

# Doença inflamatória intestinal com eritema nodoso como manifestação inicial – dois casos clínicos

*Inflammatory bowel disease with erythema nodosum as the initial manifestation – two clinical cases*

Ana Catarina Guimarães de Carvalho<sup>1</sup>✉, Ana Margarida da Silva Fonseca<sup>1</sup>, Eunice Maria Ribeiro Moreira da Costa<sup>1</sup>, Susana Alexandra Jesus Costa Lira<sup>1</sup>, Ana Clara Carvalho Gomes Grácio dos Reis<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa. Porto, Portugal.

## Como citar este artigo (How to cite this article):

de Carvalho ACG, Fonseca AMS, da Costa EMRM, Lira SAJC, dos Reis ACCGG. Doença inflamatória intestinal com eritema nodoso como manifestação inicial – dois casos clínicos (*Inflammatory bowel disease with erythema nodosum as the initial manifestation – two clinical cases*). Sci Med. 2018;28(3):ID31062. DOI: 10.15448/1980-6108.2018.3.31062

## RESUMO

**OBJETIVOS:** Descrever dois casos de doença inflamatória intestinal cujo diagnóstico foi precedido pelo surgimento de eritema nodoso e alertar para essa manifestação extraintestinal como forma de apresentação inicial da doença.

**DESCRIÇÃO DOS CASOS:** Dois adolescentes de 12 e 15 anos recorreram ao serviço de urgência de Pediatria por eritema nodoso acompanhado de anorexia e perda de peso. Os exames auxiliares de diagnóstico disponíveis foram sugestivos de doença crônica inflamatória e a ecografia abdominal sugestiva de doença inflamatória intestinal. O diagnóstico de doença de Crohn foi confirmado após realização de endoscopia digestiva alta e colonoscopia total com biópsias.

**CONCLUSÕES:** O eritema nodoso pode ser a forma de apresentação de doenças potencialmente graves com terapêuticas bem estabelecidas e implicações prognósticas. Na criança ou adolescente com eritema nodoso o índice de suspeição de doença inflamatória intestinal deve ser elevado, embora devam ser considerados outros diagnósticos diferenciais. A importância do diagnóstico precoce na doença inflamatória intestinal em idade pediátrica consiste na oportunidade terapêutica e nas complicações específicas dessa faixa etária, como déficit de crescimento, que ocorre mais frequentemente na doença de Crohn.

**DESCRITORES:** adolescentes; doenças inflamatórias intestinais; doença de Crohn; eritema nodoso.

## ABSTRACT

**AIMS:** To describe two cases of inflammatory bowel disease whose diagnosis was preceded by the appearance of erythema nodosum and to alert to this extra-intestinal manifestation as the initial presentation of the disease.

**CASES DESCRIPTION:** Two adolescents of 12 and 15 years of age were referred to the pediatrics emergency department because of erythema nodosum accompanied by anorexia and weight loss. The available diagnostic tests were suggestive of chronic inflammatory disease and the abdominal ultrasound was suggestive of inflammatory bowel disease. The diagnosis of Crohn's disease was confirmed after completion of upper digestive endoscopy and total colonoscopy with biopsies.

**CONCLUSIONS:** Erythema nodosum may be the form of presentation of potentially serious diseases with well established therapies and prognostic implications. In children or adolescents with erythema nodosum, the index of suspicion of inflammatory bowel disease should be high, although other differential diagnoses should be considered. The importance of early diagnosis of inflammatory bowel disease in pediatric age refers to the therapeutic opportunity and specific complications in this age group, as growth disturbance, which occurs more frequently in Crohn's disease.

**KEYWORDS:** adolescents; inflammatory bowel diseases; Crohn disease; erythema nodosum.

**Recebido:** 13/06/2018

**Aceito:** 13/08/2018

**Publicado:** 31/08/2018

✉ **Correspondência:** 72724@chts.min-saude.pt

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4190-4738>

Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa

Avenida do Hospital Padre Américo, 210 – Guilhufe, Penafiel – 4564-007, Porto, Portugal



Este artigo está licenciado sob forma de uma licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional, que permite uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que a publicação original seja corretamente citada. [http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.pt\\_BR](http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.pt_BR)

**Abreviaturas:** EN, Eritema Nodoso; DII, Doença Inflamatória Intestinal; MEI, manifestações extraintestinais; IGRA, *interferon gamma release assay*.

## INTRODUÇÃO

O Eritema Nodoso (EN) é uma paniculite septal que se caracteriza clinicamente pelo aparecimento de nódulos eritematosos dolorosos de 1 a 5 cm nas superfícies extensoras das extremidades, sobretudo na região pré-tibial [1, 2]. Resulta de uma reação imunológica tardia (tipo IV) e habitualmente está associada a processos infecciosos, inflamatórios ou uso de fármacos (**Quadro 1**). As causas infecciosas são as mais frequentes em pediatria [1-4].

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é uma doença crônica, com pico de incidência entre os 15 e os 30 anos [5-7]. Pode afetar vários sistemas além do trato digestivo, com manifestações mais prevalentes no sistema músculo esquelético, olhos e pele (**Quadro 2**) [8-13].

