por forma a prevenir as recidivas ou atrasá-las ao máximo, existem alguns fatores de risco que são úteis nas decisões após resseções intestinais: história de fenótipos penetrantes na DC, 2 ou mais cirurgias prévias e o consumo de tabaco. Este último é o único fator modificável, pelo que se aconselha ativamente ao doente a cessão tabágica. (Barnes, 2020) No esquema 3 podemos ver ilustrado as várias alternativas terapêuticas no período pós-operatório, consoante os fatores descritos. (Barnes, 2020)



Esquema 3 – Abordagem DC após intervenção cirúrgica. (Barnes, 2020)

Singh et al., compararam, através de um estudo de metanálise a eficácia dos vários fármacos e concluíram que o anti-TNF (anti tumor necrosis factor) em monoterapia parece ser a melhor estratégia após intervenção cirúrgica em doentes com DC. Por sua vez, Peyrin-Biroulet et al., observaram que aos doentes a quem se reintroduzia imunomoduladores como a AZA, apresentavam 8% menos de risco de desenvolver novas agudizações da DC quando comparados com grupo de controlo que recebia placebo. (Singh et al., 2015)

Assim, na revisão sistemática realizada por Singh et al., estimou-se a eficácia da utilização de fármacos para prevenir as recidivas associadas à DC após a cirurgia: (1) antibióticos e imunomoduladores em monoterapia ou em combinação e anti-TNF em monoterapia diminuam o reaparecimento de agudizações da DC, em aproximadamente 1 ano; (2) 5-ASA diminui por sua vez o risco de expressão clínica mas não através de métodos de imagem diagnóstica; (3) o anti-TNF em monoterapia parece ser o fármaco mais eficaz para profilaxia após intervenções cirúrgicas na DC, quando comparado com todos os outros, não só a nível de diminuição do risco da recidiva em si mas também a nível de efeitos secundários que possam surgir. (Singh et al., 2015)

Nesta sequência, é relevante abordar a síndrome do intestino curto que é, muitas vezes, uma consequência severa da DC que leva a alterações anatómicas e fisiológicas do intestino delgado. Doentes com AID em associação à DC, por norma, tendem a ter maiores resseções intestinais, pelo que, se houver recidiva da DC, há possibilidade de novas intervenções cirúrgicas, podendo levar, conseqüentemente a esta síndrome. Esta falência intestinal leva a estados graves de malnutrição por incapacidade de absorção de inúmeros nutrientes. No geral, a taxa de sobrevivência após diagnóstico de síndrome do intestino curto é de 94% a 1 ano e 80% a 4 anos, daí a importância da reintrodução da terapêutica da DC. (Limketkai et al., 2016)

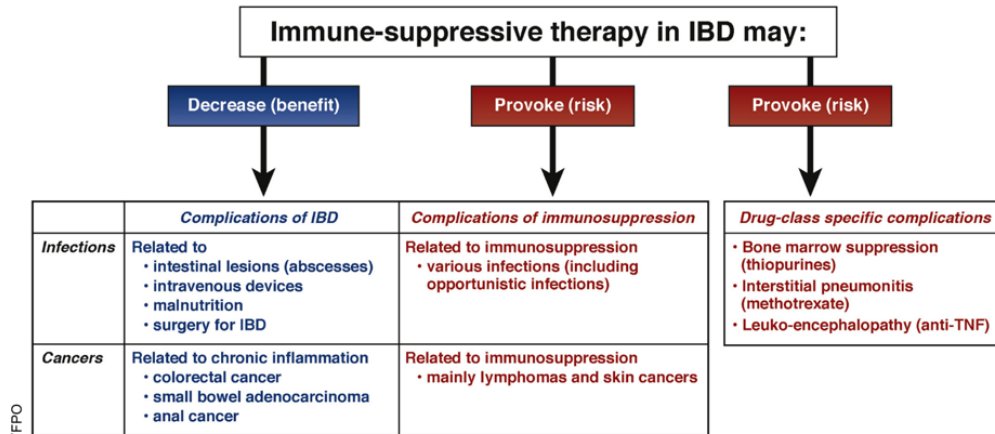
Tal como descrito no caso clínico apresentado, a doente manteve doença inflamatória ativa pelo que foi importante iniciar terapêutica no pós-operatório por forma a prevenir a recidiva da DC, especialmente atendendo à extensão da resseção inicial.

