THAÍS PROTA HUSSEIN PINCELLI

**Manifestações orais da doença inflamatória intestinal: estudo
clínico-patológico retrospectivo**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Área de Concentração: Dermatologia
Orientador: Prof. Dr. Marcello Menta Simonsen Nico

**São Paulo
2010**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Pincelli, Thaís Prota Hussein

Manifestações orais da doença inflamatória intestinal : estudo clínico-patológico retrospectivo / Thaís Prota Hussein Pincelli. -- São Paulo, 2010.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de: Dermatologia.

Orientador: Marcello Menta Simonsen Nico.

Descritores: 1. Doença de Crohn 2. Estomatite aftosa 3. Pênfigo 4. Doença inflamatória intestinal 5. Retocolite ulcerativa 6. Pioestomatite vegetante 7. Manifestações bucais

USP/FM/DBD-124/10

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: sistema autor-data; adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

DEDICO ESTA TESE...

Aos meus pais

Mamed,

que onde estiver, com certeza estará orgulhoso e

Maria Beatriz,

exemplo de trabalho e determinação,

sem o esforço e a dedicação de vocês, eu jamais teria chegado até aqui.

Vocês são os grandes responsáveis por minha formação moral e

profissional.

Ao meu irmão Guilherme,

pelo carinho e amizade.

À minha irmã Renata,

pelo apoio, cumplicidade e carinho,

que este trabalho sirva de estímulo para sua vida profissional.

Ao meu marido André,

pelo companheirismo e apoio constantes,

e pela compreensão nos momentos difíceis.

À minha tia Rita,

pelo amor e presença em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Marcello Menta Simonsen Nico, orientador dessa dissertação e exemplo de mestre, agradeço pelos ensinamentos, dedicação e paciência no desenvolvimento deste trabalho, além do constante incentivo ao meu progresso acadêmico.

À Professora Doutora Sílvia Vanessa Lourenço, pela amizade, carinho e dedicação e pela imensa ajuda na confecção desta tese.

Ao Professor Doutor Evandro Ararigbóia Rivitti, por sua importância no meu aprendizado dermatológico e por ter me permitido iniciar o mestrado em Dermatologia durante o ano complementar de minha formação.

Às Professoras Doutoradas Valéria Aoki, Celina Wakisaka Maruta, Zilda Najjar Prado de Oliveira e Neusa Yuriko Sakai Valente, pelas valiosas sugestões.

À Dona Eli Maria, pela paciência e fundamental ajuda nas questões da pós-graduação.

À Doutora Sheyla Batista Bologna, pela enorme contribuição na seleção de doentes para esse trabalho.

À minha querida sogra Angelina Pugliese Pincelli, pela brilhante correção desta tese.

A todos os meus mestres do Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, exemplos de sabedoria, dedicação e seriedade, agradeço pelos

valiosos ensinamentos e pela fundamental participação na minha formação dermatológica.

A todos os meus colegas de residência, na pessoa da Dra. Juliana Dumêt Fernandes, que me auxiliou na confecção final desta tese.

Aos doentes, pois sem a participação deles, este trabalho não teria acontecido.

Ao Hospital das Clínicas e à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por me proporcionarem aprendizado constante e enriquecimento intelectual diário.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	01
2. OBJETIVOS	06
3. REVISÃO DA LITERATURA	08
3.1 Retocolite ulcerativa	10
3.2 Doença de Crohn	11
3.3. Manifestações extra-intestinais da doença inflamatória intestinal	13
3.4. Manifestações tegumentares da doença inflamatória intestinal	14
3.4.1. Lesões cutâneas específicas	16
3.4.1.1. Fissuras, abscessos e fístulas perianais	16
3.4.1.2. Doença de Crohn por contigüidade e metastática	17
3.4.2. Lesões orais específicas	17
3.4.2.1. Úlceras lineares e lesões polipóides	18
3.4.2.2. Hiperplasia da mucosa com aspecto em paralelepípedo	18
3.4.2.3. Queilite granulomatosa	19
3.4.3. Lesões cutâneas não-específicas	19
3.4.3.1. Eritema nodoso	19

3.4.3.2. Pioderma gangrenoso	21
3.4.3.3. Síndrome de Sweet	22
3.4.4. Lesões orais não-específicas	23
3.4.4.1. Afta	23
3.4.4.2. Edema labial e gengival	24
3.4.4.3. Pioestomatite vegetante	25
3.5. Tratamento da doença inflamatória intestinal	27
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	30
5. RESULTADOS	33
6. DISCUSSÃO	54
6.1. Manifestações cutâneo-mucosas de doenças sistêmicas	55
6.2. Análise geral dos casos	57
6.3. Afta	59
6.4. Pioestomatite vegetante	60
6.5. Doença de Crohn oral	65
6.6. Considerações finais	66
7. CONCLUSÕES	68
8. ANEXOS	70
9. REFERÊNCIAS	72
APÊNDICE	

RESUMO

Resumo

Pincelli, TPH. Manifestações orais da doença inflamatória intestinal: estudo clínico-patológico retrospectivo. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

O termo doença inflamatória intestinal engloba duas doenças inflamatórias crônicas, imunologicamente mediadas, envolvendo o trato gastrointestinal: a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa. Os sintomas intestinais são predominantes, porém, durante o curso da doença, podem ocorrer manifestações extraintestinais, incluindo o envolvimento da cavidade oral. O envolvimento oral na doença inflamatória intestinal pode se dar por diferentes tipos de lesões, sendo o tipo mais comum a afta. Lesões menos frequentes incluem, entre outras, a pioestomatite vegetante e as lesões granulomatosas da doença de Crohn. Apresentamos dez casos de doentes com manifestações orais de doença inflamatória intestinal, sendo que, em alguns desses casos, essas foram essenciais para o diagnóstico definitivo da doença, além de revisão detalhada da literatura. O envolvimento da cavidade oral pode ser prévio ou simultâneo aos sintomas gastrointestinais. Porém, na maior parte dos casos, a doença inflamatória intestinal precede o início das lesões orais em meses ou anos. Em muitos doentes, a sintomatologia intestinal pode ser mínima ou mesmo ausente, o que justifica exame minucioso do trato gastrointestinal em todos os doentes com lesões orais suspeitas, mesmo na ausência de sintomas evidentes. Geralmente, o

curso clínico das lesões orais é paralelo à atividade da doença inflamatória intestinal, por isso as manifestações orais são consideradas bons marcadores cutâneos da doença.

Descritores: 1.Doença de Crohn 2.Estomatite aftosa 3.Pênfigo 4.Doença inflamatória intestinal 5.Retocolite ulcerativa 6.Pioestomatite vegetante 7.Manifestações bucais

SUMMARY

Summary

Pincelli, TPH. Oral manifestations of inflammatory bowel disease: retrospective clinical-pathologic study. [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

Inflammatory bowel disease comprises two chronic, tissue-destructive, clinical entities: Crohn's disease and ulcerative colitis, both immunologically based. Bowel symptoms are predominant, but extra-intestinal complications may occur, including involvement of the oral cavity. Oral involvement during Inflammatory bowel disease includes several types of lesions: the most common are aphthae; uncommon lesions include, among others, pyostomatitis vegetans and granulomatous lesions of Crohn's disease. Starting with a presentation of ten patients with oral manifestations, which were crucial for the final diagnosis of inflammatory bowel disease, a review on the subject is presented. Oral involvement in inflammatory bowel disease may be previous or simultaneous to the gastrointestinal symptoms. However, in the majority of cases, bowel disease precedes the onset of oral lesions by months or years. In many patients, the intestinal symptoms may be minimal and can go undetected; thus, most authors believe that the bowel must be thoroughly examined in all patients with suspected inflammatory bowel disease even in the absence of specific symptoms. Usually, the clinical course of oral lesions is parallel to the activity of inflammatory bowel disease;

therefore, oral manifestations are a good cutaneous marker of inflammatory bowel disease.

Descriptors: 1.Crohn disease 2.Aphtous stomatitis 3.Pemphigus
4.Inflammatory bowel disease 5.Ulcerative colitis 6.Pyostomatitis vegetans
7.Oral manifestations

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Sob o termo “doença inflamatória intestinal” estudam-se duas doenças inflamatórias crônicas, imunologicamente mediadas, que envolvem as diferentes porções do tubo digestivo: a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa.

A retocolite ulcerativa acomete primariamente a mucosa colônica, com extensão e gravidade variáveis. A inflamação é tipicamente não transmural e pode provocar quadro de proctite ou pancolite, dependendo da extensão do envolvimento. Raramente, pode ser observada inflamação ileal, o que torna difícil a diferenciação com a doença de Crohn (BAUMGART e SANDBORN, 2007). Os sintomas intestinais característicos incluem dores abdominais em cólica e diarreia muco-sanguinolenta. O comprometimento sistêmico pode estar presente, com perda de peso e anemia.

A doença de Crohn é uma doença granulomatosa que envolve geralmente a porção terminal do íleo e inicial do cólon, porém, qualquer porção do trato gastrointestinal pode estar acometida. O acometimento transmural descontínuo de várias porções do trato é característico. A apresentação clínica depende da localização da doença, e pode se caracterizar por diarreia, dor abdominal, febre e obstrução intestinal. O desenvolvimento de complicações como fístulas, abscessos e doença

perianal grave é frequente na doença de Crohn (BAUMGART e SANDBORN, 2007).

Os sintomas intestinais são predominantes nas duas doenças, porém, durante seu curso, podem ocorrer manifestações extraintestinais, incluindo o envolvimento da pele e da cavidade oral. Vinte e cinco por cento a um terço dos doentes com doença inflamatória intestinal irão desenvolver manifestações ou complicações extraintestinais (BAUMGART e SANDBORN, 2007).

O envolvimento da cavidade oral pode ser prévio ou simultâneo aos sintomas gastrointestinais. Na maior parte dos casos, a doença inflamatória intestinal precede o início das lesões orais em meses ou anos. Às vezes, porém, o doente se apresenta com importante comprometimento da mucosa oral, com sintomatologia intestinal mínima ou mesmo ausente, o que justifica exame minucioso do trato gastrointestinal em todos os doentes com lesões orais suspeitas. Geralmente, o curso clínico das lesões orais é paralelo à atividade da doença inflamatória intestinal, por isso as manifestações orais são consideradas bons marcadores tegumentares (TROST e MCDONNELL, 2005).

A cavidade oral é mais comumente envolvida na doença de Crohn, com um comprometimento que varia de 0,5% a 20% (GREGORY e HO, 1992). Tais manifestações podem ser específicas (granulomatosas) e não-

específicas (não granulomatosas, podendo ocorrer também em outras situações clínicas). Estas últimas incluem as aftas, a pioestomatite vegetante e o edema gengival, bucal ou labial difuso (HARTY et al, 2005).

Lesões orais específicas (diagnósticas) da doença de Crohn apresentam aspecto granulomatoso à histopatologia, são incomuns e incluem as úlceras lineares profundas com margens hiperplásicas, a hiperplasia da mucosa bucal com aspecto em paralelepípedo e a queilite granulomatosa (BASU e ASQUITH, 1980; PLAUTH et al, 1991). Essas lesões podem ocorrer em qualquer momento durante o curso da doença intestinal, podendo preceder os sintomas intestinais por muitos anos (GREENSTEIN et al, 1976; BERNSTEIN e MCDONALD, 1978; TALBOT et al, 1984; EKBOM et al, 1991; LISCIANDRANO et al, 1996).

No curso da retocolite ulcerativa podem ser observadas manifestações de afta e, mais raramente, pioestomatite vegetante, sendo esta última considerada como sendo importante marcador da doença. (THORNHILL et al, 1992; PHILPOT et al, 1992; STORWICK et al, 1994; CALOBRISI et al, 1995; SORIANO et al, 1999).

A pioestomatite vegetante é um achado oral raro e exclusivo caracterizado por abscessos pustulosos miliares e erosões acometendo a mucosa oral (THORNHILL et al, 1992). As pústulas podem se tornar confluentes, formando ulcerações lineares características (SORIANO et al,

1999). Os locais mais comumente envolvidos são a mucosa bucal e labial, o palato duro e mole e a mucosa gengival, enquanto o assoalho da boca e a língua são tipicamente poupados (SORIANO et al, 1999).

No Ambulatório de Estomatologia da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo temos observado vários casos de manifestações orais ligadas a doença inflamatória intestinal, inclusive alguns casos onde tais manifestações foram as primeiras a ocorrerem, tendo sido assim indicativas para que se realizasse investigação colonoscópica. Dessa forma, decidimos realizar o presente estudo.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

1. Apresentar os casos de manifestações orais ligadas à doença inflamatória intestinal diagnosticados e acompanhados na Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
2. Correlacionar os aspectos clínicos, histopatológicos e endoscópicos com a atividade e evolução da doença inflamatória intestinal.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3. REVISÃO DA LITERATURA

A etiopatogenia da doença de Crohn e da retocolite ulcerativa é complexa e apenas parcialmente compreendida, mas acredita-se que decorra de uma ativação inapropriada e sustentada do sistema imunológico da mucosa do trato gastrointestinal (PODOLSKY, 2002; GAYA et al, 2006). Fatores genéticos parecem contribuir apenas parcialmente para seu desenvolvimento. Parentes de primeiro grau de doentes afetados apresentam um risco absoluto de 7% de desenvolverem a doença em qualquer das formas, enquanto que a concordância entre gêmeos monozigóticos é de 45% para a doença de Crohn e de 10% para a retocolite ulcerativa (CHUTKAN, 2001; GAYA et al, 2006; BAUMGART e SANDBORN, 2007). Nota-se que a contribuição genética para o desenvolvimento de doença inflamatória intestinal parece ser mais importante na doença de Crohn que na retocolite ulcerativa. A ausência de um padrão mendeliano de herança entre gêmeos indica que outros fatores genéticos ou ambientais ainda não identificados participem do desenvolvimento da doença. O tabagismo parece exercer efeito protetor na retocolite ulcerativa, porém aumenta o risco de desenvolver doença de Crohn (PODOLSKY, 2002).

Tem sido proposto ultimamente um modelo multifatorial para a etiopatogenia da doença inflamatória intestinal, estando possivelmente envolvidos fatores genéticos, ambientais e imunológicos (imunidade inata X

adaptativa), com ampliação da resposta imune seguida de perpetuação e regulação através dos linfócitos T reguladores (MAYER, 2010).

Tanto a retocolite ulcerativa quanto a doença de Crohn demonstram um padrão de distribuição etária bimodal, com um pico na segunda ou terceira década de vida e outro durante a sexta década. Trinta por cento dos doentes com doença inflamatória intestinal são diagnosticados durante a infância (PONSKY et al, 2007).

3.1. Retocolite ulcerativa

A retocolite ulcerativa acomete quase exclusivamente a mucosa colônica e a inflamação é extensa, porém superficial (MOSES et al, 1998; CHUTKAN, 2001; XAVIER e PODOLSKY, 2007). Uma combinação de fatores genéticos e ambientais parece estar envolvida em sua causa. Estudos recentes demonstraram uma taxa de 44% de concordância entre gêmeos monozigóticos, em contraste com 3,8% de concordância entre gêmeos dizigóticos (TYSK et al, 1988). A história familiar se mostrou um fator de risco importante para o desenvolvimento de retocolite ulcerativa, e sugere-se que a incidência da doença seja maior em judeus Ashkenazi (ROTH et al, 1989). A mucosa retal é invariavelmente envolvida, e a inflamação se estende no sentido proximal de maneira contínua e confluenta. A extensão proximal da retocolite ulcerativa com o acometimento

de todo o intestino grosso (pancolite) ocorre em até 20% dos casos (MOSES et al, 1998). Sinais e sintomas comuns da retocolite ulcerativa incluem diarreia sanguinolenta, dor abdominal, perda de peso, anemia e urgência retal (CHUTKAN, 2001). A gravidade dos sintomas é paralela à atividade da doença. O diagnóstico pode ser suspeitado pela radiografia contrastada do intestino que demonstra ulcerações mucosas, pseudopólipos e perda de haustrações. Entretanto, o mais importante procedimento diagnóstico é o exame colonoscópico seguido de biopsia da mucosa. Os achados histopatológicos incluem a presença de mucosite ulcerativa com microabscessos no epitélio e numerosos neutrófilos na lâmina própria e nas criptas (XAVIER e PODOLSKY, 2007; PONSKY et al, 2007).

3.2. Doença de Crohn

A doença de Crohn é uma doença inflamatória crônica que afeta mais comumente o trato gastrointestinal baixo, porém todas as porções do tubo digestivo podem estar envolvidas, do reto à cavidade oral. Mais raramente, pode haver manifestações na pele, no sistema músculo-esquelético e nos olhos. Sua causa permanece desconhecida, apesar de diversos mecanismos terem sido propostos (KORZENIK, 2005). Acredita-se que o desenvolvimento da doença de Crohn resulte da exposição da mucosa do trato gastrointestinal a fatores ambientais que, num hospedeiro geneticamente susceptível, desencadeariam uma ativação inapropriada do

sistema imune da mucosa, provocando inflamação transmural granulomatosa (BOUMA e STROBER, 2003). Uma alta taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos tem sido observada (TYSK et al, 1988). Além disso, parentes de primeiro grau de doentes com doença de Crohn apresentam risco 4 a 20 vezes maior de desenvolverem a doença quando comparados à população geral (TYSK et al, 1988; ORHOLM et al, 1991). Análises genéticas detalhadas em famílias afetadas identificaram vários loci de susceptibilidade para a doença de Crohn (BRANT e SHUGART, 2004). A mais importante associação é atribuída ao gene CARD15 localizado no locus IBD1 (OGURA et al, 2001). O gene CARD15 codifica uma proteína citoplasmática, a NOD2, que se expressa nos fagócitos mononucleares (INOHARA et al, 2003). Polimorfismos no gene CARD15 inibem a via NOD2, provocando um desvio para a via da resposta imune inata (MARKS et al, 2006). A mucosa de indivíduos com doença de Crohn é dominada por uma população de linfócitos T CD4, que produzem interferon gama e interleucina 2. A ativação da imunidade celular é acompanhada pela produção de ampla variedade de mediadores inflamatórios. Tais mediadores intensificam o processo inflamatório e provocam dano tecidual, que será responsável pelas manifestações clínicas da doença (FIOCCHI, 1998). A doença de Crohn se caracteriza tipicamente por ulcerações transmuralis regionais (PONSKY et al, 2007), com formação de fístulas e ulcerações mucosas (RUOCCO et al, 2007). As úlceras são comuns na doença de Crohn inicial e geralmente ocorrem sobre as placas de Peyer no intestino delgado. Elas podem coalescer formando ulcerações

longitudinais. Inflamação crônica em placas, irregularidade focal das criptas e granulomas são os achados microscópicos que permitem o diagnóstico de doença de Crohn (STANGE et al, 2006). A doença de Crohn está restrita ao intestino delgado em aproximadamente 30% dos indivíduos, sendo que 95% apresentam apenas acometimento do íleo terminal (ileíte regional). Quarenta por cento dos doentes apresentam envolvimento do intestino delgado e grosso e, em 27% dos casos, a doença de Crohn é restrita ao cólon. Doença de localização gástrica ou duodenal é incomum. Envolvimento jejunal é descrito em até 10% dos casos (STANGE et al, 2006). Diarreia crônica é o sintoma inicial mais frequente. Dor abdominal e perda de peso são observados em 60 a 70% dos doentes antes do diagnóstico. A presença de sangue ou muco nas fezes ocorre em até 50% dos indivíduos. Frequentemente, sintomas sistêmicos como febre, anorexia e anemia estão presentes. Fístulas perianais ocorrem em 10% dos doentes no momento do diagnóstico (SCHWARTZ et al, 2002). As características histopatológicas da doença de Crohn incluem infiltrado inflamatório com agregação macrofágica e granulomas não caseosos (XAVIER e PODOLSKY, 2007).

3.3. Manifestações extra-intestinais da doença inflamatória intestinal

Numerosos achados extraintestinais têm sido observados em associação com a doença inflamatória intestinal e são eles, muitas vezes,

que motivam o doente a procurar ajuda médica (GITNICK, 1989). As principais manifestações incluem alterações articulares (semelhantes à artrite reumatoide, espondilite anquilosante e artrite das grandes articulações), irite, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, déficits nutricionais, colecistopatia calculosa, nefrolitíase, alterações hepáticas e doença tromboembólica. Muitas vezes, o controle dessas condições associadas é obtido com o tratamento adequado da doença intestinal associada (HUBER, 2008).

A ocorrência de uma manifestação extraintestinal na doença de Crohn parece aumentar a predisposição para o aparecimento de outras (RUOCCO et al, 2007; ARDIZZONE et al, 2008). Algumas manifestações extraintestinais, tais como: artrite periférica, eritema nodoso, aftas orais e episclerite, estão temporalmente relacionadas à atividade da doença de Crohn. Outras, como pioderma gangrenoso, uveíte, espondiloartropatia e colangite primária esclerosante, seguem usualmente um curso independente da atividade da doença intestinal (RUOCCO et al, 2007).

3.4. Manifestações tegumentares da doença inflamatória intestinal

Um espectro de achados cutâneo-mucosos tem sido relatado em associação com a doença inflamatória intestinal e postula-se que essas

lesões possam servir como marcadores da presença e atividade da doença (BEITMAN et al, 1981; ROONEY, 1984; LISCIANDRANO et al, 1996; KATZ et al, 2003).

A cavidade oral é mais frequentemente acometida na doença de Crohn com um comprometimento que varia de 0,5 a 20% (GREGORY e HO, 1992). As lesões orais podem se apresentar como manifestação inicial da doença em até 10% dos indivíduos. Acredita-se que a incidência de lesões orais seja maior quanto mais precoce o início da doença (HARTY et al, 2005). Alguns estudos demonstraram 48% de envolvimento oral na população infantil com doença de Crohn (PITTOCK et al, 2001; HARTY et al, 2005).

A predominância da doença de Crohn oral em doentes masculinos já está bem estabelecida (PLAUTH et al, 1991), em contraste com a maior incidência de doença de Crohn em mulheres.

As lesões cutâneas e orais relacionadas à doença de Crohn podem ser classificadas em manifestações específicas, quando a histologia demonstra um padrão de inflamação granulomatosa não caseosa com predomínio de células epitelióides, ou não específicas, quando o substrato histológico não é do tipo granulomatoso (RUOCCO et al, 2007).

3.4.1. Lesões cutâneas específicas

3.4.1.1. Fissuras, abscessos e fístulas perianais

As fissuras anais, os abscessos isquioretais e as fístulas perianais são as lesões cutâneas mais comuns da doença de Crohn. As fístulas geralmente precedem a doença intestinal clinicamente sintomática em aproximadamente 4 anos. As lesões perianais estão mais frequentemente associadas à doença de Crohn de localização colônica do que à doença do intestino delgado. As lesões geralmente se iniciam com eritema anal ou perianal que se torna progressivamente edematoso com coloração eritêmato-violácea. Em casos mais avançados, a inflamação das criptas anais provoca o surgimento de pólipos eritêmato-edematosos, que podem progredir para a formação de fístulas anais e múltiplos abscessos acometendo a região do períneo, base do pênis ou vulva, coxas e parede abdominal (BURGDORF, 1981). A região umbilical, conectada ao intestino por uma estrutura vestigial, também pode estar envolvida (MCLELLAND e GRIFFIN, 1996). Na periferia das fístulas e abscessos, a pele se apresenta eritematosa, ulcerada e com cicatrizes irregulares (RUOCCO et al, 2007).

3.4.1.2. Doença de Crohn por contiguidade e metastática

Cicatrizes na parede abdominal, como de laparotomias, colostomias ou ileostomias também podem ser eventuais localizações da doença de Crohn, caracterizando a doença de Crohn por contiguidade. A doença de Crohn cutânea também pode acometer locais separados do trato gastrointestinal por tecido normal, situação denominada doença de Crohn metastática. Esse tipo de lesão cutânea pode ou não seguir curso paralelo à atividade gastrointestinal. As lesões aparecem como úlceras, nódulos e placas eritematosas envolvendo as regiões inframamária, axilar e retroauricular, a face e as extremidades, especialmente inferiores (RUOCCO et al, 2007). A vulva e a região escrotal podem ser acometidas por úlceras solitárias ou múltiplas sobre base eritêmato-edematosa.

3.4.2. Lesões orais específicas

As lesões orais podem ocorrer em qualquer momento durante o curso da doença inflamatória intestinal, podendo preceder os sintomas intestinais por muitos anos (GREENSTEIN et al, 1976; BERNSTEIN e MCDONALD, 1978; TALBOT et al, 1984; EKBOM et al, 1991; LISCIANDRANO et al, 1996). Por isso, o diagnóstico de lesões orais isoladas com alterações granulomatosas à histologia, pode ser bastante difícil (LOURENÇO et al, 2006).

3.4.2.1. Úlceras lineares e lesões polipoides

Dentre as lesões específicas, as úlceras lineares e as lesões polipoides hiperplásicas são as mais frequentemente observadas (DUPUY et al, 1999; PITTOCK et al, 2001; ALAWI, 2005). As úlceras lineares de bordas hipertróficas são mais comuns na mucosa vestibular, podendo se apresentar com aspecto multifocal. Raramente, lesões polipoides podem ser observadas na mucosa bucal (VERBOV, 1973; NOBLE et al, 1983).

Plauth revisou 79 casos de manifestações orais da doença de Crohn de diversas publicações prévias, encontrando um total de 228 lesões orais. Segundo esse autor, o edema bucal é o tipo de lesão oral mais comum, seguido pelas úlceras orais e pela hiperplasia mucosa. Os locais mais frequentemente acometidos são os lábios, a gengiva, o sulco vestibular e a mucosa bucal, nesta ordem. A detecção de granulomas é bastante elevada nas lesões orais (67-77%) (PLAETH et al, 1991).