INFLUÊNCIA DA TERAPÊUTICA MÉDICA NA DOENÇA ONCOLÓGICA

Parte dos fármacos utilizados no tratamento da DC são fármacos imunossupressores como os corticoides, as tiopurinas, o metotrexato e biológicos como o anti-TNF, vedolizumab e ustekinumab. (Beaugerie & Kirchgessner, 2019)

A utilização destes fármacos aumenta o risco de infeções e possíveis neoplasias. Não obstante, ao promoverem a cicatrização da mucosa intestinal, estes acabam também por diminuir a inflamação decorrente da doença e conseqüentemente diminuir

o risco de malnutrição, cirurgias para ressecção intestinal e neoplasias associadas à inflamação crónica da mucosa. Assim, é necessário pesar o risco-benefício (esquema 4) da introdução e manutenção da terapêutica durante o percurso da DC. (Beaugerie & Kirchgerner, 2019)



Esquema 4 – Riscos e benefícios terapêutica DII (Beaugerie & Kirchgerner, 2019)

No que diz respeito ao risco de neoplasia em doentes com DC, podemos dividir os doentes em 3 subgrupos: (Soiza et al., 2018)

1. Risco de doentes com DII desenvolverem neoplasias no decorrer da terapêutica da DC
2. Risco da terapêutica da DC em doentes com DII e história prévia de neoplasia

	Lymphoma	Melanoma	Nonmelanoma skin cancer	GI cancer	Cervical cancer	Lung cancer	Breast cancer	Urinary-tract cancer
Mesalazine								
Steroids								
Thiopurine								
Methotrexate								
Anti-TNFs								
Vedolizumab								
Ustekinumab								
Tofacitinib								

N/A	Data not available
0	No risk
1	Very low risk
3	Potential risk
5	High risk

3. Risco da terapêutica da DC em doentes com doença oncológica ativa

No grupo 1, podemos observar a figura 4 que demonstra, de uma forma geral, o risco associado aos vários fármacos utilizados na DII. (Soiza et al., 2018)

Figura 4 – Risco de complicações malignas associadas à terapêutica da DII (Soiza et al., 2018)

As tiopurinas e metotrexato podem promover o desenvolvimento ou a recorrência de neoplasias através de vários mecanismos: alterações no DNA, ativação de oncogenes e diminuição dos mecanismos imunitários; Em relação ao anti-TNF, este tem propriedades que promovem o crescimento de células neoplásicas através da promoção da ação de citocinas inflamatórias; Em relação aos novos fármacos biológicos, há pouca informação descrita na literatura, no entanto, pensa-se que estes possam ter uma maior segurança, contudo, o vedolizumab inibe a migração linfocitária para o tubo digestivo podendo ser prejudicial para os doentes com neoplasia dessa região anatômica. (Axelrad et al., 2016; Soiza et al., 2018)

Segundo a ECCO guideline de 2015, Annese et al., não se observa risco aumentado de desenvolver uma nova ou recorrente neoplasia em doentes com DII a fazer terapêutica com anti-TNF ($p=0,0110$). (Annese et al., 2015)

Em relação ao grupo 2, foi realizado um estudo de coorte em França, onde analisaram 79 doentes com DII com doença oncológica prévia nos últimos 5 anos e expostos a anti-TNF e observaram que, 19% dos doentes teve recidiva ou desenvolvimento de novo de neoplasia, perfazendo uma taxa de incidência de 84,5% em 1000 doentes/ano. Para além disto, observaram que o intervalo entre a exposição ao anti-TNF e desenvolvimento de complicações neoplásicas era, na maioria das vezes, igual ou superior a 2 anos, pelo que se sugere que este fármaco seja iniciado/reintroduzido 2 anos após o tratamento da neoplasia. (Soiza et al., 2018)

Quando estamos perante doentes do grupo 3, por norma, focamos o tratamento na neoplasia e ocorre suspensão da terapêutica da DII, contudo, se tivermos uma DC ativa, tem de ser ponderado o risco-benefício de ambas as terapêuticas e como estas influenciam as duas patologias (imagem 5). (Soiza et al., 2018)