3.4.2.2. Hiperplasia da mucosa com aspecto em paralelepípedo

Múltiplas lesões papulosas ou polipoides envolvendo a mucosa bucal e os vestíbulos também são características e, quando alinhadas com grande proximidade, dão à mucosa um aspecto em paralelepípedo (ALAWI, 2005). Também conhecida por nodularidade mucosa ou “cobblestoning”, a hiperplasia em paralelepípedo pode ser bastante dolorosa, dificultando a fala

e a alimentação. Constitui manifestação rara, porém altamente específica da doença de Crohn (PLAUTH et al, 1991; HALME et al, 1993; LISCIANDRANO et al, 1996). Geralmente, o tratamento da doença intestinal é suficiente para o controle das lesões orais (TROST e MCDONNELL, 2005).

3.4.2.3. Queilite granulomatosa

A queilite granulomatosa se caracteriza clinicamente por edema firme, não doloroso e persistente dos lábios, da mucosa bucal ou da face. Fissuras labiais verticais podem estar presentes, como consequência do intenso edema labial. A queilite granulomatosa pode se apresentar de forma isolada (queilite granulomatosa de Miescher) ou associada a diversas condições clínicas, como a doença de Melkerson-Rosenthal, a doença de Crohn e a sarcoidose (granulomatose orofacial) (ALAWI, 2005).

3.4.3. Lesões cutâneas não-específicas

3.4.3.1. Eritema nodoso

Caracteriza-se por placas e nódulos eritêmato-violáceos inflamatórios localizados na superfície extensora das extremidades, particularmente na região pré-tibial das pernas. Pode se acompanhar de febre, mal estar e dor articular (YÜKSEL et al, 2009). É dermatose sindrômica de múltiplas causas; quando relacionado à doença inflamatória intestinal, está intimamente

relacionado à atividade da doença (ARDIZZONE et al, 2008) e à presença de artrite (TROST e MCDONNELL, 2005). De acordo com alguns estudos, é a manifestação cutânea mais comum das doenças inflamatórias intestinais, sendo mais comum em mulheres (APGAR, 1991; TROMM et al, 2001; MENDOZA et al, 2005). Está associado à doença inflamatória intestinal em 11% dos casos, e é mais frequente em doentes com doença de Crohn que naqueles com retocolite ulcerativa (GREENSTEIN et al, 1976; YÜKSEL et al, 2009).

Jose e colaboradores estudaram retrospectivamente 1649 indivíduos com doença inflamatória intestinal quanto à prevalência de manifestações extraintestinais e observaram prevalência de eritema nodoso de 7,5% (JOSE et al, 2009).

Histologicamente se caracteriza por paniculite predominantemente septal, com infiltrado inflamatório composto principalmente por neutrófilos na fase aguda. Nas fases mais tardias, os neutrófilos são substituídos por linfócitos e histiócitos, com o desenvolvimento de infiltrado inflamatório granulomatoso com células gigantes. Hemorragia é comum. Lesões mais antigas podem apresentar fibrose septal (WINKELMANN e FÖRSTRÖM, 1975; WHITE e HITCHCOCK, 1999).

3.4.3.2. Pioderma gangrenoso

As lesões são geralmente precedidas por trauma local, caracterizando fenômeno de patergia. O quadro tem início como pápula eritematosa ou pústula, única ou múltipla, que evolui com necrose da derme e surgimento de úlceras profundas com bordas solapadas e centro purulento estéril (ARDIZZONE et al, 2008).

A incidência de pioderma gangrenoso nos 700 indivíduos com doença inflamatória intestinal estudados por Greenstein é de 5% no grupo com retocolite ulcerativa e de 1,4% no grupo com doença de Crohn (GREENSTEIN et al, 1976).

Yüksel e colaboradores encontraram prevalência de 2,3% em 352 indivíduos com doença inflamatória intestinal.

Jose e colaboradores estudaram retrospectivamente 1649 indivíduos com doença inflamatória intestinal quanto à prevalência de manifestações extraintestinais e observaram prevalência de pioderma gangrenoso de 7,5% (JOSE et al, 2009).

Histologicamente nota-se ulceração, necrose e infiltrado inflamatório neutrofílico proeminente, com supuração. Pode ser observada leucocitoclasia (BLITZ e RUDIKOFF, 2001).

3.4.3.3. Síndrome de Sweet

É doença do espectro das dermatoses neutrofílicas. Caracteriza-se por surtos agudos de placas e nódulos eritemato-edemato-infiltrados de aspecto suculento, acometendo mais frequentemente os membros superiores, a porção superior do tronco e a face. Tem forte predileção pelo sexo feminino (87%) (TRAVIS et al, 1997; ARDIZZONE et al, 2008). Ocorre em distintas situações clínicas e, quando relacionado à doença inflamatória intestinal, parece ser mais comum na doença de localização colônica, sendo mais frequentemente associado com outras manifestações extraintestinais (TRAVIS et al, 1997; YTTING et al, 2005; ARDIZZONE et al, 2008). A síndrome de Sweet se associa à atividade da doença intestinal em até 80% dos casos, mas pode preceder o início dos sintomas intestinais em 21% dos doentes (ARDIZZONE et al, 2008).

Histologicamente a síndrome de Sweet se caracteriza por intenso infiltrado inflamatório predominantemente neutrofílico na derme reticular, de distribuição difusa e também perivascular. A derme papilar mostra edema importante, que pode resultar em vesiculação subepidérmica. Nota-se ainda vasodilatação e edema endotelial (GOING et al, 1987; JORDAAN, 1989).

3.4.4. Lesões orais não-específicas

3.4.4.1. Afta

Cinco a dez por cento dos doentes com doença de Crohn apresentam ulcerações aftosas orais. A dor e dificuldade alimentar por elas ocasionada piora o quadro de desnutrição (RUOCCO et al, 2007).

A afta é observada em até 10% dos doentes com doença inflamatória intestinal e geralmente ocorre durante a fase ativa da doença intestinal (DANESE et al, 2005). Caracteriza-se clinicamente por úlceras arredondadas com halo eritematoso e pseudomembrana central de fibrina. Tem caráter recorrente e normalmente apresenta boa resposta ao tratamento da doença intestinal (DANESE et al, 2005). As aftas associadas à doença inflamatória intestinal são clinicamente idênticas às aftas comuns (GREGORY e HO, 1992). Também podem se associar a outras doenças, como doença celíaca, HIV, doença de Behçet e síndrome de Reiter. O diagnóstico diferencial inclui o herpes simples oral e as úlceras orais pelo vírus Coxsackie (TROST e MCDONNELL, 2005).

Greenstein e colaboradores estudaram as manifestações extraintestinais específicas e não específicas da doença de Crohn e da retocolite ulcerativa em 700 doentes e as aftas orais representam o tipo mais comum de lesão oral nesses doentes. A incidência é de 4%, semelhante à

incidência de 6% observada em estudo similar realizado por Croft e Wilkinson. Greenstein e colaboradores observaram ainda, que as aftas são mais comumente encontradas em doentes com outras manifestações extraintestinais, tais como lesões articulares e cutâneas (GREENSTEIN et al, 1976).

Basu e Asquith relataram incidência de aftas orais de 9% na doença de Crohn e de 2% na retocolite ulcerativa (BASU e ASQUITH, 1980).

Histologicamente observa-se ulceração da mucosa recoberta por espessa camada de fibrina entremeada por neutrófilos. O leito da úlcera consiste de tecido de granulação com infiltrado inflamatório misto, rico em neutrófilos (SCHROEDER et al, 1984).

3.4.4.2. Edema labial e gengival

Plauth e colaboradores observaram, em sua revisão de 79 casos de manifestações orais da doença de Crohn, que o edema bucal é o tipo de lesão mais comumente observado, representando 27% do total de lesões orais estudadas (PLAETH et al, 1991).

Harty e colaboradores, por sua vez, encontraram edema labial em apenas três dos 20 doentes com doença de Crohn oral incluídos em sua série, o que representa 15% dos casos. As ulcerações e as lesões

polipoides da mucosa são os achados orais mais frequentes nesses doentes (HARTY et al, 2005).

3.4.4.3. Pioestomatite vegetante

A pioestomatite vegetante é um quadro oral raro, caracterizado por lesões mucosas vegetantes e pustulosas (RUIZ-ROCA et al, 2005). Foi descrita pela primeira vez em 1898 por Hallopeau, sendo atualmente considerada análogo mucoso do pioderma gangrenoso cutâneo (MARGOLES e WENGER, 1961; AL-RIMAWI et al, 1998). Uma forte associação com doença inflamatória intestinal é bem documentada, principalmente com a retocolite ulcerativa (RUIZ-ROCA et al, 2005). Pioestomatite vegetante associada à doença de Crohn é raríssimo, havendo poucos relatos (CATALDO et al, 1981; HANSEN et al, 1983; NEVILLE et al, 1985; FICARRA et al, 1993). As lesões consistem de múltiplas pústulas miliares estéreis sobre uma mucosa oral eritêmato-edematosa, resultando em erosões superficiais alongadas, aspecto que tem sido comparado, na literatura, a um caminho de caracol (“snail track”). As lesões podem afetar qualquer área da mucosa oral, sendo os locais menos envolvidos a língua e o assoalho da boca (MEHRAVARAN et al, 1997; RUIZ-ROCA et al, 2005). Lesões cutâneas de pioderma gangrenoso podem estar presentes nos doentes com pioestomatite vegetante, corroborando a hipótese de identidade entre esses processos (PLAETH et al, 1991; DELAPORT et al, 1998; HEGARTY et al, 2004). Lesões cutâneas vegetantes podem estar

presentes nas áreas intertriginosas, cuja denominação, na literatura, tem variado: pioderma vegetante, piodermite vegetante e pênfigo vegetante, havendo confusão na classificação, inclusive com o pênfigo vulgar em sua variante vegetante (BALLO et al, 1989; SORIANO et al, 1999; RUIZ-ROCA et al, 2005). Mehravaran e Hegarty consideram a negatividade das provas de imunofluorescência direta essencial na diagnose diferencial com o pênfigo vegetante (MEHRAVARAN et al, 1997; HEGARTY et al, 2004). Geralmente, o curso clínico é paralelo à atividade da doença intestinal, por isso a pioestomatite vegetante é um bom marcador cutâneo de atividade intestinal (MEHRAVARAN et al, 1997). Segundo Ruiz Roca e colaboradores, a histopatologia da pioestomatite vegetante revela acantose do epitélio com ulceração superficial. Na lâmina própria, nota-se infiltração de neutrófilos e eosinófilos, com presença de abscessos miliares em alguns casos (RUIZ-ROCA et al, 2005). De acordo com Mehravaran e colaboradores, os microabscessos intra e subepiteliais, com predomínio de neutrófilos e eosinófilos representam o achado mais importante. Infiltrado inflamatório perivascular intenso na região da lâmina própria, com neutrófilos, linfócitos e eosinófilos também são um achado frequente (MEHRAVARAN et al, 1997). Storwick e Mehravaran observaram também hiperplasia epitelial e acantólise focal, sendo eles os únicos autores a descreverem esse último achado. (STORWICK et al, 1994; MEHRAVARAN et al, 1997). Mc Carthy e Cataldo relatam a presença de infiltração eosinofílica em lesões antigas (MC CARTHY e SHKLAR, 1963; CATALDO et al, 1981).

3.6. Tratamento da doença inflamatória intestinal

O manejo da doença inflamatória intestinal deve ser baseado no diagnóstico correto da mesma e na avaliação da gravidade do quadro e envolvimento de locais específicos (BEITMAN et al, 1981; ROONEY, 1984; GITNICK, 1989; THORNHILL et al, 1992; PHILPOT et al, 1992; STORWICK et al, 1994; CALOBRISI et al, 1995; LISCIANDRANO et al, 1996; MOSES et al, 1998; SORIANO et al, 1999; PODOLSKY, 2002; KATZ et al, 2003; XAVIER e PODOLSKY, 2007; PONSKY et al, 2007).

Os compostos com 5-aminosalicilato ainda representam a principal linha de tratamento para a doença inflamatória intestinal leve a moderada (PODOLSKY, 2002). Estes agentes parecem atuar em várias fases do processo inflamatório e diferentes formulações estão disponíveis. Os corticoesteroides são geralmente reservados para os casos de falha terapêutica aos 5-aminosalicilatos. Podem ser utilizados na forma tópica (lesões orais) ou sistêmica, e o seu emprego se limita aos surtos agudos da doença. A terapia de manutenção com corticoesteroides não se mostrou benéfica e se associa a efeitos colaterais sérios, tais como hipertensão, diabetes e osteoporose (CHUTKAN, 2001; PODOLSKY, 2002).