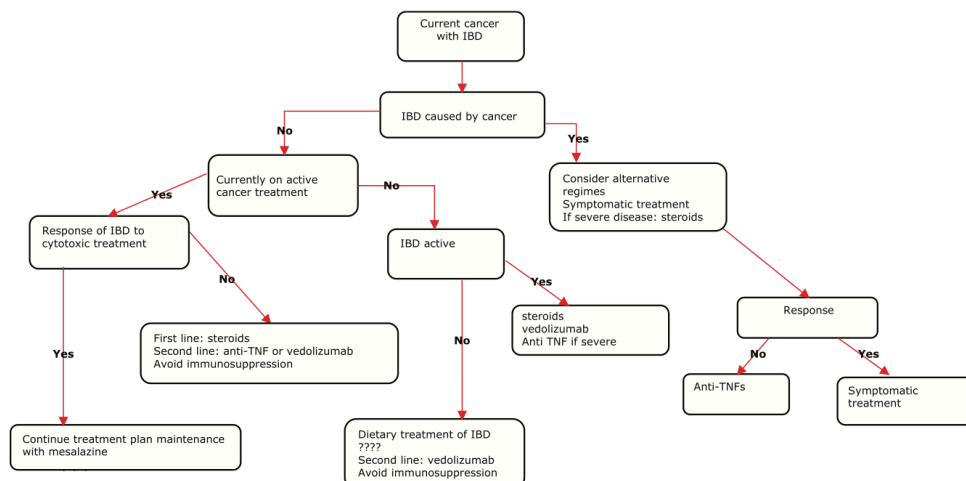


Figura 5 – Tratamento DII em paralelo com doença oncológica ativa (Soiza et al., 2018)

Desta forma, é necessário pesar os riscos e benefícios de cada terapêutica consoante o estado do doente, a história prévia de doença oncológica, o tipo e estadió da neoplasia, entre outros. Como vimos, no caso clínico apresentado, a doente iniciou terapêutica com infliximab antes de perfazer os dois anos, uma vez que foi considerada curada da doença oncológica, mantendo doença inflamatória ativa, pelo que, de modo a evitar uma recidiva foi necessário retomar a terapêutica da DC.

Para isso, é importante que seja realizada uma abordagem multidisciplinar por forma a otimizar a segurança da terapêutica, um follow-up regular e explicação dos possíveis efeitos adversos aos doentes. (Annese et al., 2015; Gomollón et al., 2017; Soiza et al., 2018)

PROGNÓSTICO DOENTES COM DOENÇA DE CROHN APÓS ADENOCARCINOMA DO INTESTINO DELGADO

Como revisto anteriormente, a DC é um fator de risco para o desenvolvimento de neoplasias, como o AID. A prevalência de doentes com DC e AID varia entre 1.6 a 9%, podendo, no entanto, estar subestimado, devido aos poucos casos reportados. (Fields et al., 2020)

Fields et al., através de um estudo de largo número de doentes da base de dados da “US National Cancer” no período entre 2004-2016, verificou que, em 2688 doentes com AID, 493 (cerca de 18%) tinham concomitantemente DC. Estes, por sua vez, eram significativamente mais jovens dos que os restantes e apresentavam maior atingimento ileal e menos diferenciação celular. Os doentes com DC e AID têm, por norma, mais margens negativas [13.6% vs 19.1%, $p = 0.01$] e maior atingimento de nódulos linfáticos 13 vs 8, $p < 0.001$] quando comparados com doentes sem DC, no entanto, a razão para isto acontecer é desconhecida até à data. (Fields et al., 2020)

Em contraste, a diferença de sobrevivência em 5 anos (36,5%) entre doentes com e sem DC não pareceu significativa, contudo, esta pode ser afetada por outros fatores como o estadió da doença (diminuição da sobrevivência em doentes com DC em estádios III e IV), margens cirúrgicas positivas aquando da resseção, tamanho do tumor, doentes com idades mais avançadas e o tratamento com quimioterapia. (Annese, 2020; Fields et al., 2020; Palascak-Juif et al., 2005; Wieghard et al., 2017) Não existe ainda evidência do impacto da quimioterapia adjuvante na sobrevivência dos doentes com AID. Na verdade, a

“National Comprehensive Cancer Network” não fornece guidelines para administração de quimioterapia nestes doentes. (Fields et al., 2020)

Para além disto, a evolução natural da DC tem vindo a mostrar que a cirurgia não é uma intervenção curativa, mas sim um meio para diminuir a sintomatologia dos doentes e conseqüentemente melhorar a qualidade de vida dos mesmos. Mais se acrescenta que, como já revisto, o risco de recorrência após intervenção cirúrgica é de aproximadamente 60%. Desta forma, os doentes devem manter um seguimento clínico apertado, através de consultas e de exames de imagem regulares. (Barnes, 2020; Gklavas et al., 2017;