Drogas imunomoduladoras e imunossupressoras, como azatioprina, metotrexate, ciclosporina, tacrolimus e micofenolato mofetil são utilizadas quando há necessidade de redução da corticoterapia (PODOLSKY, 2002;

PONSKY et al, 2007). A azatioprina e o seu metabólito ativo – a mercaptopurina – são os agentes imunossupressores mais comumente utilizados (RUOCCO et al, 2007). O mecanismo de ação dessas drogas envolve a supressão de subgrupos de células T específicos, o que explica o tempo prolongado necessário para uma resposta terapêutica (GOULDING, 2004). O metotrexate também se mostrou eficaz no tratamento da doença de Crohn ativa cortico-dependente e na manutenção da remissão (FEAGAN et al, 2000).

Os agentes biológicos são as mais novas drogas em estudo para o manejo das doenças inflamatórias intestinais. A disponibilidade dessas novas moléculas ofereceu um importante avanço para os doentes. O infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico anti-TNF- α , cujo mecanismo de ação ainda não está totalmente compreendido (VAN DULLEMEN et al, 1995). Acredita-se que ele se ligue ao precursor do TNF da superfície celular, provocando a apoptose dos monócitos (LUGERING et al, 2001). Diversos estudos demonstraram a eficácia do infliximab em doentes com doença de Crohn, principalmente naqueles com fístulas e com doença refratária ou cortico-dependente (PRESENT et al, 1999; HANAUER et al, 2002). As possíveis complicações decorrentes do uso do infliximab incluem hipersensibilidade e reações à infusão, tuberculose e sepse (GARDAM et al, 2003; COLOMBEL et al, 2004).

Até 30% dos doentes com retocolite ulcerativa e 75% daqueles com doença de Crohn requerem intervenção cirúrgica para o manejo de sua doença (CHUTKAN, 2001). As indicações de cirurgia nos casos de retocolite ulcerativa incluem transformação neoplásica, hemorragia abundante e perfuração. Nesses casos, a proctocolectomia é geralmente curativa. Já na doença de Crohn, a cirurgia não é curativa e a necessidade de sucessivas intervenções cirúrgicas é comum. As indicações cirúrgicas incluem obstrução intestinal, perfuração, fístulas e abscessos (CHUTKAN, 2001).

Os corticoesteroides tópicos e sistêmicos representam o tratamento de escolha para os doentes com doença inflamatória intestinal e pioestomatite vegetante (SORIANO et al, 1999). Além disso, o bom controle da doença inflamatória intestinal contribui para a remissão da pioestomatite vegetante.

O tratamento das manifestações orais das doenças inflamatórias intestinais depende da intensidade da manifestação intestinal. Geralmente, o tratamento da doença intestinal associada é suficiente para o controle das lesões orais e cutâneas (MEHRAVARAN et al, 1997; RUIZ-ROCA et al, 2005). Na ausência de doença inflamatória intestinal, corticoesteroides e imunomoduladores tópicos podem ser empregados, mas a maioria dos autores considera como tratamento de escolha os corticoesteroides sistêmicos em doses moderadas a elevadas, com rápida remissão (TROST e MCDONNELL, 2005; DANESE et al, 2005).

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Os casos incluídos neste estudo resultaram do atendimento de doentes na Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

O período de coleta de casos foi de Janeiro de 2005 a Janeiro de 2009.

Foram incluídos doentes com manifestações orais que levaram à diagnose de doença inflamatória intestinal ou com doença inflamatória intestinal previamente diagnosticada que, no curso de sua enfermidade, vieram a apresentar lesões orais, cuja investigação demonstrou estarem relacionadas à atividade da doença.

Dez doentes foram incluídos, sendo anotados os seguintes dados: sexo, cor, idade, tipo de lesão oral, histopatologia, imunofluorescência direta da lesão oral (quando realizada) e imunofluorescência indireta (quando realizada). Foi também estudada a presença de outros achados clínicos relacionados à doença inflamatória intestinal, assim como anormalidades laboratoriais, tratamento realizado, resposta clínica ao tratamento e tempo de remissão das lesões orais.

As lesões orais foram analisadas quanto à morfologia, disposição e topografia, dando-se ênfase às lesões elementares e à frequência com que ocorreram. Foram obtidas fotografias clínicas dos aspectos gerais ou de detalhes de interesse, utilizando-se câmera Nikon.

Obtiveram-se biopsias das lesões orais com punch número quatro em todos os casos, procedendo-se às técnicas histológicas de rotina (hematoxilina-eosina) e de imunofluorescência direta em três casos.

Foi realizada investigação sistêmica do trato gastrointestinal através de exame colonoscópico com biopsia da mucosa em todos os doentes.

Os doentes em que a diagnose da doença inflamatória intestinal foi feita a partir das manifestações mucosas foram encaminhados para tratamento na Divisão de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os doentes previamente diagnosticados com doença inflamatória intestinal foram reencaminhados para adequação do tratamento, sendo todos eles posteriormente reavaliados quanto às lesões orais e sintomas intestinais.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

CASO 1

Doente feminina branca de 41 anos, com diagnóstico prévio de retocolite ulcerativa.

Apresentava múltiplas ulcerações aftoides na mucosa oral, além de múltiplas placas eritêmato-edematosas suculentas acometendo a pele da face, tronco e extremidades. Apresentava também febre, queda do estado geral e diarreia.

A análise histopatológica da biopsia da lesão oral revelou ulceração com intenso infiltrado inflamatório neutrofílico na lâmina própria.

A histopatologia das lesões cutâneas revelou dermatose neutrofílica.

Foi iniciado tratamento com prednisona 60mg/dia, mesalazina 3g/d e infliximabe uma vez a cada dois meses – três doses, com melhora completa das lesões.

Durante quatro anos de seguimento, não foi observada recidiva.

Diagnose: afta e síndrome de Sweet associadas à retocolite ulcerativa.

Figura 1: Caso 1

A e B: Síndrome de Sweet

C: Ulcerações aftóides na mucosa oral

D: Histopatologia da lesão cutânea: Dermatite neutrofílica (HE, aumento original X40)

E e F: Histopatologia da lesão mucosa: mucosite ulcerada com infiltrado rico em neutrófilos.

Em F notar a vasodilatação, edema endotelial e luz vascular preenchida por neutrófilos (HE, aumento original X40 e X400, respectivamente)

CASO 2

Doente feminina branca de 23 anos, apresentando, há três semanas, múltiplas ulcerações aftoides na mucosa oral, acompanhadas de eritema nodoso nos membros inferiores, perda de peso de 13 quilos em seis meses e dores abdominais.

Foi realizada biopsia de uma lesão da mucosa oral, cuja análise histopatológica revelou mucosite ulcerativa com infiltrado inflamatório neutrofílico na lâmina própria.

O exame colonoscópico do trato gastrointestinal associado ao exame histopatológico da biopsia da mucosa intestinal levou à diagnose de retocolite ulcerativa.

Foi iniciado tratamento com infliximabe uma vez a cada dois meses – três doses, ciprofloxacino 1g/dia, ácido fólico e triamcinolona tópica, com melhora completa das lesões.

Durante três anos de seguimento, não foi observada recidiva.

Diagnose: afta associada à retocolite ulcerativa.

FIGURA 2: CASO 2

A: Afta

B: Colonoscopia: edema e hiperemia

C e D: Histopatologia da lesão mucosa: mucosite ulcerada com infiltrado rico em neutrófilos

Notar em D o edema intersticial e endotelial associados a vasodilatação

(HE, aumento original X40 e X400, respectivamente)

CASO 3

Doente feminina branca de 25 anos, apresentando fraqueza, perda de peso de 20 quilos em seis meses, vômitos e diarreia muco-sanguinolenta.

O exame colonoscópico associado ao exame histopatológico da biópsia da mucosa intestinal favoreceu a diagnose de doença de Crohn.

Foi iniciado tratamento sistêmico com metronidazol (1,5g/dia) e ciprofloxacino (1,0g/dia), assim como infliximabe a cada dois meses.

Durante o tratamento, apresentou múltiplas ulcerações aftosas na mucosa do lábio inferior.

O exame histopatológico da biópsia de uma das lesões orais revelou ulceração com intenso infiltrado inflamatório misto na lâmina própria.

O tratamento foi modificado por infliximabe uma vez a cada dois meses – três doses, metronidazol 1,5g/dia e ciprofloxacino 1g/dia, com melhora completa das lesões.

Durante dois anos de seguimento, foi observado um episódio de recidiva após um ano.

Diagnose: afta associada à doença de Crohn.

FIGURA 3: CASO 3

A: Afta exuberante

B: Aspecto colonoscópico: úlcera, fibrina e deformidade da luz

C e D: Histopatologia da lesão oral: mucosite ulcerada com infiltrado inflamatório misto
 Notar em D a vasodilatação e edema endotelial (HE, aumento original X40 e X400)

CASO 4

Doente masculino pardo de 35 anos, apresentando múltiplas ulcerações na mucosa bucal e do lábio inferior, associadas a surtos de diarreia e perda de peso, relacionados a crise de retocolite ulcerativa previamente diagnosticada.

Relatava ainda perda de peso e diarreia importante.

A análise histopatológica da biopsia de uma lesão oral revelou mucosite ulcerativa com intenso infiltrado inflamatório misto na lâmina própria.

Foi iniciado tratamento com prednisona 70mg/dia, com melhora completa do quadro.

Durante três anos de seguimento, não foi observada recidiva.

Diagnose: afta associada à retocolite ulcerativa.

FIGURA 4: CASO 4

A: Afta major

B: Aspecto colonoscópico: edema e fibrina

C e D: Histopatologia da lesão oral: mucosite ulcerada com infiltrado inflamatório misto (HE, aumento original X40 e X400, respectivamente)

CASO 5

Doente feminina branca de 38 anos, com diagnose de retocolite ulcerativa há seis meses.

Apresentava múltiplas ulcerações aftoides na mucosa labial superior e inferior, no palato mole e na região da úvula. Concomitantemente apresentava piora do quadro intestinal com diarreia.

O exame colonoscópico em associação com o exame histopatológico de lesão da mucosa intestinal favoreceu a diagnose de retocolite ulcerativa.

Foi realizada biopsia de uma lesão oral e a análise histopatológica revelou mucosite ulcerativa com infiltrado inflamatório neutrofílico na lâmina própria.

Diagnóstico: afta associada à retocolite ulcerativa.

FIGURA 5: CASO 5

A,B e C: Afta múltipla

D: Histopatologia da lesão oral: infiltrado misto e neutrófilos permeando o epitélio (HE, aumento original X400)

E: Aspecto colonoscópico: intenso edema, hiperemia, ulcerações profundas e fibrina

CASO 6

Doente masculino branco de 16 anos, apresentando lesões orais dolorosas há cinco meses. Relatava ainda perda de peso de três quilos em três meses e artralgia do quadril ocasional há um ano.

O exame oral revelou duas úlceras de configuração linear de bordas vegetantes localizadas nos sulcos vestibulares bilateralmente.

A histopatologia das lesões revelou a presença de granulomas não caseosos na lâmina própria. A pesquisa de fungos e bactérias por colorações específicas resultou negativa.

A análise endoscópica do trato gastrointestinal revelou ulcerações e erosões em várias porções, cuja análise histopatológica mostrou infiltrado granulomatoso, compatível com doença de Crohn.

Foi iniciado tratamento com mesalazina 3g/dia, azatioprina, budesonida 9mg/dia, sulfato ferroso, ácido fólico e zinco, com melhora completa do quadro.

Durante três anos de seguimento, não foi observada recidiva.

Diagnose: doença de Crohn oral e intestinal.

FIGURA 6: CASO 6

- A: Úlcera de aspecto linear no sulco vestibular
- B: Aspecto após 15 dias: as bordas da lesão se tornaram elevadas
- C: Histopatologia de lesão oral: granulomas epitelióides (HE, aumento original X250)
- D: Aspecto colonoscópico: lesões em várias porções do tubo digestivo

CASO 7

Doente feminina branca de 22 anos, apresentava, há dois anos, lesões cutâneas e orais.

O exame oral mostrou uma área de aderência mucosa, linear e de aspecto cicatricial, circunscrevendo uma pequena cavidade epitelizada, localizada no sulco vestibular.

Ao exame dermatológico apresentava úlceras profundas lineares de bordas induradas localizadas nas pregas das regiões inframamária, axilar, inguinal, interglútea e coxoglútea.

O exame histopatológico da biopsia da borda de uma úlcera cutânea revelou dermo-epidermite crônica com esboço granulomatoso focal. A pesquisa de fungos e bactérias por colorações específicas resultou negativa.

O exame histopatológico da lesão oral revelou infiltrado inflamatório misto com esboço de granuloma na lâmina própria, além de fibrose.

Na vigência das lesões orais e cutâneas foi diagnosticada doença de Crohn intestinal através de colonoscopia com biopsia colônica.

Diagnose: doença de Crohn intestinal e cutânea.

FIGURA 7: CASO 7

A, B e C: Grandes úlceras de aspecto linear nas grandes pregas cutâneas. Em C, detalhe de lesão na prega axilar
D: Aderência mucosa linear
E e F: Histopatologia da lesão mucosa: edema, infiltrado inflamatório misto e fibrose.
Em E, notar área focal com agregado de células gigantes e esboço de granuloma
(HE, aumento original X100 e X250, respectivamente)

CASO 8

Doente feminina branca de 63 anos, apresentando, há três meses, lesões nos lábios associadas a dor importante e dificuldade em se alimentar.

O exame dermatológico revelou extensas lesões vegetantes exofíticas com pequenas pústulas confluentes e erosões superficiais sobre base edematosa, acometendo o vermilião e a mucosa labial superior e inferior, recobertas por pseudomembranas friáveis e crostas.

Apresentava ainda uma placa vegetante ulcerada e destrutiva sobre a falange distal do hálux esquerdo, associada a onicodistrofia.

A histopatologia da biopsia da lesão mucosa revelou acantólise suprabasal focal, com microabscessos neutrofílicos no epitélio e intenso infiltrado inflamatório misto rico em eosinófilos.

A imunofluorescência direta revelou depósitos de IgM em corpos citoides na lâmina própria papilar. A imunofluorescência indireta resultou negativa.

A avaliação laboratorial demonstrou anemia e eosinofilia.

A colonoscopia mostrou colite crônica leve e retite crônica leve.

Foi iniciado tratamento sistêmico com prednisona 70mg/d e dapsona 100mg/d.

Após uma semana foi observada melhora significativa e após 15 dias de tratamento houve cicatrização completa das lesões.

Após um ano, houve recidiva do quadro oral. Nova investigação colonoscópica nessa ocasião revelou pancolite compatível com retocolite ulcerativa.

Diagnose: pioestomatite vegetante associada à retocolite ulcerativa.

FIGURA 8: CASO 8

A: Pioestomatite vegetante

B: Pioderma gangrenoso

C: Histopatologia da lesão oral: acantólise, infiltrado rico em neutrófilos e eosinófilos (HE, aumento original X400)

D e E: Novo surto após um ano: múltiplas pústulas

F: Aspecto colonoscópico: depósito de muco, hiperemia e edema

CASO 9

Doente feminina branca de 33 anos, com diagnóstico de retocolite ulcerativa há oito anos. Queixava-se de lesões orais dolorosas há oito meses acompanhando quadro de intensa diarreia.

O exame da cavidade oral demonstrou pústulas e erosões superficiais sobre base edematosa acometendo os lábios, além de exulcerações e edema na mucosa jugal, gengivas e base da língua.

A análise histopatológica de uma lesão da mucosa labial revelou mucosite acantolítica suprabasal.

A imunofluorescência direta e indireta revelaram depósito de IgG intercelular (título - 1/320).

O exame colonoscópico revelou processo inflamatório difuso do cólon e reto. A análise histopatológica das biopsias de mucosa intestinal revelou colite e retite crônicas erosivas.

Foi iniciado tratamento com prednisona 60mg/dia, com melhora completa do quadro.

Durante três anos de seguimento, houve recidivas ocasionais responsivas a baixas doses de medicamentos.

Diagnose: pênfigo / pioestomatite vegetante associada à retocolite ulcerativa.

FIGURA 9: CASO 9

A,B,C,D e E: Edema mucoso, erosões e pústulas linearmente agrupadas
 F e G: Histopatologia da lesão mucosa: acantólise, espongiose neutrofílica
 (HE, aumento original X40 e X400, respectivamente)
 H: Aspecto colonoscópico: edema e fibrina

CASO 10

Doente masculino branco de 34 anos, apresentando lesões orais há um ano. O exame oral revelou múltiplas pústulas miliares isoladas e confluentes acometendo as gengivas, base da língua e palato, além de edema mucoso.

Apresentava retardo mental importante, sendo a mãe a informante. Esta referia que o doente apresentava diarreia muco-sanguinolenta havia mais de dez anos, sem diagnose.

O exame colonoscópico seguido de biopsia da mucosa intestinal, realizado na vigência das lesões orais, revelou colite e retite crônica intensa com erosão, criptite aguda e eosinofilia, compatíveis com retocolite ulcerativa.

A biopsia de uma lesão gengival revelou mucosite com clivagem suprabasal.

A imunofluorescência direta demonstrou depósito de IgG e C3 intercelular e a imunofluorescência indireta mostrou-se positiva para IgG intercelular (título - 1/2560).

Foi iniciado tratamento com prednisona 70mg/dia, com melhora completa do quadro.

Durante três anos de seguimento, não foi observada recidiva.

Diagnose: pênfigo/ pioestomatite vegetante associada à retocolite ulcerativa.

FIGURA 10: CASO 10

A e B: Múltiplas pústulas

C: Histopatologia da lesão mucosa: acantólise, espongiose neutrofílica (HE, aumento original X 40 e X400, respectivamente)

D: Aspecto colonoscópico: hiperemia e fibrina

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

6.1. Manifestações cutâneo-mucosas de doenças sistêmicas

O estudo das manifestações tegumentares das doenças sistêmicas tem ganhado grande impulso nas últimas décadas e tem contribuído significativamente para a inserção da Dermatologia em sua inter-relação com as diversas especialidades médicas. As formas como a pele e as mucosas reagem aos processos patológicos têm se mostrado por muitas vezes similares às dos outros órgãos; sendo assim o tegumento, por seu fácil acesso, um excelente indicador clínico e útil ferramenta para o estudo das doenças sistêmicas. Aliás, nesse sentido, o termo “doença sistêmica” pode ser preferível a “doença interna”, já que o tegumento (“externo”) também está envolvido. Em nossa visão, a existência dessas manifestações inclusive depõe contra a clássica separação entre “doença cutânea” e “doença sistêmica”, se encararmos o sistema tegumentar como um componente ativo e participante no funcionamento do organismo.

A manifestação dermatológica pode ser devida à ação do processo geral diretamente no tegumento, apresentando então aspecto histopatológico superponível ao que se apresenta nos outros órgãos (manifestação doença-específica); ou se dever à atividade geral da doença, por liberação de mediadores inflamatórios, mediadores vasoativos ou por fenômenos imunológicos secundários ao processo geral. Essas últimas

podem ser observadas ocorrendo durante a evolução de diferentes doenças sistêmicas não relacionadas, sendo, então, consideradas manifestações doença não-específicas. Exemplos abundam nos dois grupos: manifestações cutâneas específicas de sarcoidose, lúpus eritematoso e sífilis exemplificam bem o primeiro grupo; assim, como sendo pertencentes ao segundo grupo, podemos elencar vasculite leucocitoclásica, eritema nodoso e fenômeno de Raynaud.

Na prática clínica há duas principais situações onde o médico se depara com manifestações dermatológicas de doenças sistêmicas. A primeira, algo mais frequente, é quando um doente já é previamente diagnosticado com uma enfermidade e, no decorrer de seu processo, vem a apresentar um quadro cutâneo-mucoso, sendo solicitada ao dermatologista uma opinião sobre se este tem ou não relação com o processo geral. A segunda, mais desafiadora, é a diagnose de uma doença sistêmica previamente não suspeitada, a partir de um quadro tegumentar. Tal oportunidade não é muito frequente, pois é necessária a conjunção de alguns fatores para que ocorra: a doença sistêmica deve estar manifestada de forma mais intensa (ou característica) no tegumento em um doente ainda sem sintomas gerais, ou com um quadro geral ainda incharacterístico, devendo a correta diagnose dermatológica e sua consequente correlação com um quadro geral ser suspeitada com presteza. Para isso, o dermatologista e o patologista responsável devem ser precisos na diagnose

e ter um conhecimento abrangente quanto à inserção do sistema tegumentar na economia geral do organismo.

6.2. Análise geral dos casos

As manifestações cutâneo-mucosas das doenças do sistema digestório são múltiplas, sendo objeto de estudos de diversas publicações e capítulos de livros (CALLEN e JORIZZO, 1995; BRAVERMAN, 1998). As publicações dermatológicas sobre esse assunto tratam-se, em sua grande maioria, de casos isolados ou séries diminutas; as maiores casuísticas vêm de estudos retrospectivos e compilações de vários artigos em publicações de Gastroenterologia ou Odontologia (BERNSTEIN e MCDONALD, 1978; PLAUTH et al, 1991). Um estudo prospectivo em crianças foi recentemente publicado (HARTY et al, 2005). Os casos aqui estudados compareceram todos à Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, independentemente de terem ou não sua doença inflamatória intestinal previamente diagnosticada. Com o intuito de tentar aumentar nossa casuística, um dos membros do nosso Grupo frequentou a Clínica de Gastroenterologia por vários meses examinando a cavidade oral dos doentes com doença inflamatória intestinal; curiosamente, porém, nenhum outro caso foi detectado. Esse dado em nossa opinião reforça a importância do dermatologista na abordagem dessas manifestações.

Dos nossos 10 casos, em cinco as lesões orais foram observadas em doentes já previamente diagnosticados com doença inflamatória intestinal, e apresentaram tais lesões na vigência de surtos dessa. No entanto, em quatro, a correta diagnose da lesão oral levou à suspeita de doença inflamatória intestinal ainda não diagnosticada, com posterior confirmação. Em um desses (caso dois), a suspeita se deveu à associação do quadro oral exuberante com uma sintomatologia geral sugestiva (febre, perda de peso, edema). Nos casos seis e oito, porém, as lesões orais vinham desacompanhadas de qualquer sintoma geral óbvio que levantasse suspeita, sendo a investigação conduzida com base em sólida hipótese clínico-patológica.

No caso seis, a correlação da dor no quadril (sintoma significativo, porém relatado de forma pouco objetiva pelo doente) com a atividade da doença de Crohn foi feita apenas após a confirmação colonoscópica da diagnose.

No caso sete, a diagnose de doença de Crohn foi suspeitada a partir das lesões cutâneas; seu comprometimento oral era clinicamente discreto, porém foi observado esboço de granuloma à histopatologia, apesar do predomínio de quadro fibro-cicatricial.

No caso oito, a diagnose de retocolite ulcerativa se fez apenas após um ano da caracterização do quadro dermatológico como pioestomatite/

piodermite vegetante, já que a primeira colonoscopia mostrava apenas sinais de colite leve não específica, considerada não diagnóstica. Após um ano, frente a um novo surto de lesões orais, acompanhada de diarreia mais intensa, uma nova colonoscopia confirmou a diagnose. Esse caso exemplifica bem a possibilidade de, frente a uma diagnose clínico-patológica bem constituída, se suspeitar fundamentadamente de uma doença sistêmica mesmo antes de uma sintomatologia característica se instalar.

O doente 10 apresentava retardo mental grave, sua mãe relacionava sua diarreia de longa evolução a uma incapacidade de reter as fezes, nunca tendo procurado assistência para esse sintoma. A diagnose de pioestomatite vegetante levou à investigação colonoscópica e à correta diagnose.

6.3. Afta

As úlceras aftosas representam um distúrbio na reatividade da mucosa oral, e mais raramente de outras mucosas ou até da pele, a diversos estímulos patogênicos conhecidos ou não (FIELD e ALLAN, 2003). Diversas doenças sistêmicas podem cursar com aftas na sua evolução, como doença de Behçet, neutropenia cíclica, AIDS e doença inflamatória intestinal (TROST e MCDONNELL, 2005). Em todas essas situações, o espectro clínico-patológico da afta é o mesmo, podendo então ser ela considerada uma manifestação cutâneo-mucosa característica, mas não específica, de atividade daquelas doenças. Acreditamos que da mesma forma devemos

considerar outros padrões clínico-patológicos de distúrbios da reatividade cutâneo-mucosa, como o pioderma gangrenoso, a piodermite/ pioestomatite vegetante e a síndrome de Sweet. Todos esses processos se caracterizam inicialmente por um afluxo maciço de polimorfonucleares neutrófilos que irão provocar destruição tissular em maior ou menor grau, ocorrendo em períodos de atividade de diversas doenças sistêmicas (FIELD e ALLAN, 2003). A possível identidade entre a afta, o pioderma gangrenoso, a piodermite/ pioestomatite vegetante e a síndrome de Sweet é levantada quando se analisam não só seus substratos histopatológicos como também as situações clínicas em que ocorrem, sendo a doença inflamatória intestinal uma das mais características (NIGEN et al, 2003; TROST e MCDONNELL, 2005; ARDIZZONE et al, 2008;). Em nossa doente número um, inclusive, as aftas orais eram acompanhadas de um quadro cutâneo típico de síndrome de Sweet. Quanto à histopatologia nesse caso, tanto na pele quanto na mucosa observou-se um infiltrado inflamatório rico em neutrófilos, cuja única diferença foi a ulceração presente na lesão da mucosa. O aparecimento simultâneo das lesões cutâneas e mucosas, e o quadro histopatológico quase idêntico das aftas e das lesões da pele contribuem ainda mais para a nossa impressão quanto à similaridade patogênica entre esses quadros.