Rutgeerts. et al., 1990)

CONCLUSÃO

O caso apresentado retrata um caso de doença de Crohn do intestino delgado com comportamento estenosante, de longa duração e sub-tratada, o que pode justificar a inflamação intestinal persistente e não controlada, com maior risco de desenvolvimento de adenocarcinoma do intestino delgado. A apresentação clínica com quadros de sub-oclusão de repetição e o diagnóstico de adenocarcinoma na peça operatória estão de acordo com o descrito na literatura, realçando a dificuldade do diagnóstico diferencial entre estenose no contexto de doença de Crohn e estenose neoplásica. O subtipo de adenocarcinoma com células em anel de sinete é raro, embora mais presente em doentes com DC. Desta forma, a doente realizou quimioterapia adjuvante com FOLFOX e foi submetida a resseção da lesão hepática suspeita de metástase após terminar 6 ciclos de tratamento.

Após relatório da anatomia patológica sem evidência de tecido neoplásico, a doente foi considerada curada encontrando-se ainda em follow-up oncológico e sem evidência de recidiva da doença até ao momento (2 anos de follow-up).

Para prevenção da recidiva pós-operatória, foi iniciada terapêutica com infliximab que é, atualmente, considerada uma das melhores opções a utilizar no período pós-operatório. Contudo o risco de influenciar o prognóstico da doença oncológica deve ser considerado.

A doente foi submetida a resseção intestinal alargada com elevado risco de desnutrição e desenvolvimento de síndrome de intestino curto se recidiva de doença e

para além disso, apresentava doença ativa intra-operatoriamente. Estudos observacionais apontam para que a terapêutica com anti-TNF não aumente o risco de recidiva, apesar de ser necessário considerar o tipo de cancro e história natural da doença. Assim, numa doença de Crohn severa com resseção intestinal alargada e perante o diagnóstico de adenocarcinoma do intestinal delgado em estadio precoce (IIa), considerou-se que o benefício de iniciar terapêutica biológica era superior ao risco de progressão de doença oncológica, após discussão com equipa de oncologia.

Após ter reiniciado terapêutica com agente biológico (infliximab), manteve ganho ponderal (20kg no total), mantendo-se em remissão da sua DC clínica, endoscópica e radiologicamente.

Importa salientar que em casos como este, deve ser realizada uma abordagem multidisciplinar para que todos os problemas ativos dos doentes sejam o melhor abordados possíveis, pesando os riscos e benefícios das intervenções em e de cada um deles.

BIBLIOGRAFIA

1. Adamina, M., Bonovas, S., Raine, T., Spinelli, A., Warusavitarne, J., Armuzzi, A., Bachmann, O., Bager, P., Biancone, L., Bokemeyer, B., Bossuyt, P., Burisch, J., Collins, P., Doherty, G., El-Hussuna, A., Ellul, P., Fiorino, G., Frei-Lanter, C., Furfaro, F., ... Zmora, O. (2020a). ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, 14(2), 155–168. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz187>
2. Adamina, M., Bonovas, S., Raine, T., Spinelli, A., Warusavitarne, J., Armuzzi, A., Bachmann, O., Bager, P., Biancone, L., Bokemeyer, B., Bossuyt, P., Burisch, J., Collins, P., Doherty, G., El-Hussuna, A., Ellul, P., Fiorino, G., Frei-Lanter, C., Furfaro, F., ... Zmora, O. (2020b). ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, 14(2), 155–168. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz187>
3. Annese, V. (2020). Small Bowel Adenocarcinoma in Crohn's Disease: An Underestimated Risk? *Journal of Crohn's and Colitis*, 14(3), 285–286. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz168>