6.4. Pioestomatite vegetante

Formas superficiais de pioderma gangrenoso são descritas na Literatura como semelhantes à síndrome de Sweet (GIBSON, 2005), assim

como a piodermite vegetante é considerada a forma vegetante do pioderma gangrenoso, sendo a pioestomatite vegetante sua expressão mucosa (AL-RIMAWI et al, 1998). Esses nomes refletem provavelmente diferentes expressões morfológicas de um mesmo processo patológico, caracterizado por uma reatividade cutâneo-mucosa alterada e mediada por neutrófilos, devido a uma doença sistêmica subjacente. Em nossa doente oito, a coexistência da pioestomatite vegetante com uma lesão destrutiva no hálux, que pode ser diagnosticada tanto como pioderma gangrenoso ou piodermite vegetante, reforça essa hipótese.

Como dissemos, a pioestomatite vegetante pode ser considerada o análogo mucoso do pioderma gangrenoso. Porém, ao contrário do pioderma gangrenoso cutâneo, que é observado na vigência de diversos processos sistêmicos (desde artrite reumatóide, discrasias plasmocitárias, até doença inflamatória intestinal) (BENNETT et al, 2000; TROST e MCDONNELL, 2005), a pioestomatite vegetante tem sido descrita quase sempre associada à retocolite ulcerativa, o que ocorreu nos nossos três doentes (MARGOLES e WENGER, 1961; MCCARTHY e SHKLAR, 1963; FORMAN, 1965; BALLO et al, 1989; CHAN et al, 1991; HEALY et al, 1994; CALOBRISI et al, 1995).

Na Literatura, principalmente em publicações mais antigas, a pioestomatite vegetante é possivelmente confundida com formas vegetantes de pênfigo vulgar (pênfigo vegetante) (HALLOPEAU, 1898). O quadro histopatológico da pioestomatite vegetante caracteriza-se por infiltrado

inflamatório rico em neutrófilos e eosinófilos, podendo ser observados graus variáveis de acantólise (STORWICK et al, 1994; MEHRAVARAN et al, 1997). A inclusão em nossa casuística dos casos nove e dez pode ser considerada controversa por várias razões. Nesses dois casos foi observada acantólise suprabasal do epitélio, além de presença intensa de anticorpos IgG intercelulares no exame de imunofluorescência direta, achados característicos de pênfigo vulgar. Acantólise ocorrendo em casos de pioestomatite vegetante foi observada por Storwick e Mehravaran, sendo esses os únicos autores a descreverem tais achados e, mesmo assim, num padrão focal (STORWICK et al, 1994; MEHRAVARAN et al, 1997). Em nosso caso oito, a acantólise era focal, porém, nos casos nove e dez, era extensa. A imunofluorescência indireta nesses dois casos revelou também a presença de auto anticorpos do tipo IgG circulantes em títulos elevados. Essas características são diagnósticas do pênfigo vulgar, e dessa forma esses doentes tenderiam a ser categorizados como tal; no entanto algumas peculiaridades clínico-evolutivas merecem uma reflexão mais pormenorizada. Nos dois casos o quadro clínico se caracterizava por lesões obviamente pustulosas por toda a mucosa, onde o sinal de Nikolsky não era obtido, e não por erosões e bolhas como no pênfigo. Além disso, os dois apresentavam as lesões havia bastante tempo, sendo essas sempre restritas à mucosa e nunca progredindo para a pele, como se esperaria em casos de pênfigo não tratado. Mais significativamente ainda, o quadro mucoso tinha nítido paralelismo clínico com a atividade da doença inflamatória intestinal, inclusive respondendo ao tratamento da mesma com

as drogas antiinflamatórias. Quando se utilizaram os corticoesteroides sistêmicos, fez-se em doses baixas, o que provavelmente não levaria a melhora em se tratando de pênfigo, que exige doses imunossupressoras de ataque.

Esses dois casos levam-nos a tecer algumas especulações quanto à surpreendente observação da ocorrência de autoanticorpos em casos de pioestomatite vegetante, e mesmo sobre uma possível identidade entre essa e o pênfigo vulgar. Como já dissemos, autores antigos utilizavam uma nomenclatura confusa para manifestações clinicamente semelhantes cuja natureza era desconhecida, como: “pênfigo vegetante de Neumann”, “pênfigo vegetante de Hallopeau”, “piodermite vegetante de Azua”, além de “pioderma vegetante” e “pioestomatite vegetante” (HALLOPEAU, 1898; MCCARTHY, 1949; NELSON et al, 1977; NEVILLE et al, 1985). O advento das reações de imunofluorescência contribuiu em muito para a adequada distinção entre essas doenças no sentido de se reconhecer quais seriam mediadas por autoanticorpos (portanto, variantes de pênfigo) e quais não (NELSON et al, 1977; NEUMANN e FABER, 1980; STORWICK et al, 1994; MEHRAVARAN et al, 1997; SORIANO et al, 1999). Casos como os nossos podem explicar a confusão dos antigos autores, assim como trazê-la aos dias de hoje. Podemos conjecturar também que algumas formas do fenótipo “pioestomatite vegetante” possam representar manifestações mucosas mediadas por neutrófilos (e aí análogas ao pioderma gangrenoso), enquanto outras possam ser variantes de pênfigo.

Na Literatura, acantólise tem sido observada em alguns casos de pioestomatite vegetante (STORWICK et al, 1994; MEHRAVARAN et al, 1997), sendo considerada um epifenômeno possivelmente devido à exposição do epitélio mucoso à ação de enzimas proteolíticas do infiltrado inflamatório; tais enzimas agiriam nas moléculas que promovem a coesão epitelial, provocando a acantólise. Porém, a detecção de autoanticorpos anti-epiteliais em nossos casos nove e 10 indica que, ao menos em alguns casos, essa acantólise deva ser imunologicamente mediada, com significado patológico distinto. Os títulos elevados à imunofluorescência indireta, aliados à acantólise significativa ao exame histopatológico, indicam fortemente que tais achados possam não ser simplesmente um epifenômeno, sugerindo existir mesmo uma reação tipo pênfigo com expressão clínica de pioestomatite vegetante e relacionada à doença inflamatória intestinal. O significado da coexistência da doença inflamatória intestinal e produção de autoanticorpos antiepiteliais ainda é desconhecido, mas a observação dessa ocorrência levanta diversos questionamentos que merecem ser investigados. Pode-se especular que uma exposição de antígenos epiteliais da mucosa intestinal ao sistema imune durante a atividade da doença inflamatória intestinal poderia levar à formação, através de um mecanismo de “epitope-spreading”, de autoanticorpos contra a desmogleína presente nos epitélios escamosos estratificados. Outra hipótese, um tanto simples, porém, não deve deixar de ser considerada: a da simples coexistência da doença

inflamatória intestinal com o pênfigo vulgar, que se apresentaria clinicamente de forma não usual, devido a uma reatividade mucosa já alterada.

Tais achados levam-nos a propor novas perspectivas. Para dar continuidade a essa nova observação ainda não descrita, nosso grupo se proporá a realizar um estudo experimental com o soro desses doentes, já estocado, com o intuito de se verificar o real significado patogênico desses autoanticorpos circulantes. Paralelamente, tentaremos identificar a natureza do antígeno epitelial ao qual tais autoanticorpos estão dirigidos, no intuito de se confirmar ou não a identidade desse com o antígeno do pênfigo clássico (desmogleínas).

6.5. Doença de Crohn oral

A ocorrência de lesões granulomatosas à histopatologia, localizadas à distância das porções terminais do tubo digestivo é bem documentada em alguns casos de doença de Crohn (RUOCCO et al, 2007). Lesões como a do nosso doente seis, caracterizadas como úlceras de bordas hipertróficas seguindo o sulco vestibular são muito raras, sendo, porém, muito características (DUPUY et al, 1999; PITTOCK et al, 2001; ALAWI, 2005). Sua observação, mesmo na ausência de sinais sistêmicos significativos, como ocorreu nesse doente, deve levantar suspeitas fortes e indicar investigação apropriada. O aspecto morfológico dessas, lembra em muito as lesões de doença de Crohn na pele, que se apresentam frequentemente

como úlceras de formato linear comprometendo as pregas cutâneas (RUOCCO et al, 2007). A doente sete apresentava extensas úlceras flexurais com tal aspecto; no sulco vestibular observava-se uma lesão de configuração semelhante, porém pequena. A histopatologia dessa lesão revelou um pequeno esboço de granuloma em uma lâmina própria de aspecto predominantemente cicatricial. Interpretamos que nesse caso o aspecto observado possa representar a resolução de uma lesão específica idêntica à do doente seis, não só por seu formato e topografia, como pela presença, na mesma doente, de múltiplas lesões cutâneas de aspecto similar, tanto ativas quanto cicatrizadas.

6.6. Considerações finais

Não foi objetivo do presente trabalho estudar detalhadamente os esquemas terapêuticos utilizados, mesmo porque foram todos instituídos pela equipe de Gastroenterologia; porém é significativo observar que, em todos os doentes, a abordagem da doença de base foi suficiente para que fossem controladas as lesões orais, ressaltando a relação das lesões orais com o quadro geral.

A observação e apresentação desses casos têm como intuito salientar o papel da pele e das mucosas como parte integrante do funcionamento do organismo, podendo ser alvo, como qualquer outro órgão, dos processos patológicos gerais. Além disso, o reconhecimento dessas manifestações

mostra-se importante na prática clínica: algumas dessas lesões apareceram na vigência de doença sistêmica já diagnosticada; porém, em diversos deles, a correta diagnose clínico-patológica da manifestação mucosa foi determinante na revelação da doença sistêmica subjacente.

De modo a nosso ver ainda mais significativo, interessantes questões foram levantadas, que deverão ser investigadas e elucidadas por futuros estudos: são elas a aparente síntese de autoanticorpos antiepiteliais durante a atividade da doença inflamatória intestinal, além de uma possível heterogeneidade no mecanismo fisiopatológico da pioestomatite vegetante. Nessa última, alguns casos parecem estar relacionados à ligação de autoanticorpos circulantes ao epitélio da mucosa, aproximando-os assim do pênfigo vulgar, mas dele aparentemente diferindo pelo aspecto nitidamente pustuloso e pelo paralelismo clínico-evolutivo com a atividade do processo sistêmico.

7. CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

1. Apresentamos 10 casos de manifestações orais ligadas à doença inflamatória intestinal: três ligados à doença de Crohn e sete ligados à retocolite ulcerativa. As manifestações orais foram: afta (cinco casos), pioestomatite vegetante (três casos) e doença de Crohn oral/cutânea (dois casos).

2. Em dois casos, as lesões orais apareceram e foram diagnosticadas, levando à suspeita de doença inflamatória intestinal clinicamente oculta, sendo diagnosticada somente por colonoscopia.

Em um caso, a correta diagnose das lesões orais levou à suspeita de doença inflamatória intestinal, porém essa se manifestou apenas após vários meses.

Em dois casos, as lesões orais apareceram concomitantemente aos sinais e sintomas sistêmicos, que levaram à diagnose de doença inflamatória intestinal.

Em cinco casos, as lesões orais apareceram durante surto de doença inflamatória intestinal previamente diagnosticada.

Em todos eles, o tratamento da doença de base controlou as lesões orais.

9. REFERÊNCIAS

9. REFERÊNCIAS

Alawi, F. Granulomatous diseases of the oral tissues: differential diagnosis and update. *Dent Clin N Am*. 2005;49:203-21.

Al-Rimawi HS, Hammad MM, Raweily EA, Hammad HM. Pyostomatitis vegetans in childhood. *Eur J Pediatr*. 1998;157:402-5.

Apgar JT. Newer aspects of inflammatory bowel disease and its cutaneous manifestations: a selective review. *Semin Dermatol*. 1991;10:138-47.

Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2008;40:253-9.

Ballo FS, Camisa C, Allen CM. Pyostomatitis vegetans. Report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21:381-7.

Basu MK, Asquith P. Oral manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol*. 1980;9:307-21.

Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*. 2007;369:1641-57.

Beitman RG, Frost SS, Roth JL. Oral manifestations of gastrointestinal disease. *Dig Dis Sci*. 1981;26:741-7.

Bennett ML, Jackson JM, Jorizzo JL, Fleischer AB Jr, White WL, Callen JP. Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79:37-46.

Bernstein ML, McDonald JS. Oral lesions in Crohn's disease: report of two cases and update of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1978;46:234-45.

Blitz NM, Rudikoff D. Pyoderma gangrenosum. *Mt Sinai J Med.* 2001;68:287-97.

Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2003;3:521-33.

Brant SR, Shugart YY. Inflammatory bowel disease gene hunting by linkage analysis: rationale, methodology, and present status of the field. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:300-11.

Braverman, IM. Skin signs of systemic disease. 3rd edition. Philadelphia: Saunders; 1998.

Burgdorf W. Cutaneous manifestations of Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol.* 1981;5:689-95.

Callen JP, Jorizzo JL. Dermatological signs of internal disease. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1995.