4. Annese, V., Beaugerie, L., Egan, L., Biancone, L., Bolling, C., Brandts, C., Dierickx, D., Dummer, R., Fiorino, G., Gornet, J. M., Higgins, P., Katsanos, K. H., Nissen, L., Pellino, G., Rogler, G., Scaldaferrri, F., Szymanska, E., Eliakim, R., Bossuyt, P., ... Rieder, F. (2015). European evidence-based consensus: Inflammatory bowel disease and malignancies. *Journal of Crohn's and Colitis*, 9(11), 945–965. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv141>
5. Axelrad, J., Bernheim, O., Colombel, J. F., Malerba, S., Ananthakrishnan, A., Yajnik, V., Hoffman, G., Agrawal, M., Lukin, D., Desai, A., McEachern, E., Bosworth, B., Scherl, E., Reyes, A., Zaidi, H., Mudireddy, P., DiCaprio, D., Sultan, K., Korelitz, B., ... Itzkowitz, S. (2016). Risk of New or Recurrent Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Previous Cancer Exposed to Immunosuppressive and Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 14(1), 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.037>
6. Bademci, R., Bollo, J., Martinez, M. C., Hernadez, M. P., & Targarona, E. M. (2019). Colorectal Cancer Prognosis: The Impact of Signet Ring Cell. *Gastrointestinal Tumors*, 6(3–4), 57–63. <https://doi.org/10.1159/000501454>
7. Barnes, E. L. (2020). Postoperative Crohn's disease management. *Current Opinion in Gastroenterology*, 36(4), 277–283. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000638>
8. Beaugerie, L., & Kirchgesner, J. (2019). Balancing Benefit vs Risk of Immunosuppressive Therapy for Individual Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(3), 370–379. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.07.013>
9. Buckley, J. A., Siegelman, S. S., Jones, B., & Fishman, E. K. (1997). The accuracy of CT staging of small bowel adenocarcinoma: CT/pathologic correlation. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 21(6), 986–991. <https://doi.org/10.1097/00004728-199711000-00025>
10. Carvalho, J. R., Tavares, J., Goulart, I., Moura Dos Santos, P., Vitorino, E., Ferreira, C., Serejo, F., & Velosa, J. (2018). Signet Ring Cell Carcinoma, Ileal Crohn Disease or Both? - A Case of Diagnostic Challenge. *GE Portuguese*

Journal of Gastroenterology, 25(1), 47–51.
<https://doi.org/10.1159/000479590>

11. Duggan, E., & Steinhagen, R. M. (2016). Small Bowel Carcinoma in the Setting of Long Standing Crohn's Disease. *Colorectal Cancer: Open Access*, 2(3), 1–4. <https://doi.org/10.21767/2471-9943.100026>
12. Fields, A. C., Hu, F. Y., Lu, P., Irani, J., Bleday, R., Goldberg, J. E., & Melnitchouk, N. (2020). Small Bowel Adenocarcinoma: Is There a Difference in Survival for Crohn's Versus Sporadic Cases? *Journal of Crohn's and Colitis*, 14(3), 303–308. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz157>
13. Gajendran, M., Loganathan, P., Catinella, A. P., & Hashash, J. G. (2018). A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month*, 64(2), 20–57. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.07.001>
14. Gklavas, A., Dellaportas, D., & Papaconstantinou, I. (2017). Risk factors for postoperative recurrence of crohn's disease with emphasis on surgical predictors. *Annals of Gastroenterology*, 30(6), 598–612. <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0195>
15. Gomollón, F., Dignass, A., Annesse, V., Tilg, H., van Assche, G., Lindsay, J. O., Peyrin-Biroulet, L., Cullen, G. J., Daperno, M., Kucharzik, T., Rieder, F., Almer, S., Armuzzi, A., Harbord, M., Langhorst, J., Sans, M., Chowers, Y., Fiorino, G., Juillerat, P., ... Irving, P. (2017). 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(1), 3–25. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168>
16. Hammami, M. B., Aboushaar, R., Musmar, A., & Azhar, M. (2020). Ileal signet ring cell carcinoma masked by crohn disease. *Ochsner Journal*, 20(3), 323–325. <https://doi.org/10.31486/toj.19.0066>
17. Hussain, T., Jeganathan, N. A., Karagkounis, G., Stocchi, L., Shawki, S., Holubar, S. D., Gordon, I., Hull, T., & Liska, D. (2020). Small bowel adenocarcinoma in Crohn's disease: a rare but devastating complication. *Techniques in Coloproctology*, 24(10), 1055–1062. <https://doi.org/10.1007/s10151-020-02269-8>