Calobrisi SD, Mutasim DF, McDonald JS. Pyostomatitis vegetans associated with ulcerative colitis. Temporary clearance with fluocinonide gel and complete remission after colectomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995;79:452-4.

Cataldo E, Covino MC, Tesone PE. Pyostomatitis vegetans. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1981;52:172-7.

Chan SWY, Scully C, Prime SS, Eveson J. Pyostomatitis vegetans: oral manifestation of ulcerative colitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991;72:689-92.

Chutkan RK. Inflammatory bowel disease. *Prim Care.* 2001;28:539-56.

Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology.* 2004;126:19-31.

Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferri F, Fedeli G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11:7227-36.

Delaport E, Viget N, Pasturel-Michon U, Catteau B, Hachulla E, Piette F. Pyostomatitis – pyodermatitis vegetans uncovering a case of Crohn disease. *Ann Dermatol Venereol*. 1998;125:331-4.

Dupuy A, Cosnes J, Revuz J, Delchier JC, Gendre JP, Cosnes A. Oral Crohn disease: clinical characteristics and long-term follow-up of 9 cases. *Arch Dermatol*. 1999;135:439-42.

Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology*. 1991;100:350-8.

Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Koval J, Wong CJ, Hopkins M, Hanauer SB, McDonald JW. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease: North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:1627-32.

Ficarra G, Cicchi P, Amorosi A, Piluso S. Oral Crohn's disease and pyostomatitis vegetans. An unusual association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993;75:220-4.

Field EA, Allan RB. Review article: oral ulceration--aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:949-62.

Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology.* 1998;115:182-205.

Forman L. Two cases of pyodermite vegetante (Hallopeau): an eosinophilic pustular and vegetating dermatitis with conjunctival, oral and colonic involvement. *Proc R Soc Med.* 1965;58:244-9.

Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, Vinh DC. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:148-55.

Gaya DR, Russell RK, Nimmo ER, Satsangi J. New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases? *Lancet*. 2006;367:1271-84.

Gibson LE. Sweet Syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:549.

Gitnick G. Inflammatory bowel diseases: Part II. Extraintestinal involvement and management. *Am Fam Physician*. 1989;39:225-33.

Going JJ, Going SM, Myśków MW, Beveridge GW. Sweet's syndrome: histological and immunohistochemical study of 15 cases. *J Clin Pathol*. 1987;40:175-9.

Goulding NJ. The molecular complexity of glucocorticoid actions in inflammation - a four-ring circus. *Curr Opin Pharmacol*. 2004;4:629-36.

Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extraintestinal manifestations of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine*. 1976;55:401–12.

Gregory B, Ho VC. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disorders. Part II. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:371–83.

Hallopeau H. "Pyodermite vegetante", ihre Beziehungen zur dermatitis herpetiformis und dem Pemphigus vegetans. *Arch Dermatol Syph*. 1898;43:289-306.

Halme L, Meurman JH, Laine P, von Smitten K, Syrjänen S, Lindqvist C, Strand-Pettinen I. Oral findings in patients with active or inactive Crohn's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1993;76:175-81.

Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541-9.

Hansen LS, Silverman S Jr, Daniels TE. The differential diagnosis of pyostomatitis vegetans and its relation to bowel disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1983;55:363-73.

Harty S, Fleming P, Rowland M, Crushell E, McDermott M, Drumm B, Bourke B. A prospective study of the oral manifestations of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:886-91.

Healy CM, Farthing PM, Williams DM, Thornhill MH. Pyostomatitis vegetans and associated systemic disease. A review and two case reports. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;78:323-8.

Hegarty AM, Barret AW, Scully C. Pyostomatitis vegetans. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29:1-7.

Huber MA. Gastrointestinal illnesses and their effects on the oral cavity. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2008;20:625-34.

Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, Gutierrez O, Pons F, Crespo J, Fukase K, Inamura S, Kusumoto S, Hashimoto M, Foster SJ, Moran AP, Fernandez-Luna JL, Nuñez G. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease. *J Biol Chem*. 2003;278:5509-12.

Jordaan HF. Acute febrile neutrophilic dermatosis. A histopathological study of 37 patients and a review of the literature. *Am J Dermatopathol*. 1989;11:99-111.

Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN, Kirschner BS, Cohen SA, Gold BD, Abramson O, Heyman MB. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:63-8.

Katz J, Shenkman A, Stavropoulos F, Melzer E. Oral signs and symptoms in relation to disease activity and site of involvement in patients with inflammatory bowel disease. *Oral Dis*. 2003;9:34-40.

Korzenik JR. Past and current theories of etiology of IBD: toothpaste, worms, and refrigerators. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:59-65.

Lisciandrano D, Ranzi T, Carrassi A, Sardella A, Campanini MC, Velio P, Bianchi PA. Prevalence of oral lesions in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:7-10.

Lourenço SV, Boggio P, Bernardelli IM, Nico MM. Oral ulcers on the vestibular sulci. Diagnosis: oral Crohn's disease. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31:735-6.

Lügering A, Schmidt M, Lügering N, Pauels HG, Domschke W, Kucharzik T. Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology*. 2001;121:1145-57.

Margoles JS, Wenger J. Stomal ulceration associated with pyoderma gangrenosum and chronic ulcerative colitis. Report of two cases. *Gastroenterology*. 1961;41:594-8.

Marks DJ, Harbord MW, MacAllister R, Rahman FZ, Young J, Al-Lazikani B, Lees W, Novelli M, Bloom S, Segal AW. Defective acute inflammation in Crohn's disease: a clinical investigation. *Lancet*. 2006;367:668-78.

Mayer L. Evolving paradigms in the pathogenesis of IBD. *J Gastroenterol*. 2010;45:9-16.

McCarthy FP. Pyostomatitis vegetans: report of three cases. *Arch Dermatol Syph*. 1949;60:750-64.

McCarthy P, Shklar G. A syndrome of pyostomatitis vegetans and ulcerative colitis. *Arch Dermatol*. 1963;88:913-9.

McLelland J, Griffin SM. Metastatic Crohn's disease of the umbilicus. *Clin Exp Dermatol*. 1996;21:318-9.

Mehravaran M, Kémeny L, Husz S, Korom I, Kiss M, Dobozy A. Pyodermatitis-pyostomatitis vegetans. *Br J Dermatol*. 1997;137:266-9.

Mendoza JL, Lana R, Taxonera C, Alba C, Izquierdo S, Díaz-Rubio M. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:297-300.

Moses PL, Moore BR, Ferrentino N, Bensen SP, Vecchio JA. Inflammatory bowel disease. 1. Origins, presentation, and course. *Postgrad Med*. 1998;103:77-84.

Nelson CG, Apisarnthanarax P, Bean SF, Mullins JF. Pemphigus vegetans of Hallopeau: immunofluorescent studies. *Arch Dermatol*. 1977;113:942-5.

Neumann HA, Faber WR. Pyodermitis vegetans of Hallopeau. *Arch Dermatol*. 1980;116:1169-71.

Neville BW, Smith SE, Maize JC, Laden SA, Denton WT. Pyostomatitis vegetans. *Am J Dermatopathol*. 1985;7:69-77.

Nigen S, Poulin Y, Rochette L, Lévesque MH, Gagné E. Pyodermatitis-pyostomatitis vegetans: two cases and a review of the literature. *J Cutan Med Surg*. 2003;7:250-5.

Noble JP, Vaillant JM, Auriol M, Hewitt J. Localization buccale de la maladie de Crohn. *Ann Dermatol Venerol*. 1983;110:747-8.

Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran T, Karaliuskas R, Duerr RH, Achkar JP, Brant SR, Bayless TM, Kirschner BS, Hanauer SB, Nuñez G, Cho JH. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411:603-6.

Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 1991;324:84-8.

Philpot HC, Elewski BE, Banwell JG, Gramlich T. Pyostomatitis vegetans and primary sclerosing cholangitis: markers of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1992;103:668-74.

Pittock S, Drumm B, Fleming P, McDermott M, Imrie C, Flint S, Bourke B.

The oral cavity in Crohn's disease. *J Pediatr*. 2001;138:767-71.

Plauth M, Jenss H, Meyle J. Oral manifestations of Crohn's disease: an analysis of 79 cases. *J Clin Gastroenterol*. 1991;13:29-37.

Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2002;347:417-29.

Ponsky T, Hindle A, Sandler A. Inflammatory bowel disease in the pediatric patient. *Surg Clin North Am*. 2007;87:643-58.

Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1398-405.

Rooney TP. Dental caries prevalence in patients with Crohn's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984;57:623-4.

Roth MP, Petersen GM, McElree C, Feldman E, Rotter JI. Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1989;97:900-4.

Ruiz-Roca JA, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Pyostomatitis vegetans. Report of two cases and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;99:447-54.

Ruocco E, Cuomo A, Salerno R, Ruocco V, Romano M, Baroni A. Crohn's disease and its mucocutaneous involvement. *Skinmed.* 2007;6:179-85.

Schroeder HE, Müller-Glauser W, Sallay K. Pathomorphologic features of the ulcerative stage of oral aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984;58:293-305.

Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122:875-80.

Soriano ML, Martínez N, Grilli R, Fariña MC, Martín L, Requena L. Pyodermatitis-pyostomatitis vegetans: report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999;87:322-6.

Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, Barakauskiene A, Villanacci V, Von Herbay A, Warren BF, Gasche C, Tilg H, Schreiber SW, Schölmerich J, Reinisch W; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006;55:1-15.

Storwick GS, Prihoda MB, Fulton RJ, Wood WS. Pyodermatitis-pyostomatitis vegetans: a specific marker for inflammatory bowel disease. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31:336-41.

Talbot T, Jewell L, Schloss E, Yakimets W, Thomson AB. Cheilitis antedating Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 1984;6:349-54.

Thornhill MH, Zakrzewska JM, Gilkes JJ. Pyostomatitis vegetans: report of three cases and review of the literature. *J Oral Pathol Med*. 1992;21:128-33.

Travis S, Innes N, Davies MG, Daneshmend T, Hughes S. Sweet's syndrome: an unusual cutaneous feature of Crohn's disease or ulcerative colitis. The South West Gastroenterology Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997;9:715-20.

Tromm A, May D, Almus E, Voigt E, Greving I, Schwegler U, Griga T. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Z Gastroenterol*. 2001;39:137-44.

Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J*. 2005;81:580-5.

Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Flodérus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut*. 1988;29:990-6.

Van Dullemen HM, Van Deventer SJ, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GN, Woody J. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology*. 1995;109:129-35.

Verbov J. Crohn's disease with mouth and lip involvement. *Br J Dermatol*. 1973;88:517.

White WL, Hitchcock MG. Diagnosis: erythema nodosum or not? *Semin Cutan Med Surg*. 1999;18:47-55.

Winkelmann RK, Förström L. New observations in the histopathology of erythema nodosum. *J Invest Dermatol*. 1975;65:441-6.

Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007;448:427-34.

Ytting H, Vind I, Bang D, Munkholm P. Sweet's syndrome--an extraintestinal manifestation in inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2005;72:195-200.

Yüksel I, Başar O, Ataseven H, Ertuğrul I, Arhan M, Ibiş M, Dağlı U, Demirel BT, Ulker A, Seçilmiş S, Saşmaz N. Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:546-50.

APÊNDICE

SHORT REPORT

Oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review based on the observation of six cases

1 SV Lourenço,^{*,†} TP Hussein,[‡] SB Bologna,[†] AM Sipahi,[§] MMS Nico[‡]

[†]Department of General Pathology, Dental School, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

[‡]Departments of Dermatology and [§]Gastroenterology, Medical School, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

*Correspondence: SV Lourenço. E-mail: silvialourenco.70@terra.com.br

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) comprises two chronic, tissue-destructive, clinical entities: Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), both immunologically based. Bowel symptoms are predominant, but extra-intestinal complications may occur, including involvement of the oral cavity. Oral involvement during IBD includes several types of lesions: the most common are aphthae; uncommon lesions include, among others, pyostomatitis vegetans and granulomatous lesions of CD. Starting with a presentation of six patients with oral manifestations, which were crucial for the final diagnosis of IBD, a review on the subject is presented. Oral involvement in IBD may be previous or simultaneous to the gastrointestinal symptoms. However, in the majority of cases, bowel disease precedes the onset of oral lesions by months or years. In many patients, the intestinal symptoms may be minimal and can go undetected; thus, most authors believe that the bowel must be thoroughly examined in all patients with suspected IBD even in the absence of specific symptoms. Usually, the clinical course of oral lesions is parallel to the activity of IBD; therefore, oral manifestations are a good cutaneous marker of IBD.

Received: 24 January 2009; Accepted 26 March 2009

Keywords

inflammatory bowel disease, oral

Conflicts of interest

None declared.