18. Kim, J. S., Cheung, D. Y., Park, S.-H., Kim, H. K., Maeng, I. H., Kim, S. Y., Kim, J. il, & Kim, J. K. (2007). [A case of small intestinal signet ring cell carcinoma in Crohn's disease]. *The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi*, *50*(1), 51–55.
19. Limketkai, B. N., Parian, A. M., Shah, N. D., & Colombel, J. F. (2016). Short bowel syndrome and intestinal failure in Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, *22*(5), 1209–1218. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000698>
20. MD, J. D. F. M. e A. S. C. (2017). Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clinic Proceedings*, *15*. <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0025619617303130?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0025619617303130%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
21. Moesgaard, F., Knudsen, J. T., & Christensen, N. (1979). Adenocarcinoma of the small intestine associated with Crohn's disease. *Acta Chirurgica Scandinavica*, *145*(8), 577–580.
22. Palascak-Juif, V., Bouvier, A. M., Cosnes, J., Flourié, B., Bouché, O., Cadiot, G., Lémann, M., Bonaz, B., Denet, C., Marteau, P., Gambiez, L., Beaugier, L., Faivre, J., & Carbonnel, F. (2005). Small bowel adenocarcinoma in patients with Crohn's disease compared with small bowel adenocarcinoma de novo. *Inflammatory Bowel Diseases*, *11*(9), 828–832. <https://doi.org/10.1097/01.mib.0000179211.03650.b6>
23. Peyrin-Biroulet, L., Deltenre, P., Ardizzone, S., D'Haens, G., Hanauer, S. B., Herfarth, H., Lémann, M., & Colombel, J.-F. (2009). Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, *104*(8), 2089–2096. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.301>
24. Piton G, Cosnes J, Monnet E, et al. (2009). Big risk, small risk: Small bowel cancer in Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, *15*(9), 1434–1435. <https://doi.org/10.1002/ibd.20888>

25. Rutgeerts, P., K., G., G., V., J., B., R., K., & M., H. (1990). Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*, *99*(4), 956–963. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L20338451%0Ahttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=00165085&id=doi:&atitle=Predictability+of+the+postoperative+course+of+Crohn%2527s+disease&stitle=GASTROENTEROLOGY&title=G>
26. Singh, S., Garg, S. K., Pardi, D. S., Wang, Z., Murad, M. H., & Loftus, E. v. (2015). Comparative Efficacy of Pharmacologic Interventions in Preventing Relapse of Crohn's Disease After Surgery: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Gastroenterology*, *148*(1), 64-76.e2. <https://doi.org/https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.09.031>
27. Soiza, R. L., Donaldson, A. I. C., & Myint, P. K. (2018). Vaccine against arteriosclerosis: an update. *Therapeutic Advances in Vaccines*, *9*(6), 259–261. <https://doi.org/10.1177/https>
28. Solem, C. A., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R., & Loftus, E. v. (2004). Small intestinal adenocarcinoma in Crohn's disease: A case-control study. *Inflammatory Bowel Diseases*, *10*(1), 32–35. <https://doi.org/10.1097/00054725-200401000-00005>
29. Torres, J., Bonovas, S., Doherty, G., Kucharzik, T., Gisbert, J. P., Raine, T., Adamina, M., Armuzzi, A., Bachmann, O., Bager, P., Biancone, L., Bokemeyer, B., Bossuyt, P., Burisch, J., Collins, P., El-Hussuna, A., Ellul, P., Frei-Lanter, C., Furfaro, F., ... Fiorino, G. (2020). ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, *14*(1), 4–22. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz180>
30. van Weyenberg, S. J. B., Bouman, K., Jacobs, M. A. J. M., Halloran, B. P., van der Peet, D. L., Mulder, C. J. J., van Kuijk, C., & van Waesberghe, J. H. T. M. (2013). Comparison of MR enteroclysis with video capsule endoscopy in the investigation of small-intestinal disease. *Abdominal Imaging*, *38*(1), 42–51. <https://doi.org/10.1007/s00261-012-9892-4>
31. von Roon, A. C., Reese, G., Teare, J., Constantinides, V., Darzi, A. W., & Tekkis, P. P. (2007). The Risk of Cancer in Patients with Crohn's Disease. *Diseases of the Colon & Rectum*, *50*(6).

https://journals.lww.com/dcrjournal/Fulltext/2007/50060/The_Risk_of_Cancer_in_Patients_with_Crohn_s.6.aspx

32. Widmar, M., Greenstein, A. J., Sachar, D. B., Harpaz, N., Bauer, J. J., & Greenstein, A. J. (2011). Small Bowel Adenocarcinoma in Crohn's Disease. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 15(5), 797–802. <https://doi.org/10.1007/s11605-011-1441-x>
33. Wieghard, N., Mongoue-Tchokote, S., Young, J. I., Sheppard, B. C., & Tsikitis, V. L. (2017). Prognosis of small bowel adenocarcinoma in Crohn's disease compares favourably with de novo small bowel adenocarcinoma. *Colorectal Disease : The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 19(5), 446–455. <https://doi.org/10.1111/codi.13531>