Introduction

Inflammatory bowel disease (IBD) is a general term granted for a group of chronic inflammatory disorders of unknown cause involving the gastrointestinal tract. Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are its two major forms. UC affects colonic mucosa with variable extent and severity. CD usually involves the terminal portion of ileum and initial portion of colon, although any site of the gastrointestinal tract from oral cavity to anus can be involved. Up to 25% of patients with IBD develop extra-intestinal manifestations or complications.¹ This review is based on the observation of six patients with oral manifestations of IBD: in four of them, diagnosis of IBD was suspected from the examination of the oral lesions. In the remaining two patients, oral lesions heralded a new outbreak of previously diagnosed IBD.

This study was performed observing the Local Ethical Committee requirements.

Case reports

We studied six patients with oral lesions and IBD. Diagnosis of IBD was a consequence of the oral mucosal examination in four patients. The remaining two patients presented with oral lesions during outbreaks of previously diagnosed IBD. Clinical and histopathological aspects of each case are illustrated in Fig. 1a to r.

Patients presented were examined clinically and oral lesions were biopsied and submitted to histopathology. Endoscopy associated with biopsies was performed in all cases. Oral lesions improved or disappeared after treatment for IBD in all cases. Their detailed data as well as their treatments and outcomes are included in Table 1.

Patient 1 was previously diagnosed as having UC and presented a cutaneous flare Sweet's syndrome plaques and oral aphthoid lesions simultaneous to an outbreak of UC. Patient 2 presented with multiple oral aphthae associated with erythema nodosum, weight loss of 13 kg in 6 months, and abdominal cramps. Colonoscopy and bowel biopsy diagnosed UC. Patient 3 presented with multiple

Figure 1 Case 1: Sweet's syndrome – skin lesions (a); multiple aphthae in labial mucosa (b); ulcerated neutrophilic mucositis (haematoxylin–eosin, original magnification $\times 40$; (c). Case 2: Aphtha herpetiformis on labial mucosa (d); histopathological aspects of oral lesions: neutrophilic mucositis ((e) and (f); haematoxylin–eosin, original magnification $\times 100$ and $\times 150$, respectively). Case 3: Aphtha and oedema on the labial mucosa (g); histopathological aspects of oral lesion depicted in (h): ulcerated neutrophilic mucositis ((k); haematoxylin–eosin, original magnification $\times 100$); interstitial oedema and endothelial tumefaction with presence of neutrophils ((i); haematoxylin–eosin, original magnification $\times 100$). Case 4: Aphtha major on labial mucosa (j); histopathological aspects of lesion depicted in (k): ulcerated neutrophilic mucositis affecting up to the sub mucosal level (haematoxylin–eosin, original magnification $\times 100$); endothelial tumefaction and exudation of neutrophils ((l); (haematoxylin–eosin, original magnification $\times 250$). Case 5: PV – confluent pustules and crusts on labial mucosa and vermillion (m); Pyoderma gangrenosum on the right halux (n); histopathological aspects of PV – acantholysis with neutrophilic micro abscesses and eosinophils ((o); haematoxylin–eosin, original magnification $\times 150$). Case 6: Linear vegetating and fissured lesion of the vestibular sulcus (p); histopathological aspect of the lesion seen in (q)- granulomatous mucositis (haematoxylin–eosin, original magnification $\times 250$); colonoscopy – erosions in several levels of the gastrointestinal tube (r).

Table 1 Data on patients with oral lesions and IBD.

Patient	Age	Sex	Oral diagnosis	Histopathology of oral lesion	Additional findings	Laboratorial tests	Diagnosis suspected	Diagnosis	Treatment	Follow-up of oral lesions
1	41	Female	Aphtha	Ulcerated mucosa and neutrophilic infiltrate	Sweet's syndrome	Anemia Neutrophilia	-	Colonoscopy and biopsy – UC	Infliximab 1×/2 months – 3 doses, prednisone 60 mg/day, mesalazine 3 g/day	4 years – no relapse
2	23	Female	Aphtha	Ulcerated mucosa and mixed infiltrate	Erythema nodosum Abdominal cramps 13-kg weight loss	Mild anemia	+	Colonoscopy and biopsy – UC	Infliximab 1×/2 months – 3 doses, ciprofloxacin 1 g/day, folic acid, topical triamcinolone	3 years – no relapse
3	25	Female	Aphtha	Ulcerated mucosa and mixed infiltrate	20-kg weight loss vomits, cramps	Anemia	+	Colonoscopy and biopsy – CD	Infliximab 1×/2 months – 3 doses, metronidazole 1.5 g/day and ciprofloxacin 1 g/day	2 years – 1 relapse after 1y
4	35	Male	Aphtha	Ulcerated mucosa and mixed infiltrate	-	Anemia	-	Colonoscopy and biopsy – UC	Prednisone 70 mg/day	3 years – no relapse
5	63	Female	PV	Acantholysis, abscesses with eosinophils and neutrophils, edema	Cutaneous pyoderma gangrenosum	Severe anemia	+	Colonoscopy and biopsy – UC	Prednisone 70 mg/day and dapsone 100 mg/day	4 years – occasional relapses controlled with prednisone increase and topical corticosteroids
6	16	Male	Oral CD	Granulomatous inflammation	Hip arthralgia 3-kg weight loss	Anemia	+	Colonoscopy and biopsy – CD	Mesalazine 3 g/day, budesonide 9 mg/day, ferrous sulfate, folic acid and zinc	3 years – no relapse

Diagnosis suspected – patients in whom the diagnosis of IBD was first suspected when examining the oral cavity.

aphthous ulcerations on the mucosa of the lower lip, weakness, weight loss of 20 kg in and diarrhea. CD was confirmed after colonoscopy. Patient 4 presented with multiple ulcerations on the buccal and lower lip mucosa, simultaneous to an outbreak of a previously diagnosed UC. Patient 5 presented exophytic vegetating lesions on upper and lower lip mucosa with small confluent pustules and superficial erosions with a linear arrangement reminiscent of 'snail tracks', suggestive of pyostomatitis vegetans (PV). A lesion of pyoderma gangrenosum was also present on her big toe. Colonoscopy with multiple biopsies showed mild colitis and rectitis, not diagnostic of UC. After 2 years, she developed severe abdominal pain with diarrhea, and colonoscopic findings revealed extensive UC lesions. Patient 6 had two vegetating linear ulcers on the vestibular sulcus, bilaterally. Histopathological aspects of these lesions disclosed the presence of non-caseating granulomas in the lamina propria. Endoscopic analysis of the gastrointestinal tube showed ulcerations in the mucosa compatible with CD.

Discussion

IBD affects 0.37% of the population.² Its two main presentations, CD and UC, are usually associated with abdominal pain, diarrhea, rectal bleeding, weight loss, and malnutrition. These diseases can involve almost every system, and one third of patients with IBD develop extra-intestinal manifestations.^{3,4} Of those, up to one third develop cutaneous manifestations.^{5,6}

Oral cavity is more commonly affected in CD, with compromise ranging from 0.5 to 20%.⁷ The commonest oral manifestations of IBD include non-specific lesions (i.e. non-granulomatous on histopathology) – aphthae, PV, diffuse pustules, diffuse labial, and buccal or gingival swellings.⁸ In our series, the commonest oral lesion were aphthae; these were observed in four out of six patients.

Aphtha is a well-known mucous reactivity disturbance. Most cases are confined to the oral mucosa, but a significant proportion of affected individuals show genital ulcerations, cutaneous pustules, erythema nodosum and arthritis. Systemic diseases in which aphthae may be a significant finding include Behçet's disease, AIDS and IBD.

Four cases presented with aphthae in our series. In patient 1, aphthous lesions occurred simultaneously with a typical Sweet's syndrome outbreak that was simultaneous to an UC attack (Fig. 1a,b). Histopathology of cutaneous as well as mucosal lesions revealed neutrophilic dermatitis/mucositis (Fig. 1c). These findings suggest that the mucous presentation of Sweet's syndrome may be indistinguishable from aphthous ulcerations, possibly indicating an identity between these two processes.

Patients 2 and 3 developed aphthous ulcerations with systemic signs (Fig. 1d,g); CD was diagnosed after colonoscopy and biopsy. Patient 4 had previously controlled UC; oral aphthae heralded his current outbreak (Fig. 1j).

PV is a rare oral disease characterized by pustular and vegetating lesions.⁹ Some authors consider PV in the spectrum of neutrophilic dermatoses, and others suggest it is a form of pyoderma

gangrenosum.¹⁰ A strong association with bowel disease is well documented.^{4,5,9,10} Our patient 5 was initially diagnosed with mild colitis; interestingly, typical intestinal manifestations of UC were detected on colonoscopy after 2 years of the initial presentation of PV. Typical PV lesions consist of multiple miliary sterile pustules on an erythematous and oedematous oral mucosa resulting in an elongated superficial aspect; this has been compared to a 'snail track' (Fig. 1m). Lesions may affect all areas of oral mucosa, and the least affected sites are tongue and floor of the mouth.^{9,11} Our patient also presented a destructive lesion of pyoderma gangrenosum on the halux (Fig. 1n), supporting the hypothesis that PV and pyoderma gangrenosum are manifestations of the same process.^{10,12,13} Histopathology of PV reveals intraepithelial and sub epithelial micro abscesses, with neutrophils and eosinophils; focal acantholysis may be present⁹ (Fig. 1o). Direct immunofluorescence is usually negative, but mild intercellular fluorescence can be observed. Pemphigus vegetans is the main differential diagnosis.

Specific CD oral lesions (i.e. those that present granulomas on histopathology) are uncommon; these include indurated tag-like lesions, deep linear ulcers with hyperplastic margins, oral swellings with cobblestone or hyperplastic appearance of buccal mucosa, and cheilitis granulomatosa.^{12,14} These lesions can occur at any time during the course of the intestinal disease; they may precede intestinal symptoms by several years.^{6,15–18} Therefore, diagnosis of isolated oral lesions with granulomatous changes may be difficult. Patient 6 fulfilled macroscopic and microscopic criteria for oral CD; the diagnosis was confirmed latter by colonoscopy and bowel biopsy (Fig. 1p–r). This patient has been previously reported.¹⁹

Patients 5 and 6 presented oral manifestations without any gastrointestinal complaint at their initial consultation. Strong suspicion led to the final diagnosis in both cases. Interestingly, colonoscopic changes characteristic of UC developed only after 2 years in patient 5.

Treatment of the underlying condition is usually sufficient in controlling oral and skin lesions.^{9,11} Drug choices in our patients were mainly handled by the Gastroenterology team, and aimed intestinal compromise, but were sufficient to control oral lesions.

In conclusion, oral manifestations of IBD are uncommon but may be the only clinical evidence of an underlying systemic disease. Lesions may appear concomitant or precede the diagnosis of IBD and early detection is beneficial for the patient.

References

- 1 Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; **369**: 1641–1657.
- 2 Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2005; **81**: 580–585.
- 3 Danese S, Semeraro S, Papa A et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005; **11**: 7227–7236.
- 4 Danzi JT. Extraintestinal manifestations of idiopathic inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med* 1988; **148**: 297–302.
- 5 Berkowitz EZ, Leibold M. Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; **15**: 349–350.
- 6 Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extraintestinal manifestations of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine* 1976; **55**: 401–412.
- 7 Gregory B, Ho VC. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disorders. Part II. *J Am Acad Dermatol* 1992; **26**: 371–383.
- 8 Harty S, Fleming P, Rowland M et al. A prospective study of the oral manifestations of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; **3**: 886–891.
- 9 Ruiz-Roca JA, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Pyostomatitis vegetans. Report of two cases and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; **99**: 447–454.
- 10 Delaport E, Viget N, Pasturel-Michon U, Catteau B, Hachulla E, Piette F. Pyostomatitis – pyodermitis vegetans uncovering a case of Crohn disease. *Ann Dermatol Venereol* 1998; **125**: 331–334.
- 11 Mehravaran M, Kémeny L, Husz S, Korom I, Kiss M, Dobozy A. Pyodermitis-pyostomatitis vegetans. *Br J Dermatol* 1997; **137**: 266–269.
- 12 Plauth M, Jenss H, Meyle J. Oral manifestations of Crohn's disease: an analysis of 79 cases. *J Clin Gastroenterol* 1991; **13**: 29–37.
- 13 Hegarty AM, Barret AW, Scully C. Pyostomatitis vegetans. *Clin Exp Dermatol* 2004; **29**: 1–7.
- 14 Basu MK, Asquith P. Oral manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol* 1980; **9**: 307–321.
- 15 Bernstein ML, McDonald JS. Oral lesions in Crohn's disease: report of two cases and update of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978; **46**: 234–245.
- 16 Lisciandrano D, Ranzi T, Carrassi A et al. Prevalence of oral lesions in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1996; **91**: 7–10.
- 17 Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991; **100**: 350–358.
- 18 Talbot T, Jewell L, Schloss E, Yakimets W, Thomson AB. Cheilitis antedating Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1984; **6**: 349–354.
- 19 Lourenço SV, Boggio P, Bernardelli IM, Nico MM. Oral ulcers on the vestibular sulci. Diagnosis: oral Crohn's disease. *Clin Exp Dermatol* 2006; **31**: 735–736.