Segundo a literatura, as manifestações extraintestinais (MEI) da DII são comuns, ocorrendo com uma frequência de 21 a 47%, e estão presentes em cerca de 10% dos pacientes ao diagnóstico e em até 30% poucos anos após o diagnóstico [6, 14-16]. A prevalência dessas manifestações vai aumentando durante o curso da doença, e podem mesmo preceder o diagnóstico de DII. Num estudo de DII pediátrica, 6% dos pacientes apresentaram pelo menos uma MEI antes do diagnóstico de DII [6]. As manifestações são observadas mais frequentemente na presença de doença no cólon [9, 14, 16]. Algumas MEI, como o EN, são mais comuns na doença de Crohn quando comparada com a colite ulcerativa [6, 14, 16]. Numa publicação recente, a prevalência de EN na DII foi de 4,2% e especificamente na Doença de Crohn foi de 7,5% [6].

O aparecimento de EN está habitualmente relacionado com a atividade da DII, resolvendo rapidamente quando a terapêutica para essa doença é instituída [6, 14-17]. Não foi verificada correlação consistente entre o aparecimento de EN e o grau de inflamação intestinal. Ocasionalmente, o paciente apresenta MEI antes da existência de sintomatologia intestinal óbvia [7, 11, 16].

O objetivo deste relato é descrever dois casos de EN e alertar para sua ocorrência como MEI que pode preceder o diagnóstico da DII. O relato de caso foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa E. P. E., Penafiel, Portugal, conforme parecer datado de 14/06/2018.

**Quadro 1.** Etiologias associadas ao eritema nodoso em crianças e adolescentes (Ref. 3).

<b>Infeções (58%)</b>	Estreptococo beta-hemolítico, tuberculose primária, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , infeções entéricas ( <i>Yersinia</i> , <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> ), linfogranuloma venéreo, infeções fúngicas sistêmicas, infeções víricas ( <i>Epstein-Barr</i> , citomegalovírus, vírus da hepatite B) e infeções parasitárias (amebíase, giardíase).
<b>Doenças sistêmicas (12%)</b>	Sarcoidose, doença inflamatória intestinal, doença de Behçet, doenças do tecido conjuntivo.
<b>Neoplasias (&lt;1%)</b>	Linfoma
<b>Fármacos (&lt;1%)</b>	Anticoncetivo oral, antibióticos (penicilinas, sulfonamidas) e salicilatos.
<b>Idiopático (30%)</b>	
<b>Outras</b>	Gravidez

**Quadro 2.** Principais manifestações extraintestinais da doença inflamatória intestinal (Ref. 8).

<b>Músculo-esqueléticas</b>	Artrite séptica, sacroileíte, espondilite anquilosante
<b>Oftalmológicas</b>	Uveíte, episclerite, esclerite
<b>Mucocutâneas</b>	Eritema nodoso, pioderma gangrenoso, "sweet síndrome", estomatite aftosa
<b>Hepatobiliares</b>	Colangite esclerosante primária
<b>Hematológicas</b>	Tromboembolismo
<b>Pancreáticas</b>	Pancreatite aguda ou crônica
<b>Renais</b>	Glomerulonefrite, nefropatia, nefrite intersticial
<b>Neurológicas</b>	Esclerose múltipla, neurite óptica
<b>Pulmonares</b>	Bronquiectasia, asma, pneumonia organizativa obliterante bronquiolítica
<b>Cardíaca</b>	Pericardite

## RELATO DOS CASOS

### CASO 1

Adolescente de 12 anos, sexo masculino, recorre ao serviço de urgência por nódulos dolorosos eritematosos simétricos dos membros inferiores e superiores com agravamento progressivo há uma semana, associados a febre de predomínio vespertino, hipersudorese e anorexia com perda ponderal aproximada de 5 kg. Referia episódio de retorragia cerca de dois meses antes; e tosse irritativa, dispneia e dor retroesternal desde há um mês. Negava contacto com doença pulmonar, outros sintomas digestivos (como diarreia ou dor abdominal) e intercorrências infecciosas ou medicação recentes. Tinha antecedentes pessoais de rinite alérgica a gramíneas, medicado com montelucaste diariamente e constipação intestinal sem medicação habitual.

Apresentava evolução pondoestatural adequada (peso no percentil 50 e estatura no percentil 15) e não havia conhecimento de doenças familiares.

Ao exame físico apresentava-se hemodinamicamente estável, com palidez da pele e mucosas e xerose cutânea, sem sinais de dificuldade respiratória, ausculta cardiopulmonar normal e abdomen doloroso à palpação nos quadrantes direitos, sem organomegalias palpáveis. Apresentava lesões nos membros inferiores e superiores que cumpriam os critérios clínicos de EN. Na avaliação antropométrica verificou-se descida de um percentil de peso (para o percentil 15), mantendo o percentil da estatura. Não apresentava desenvolvimento pubertário. Nos exames laboratoriais foi detectada anemia microcítica, trombocitose e elevação da velocidade de sedimentação (VSG) (86 mm) e proteína C reativa (91,7 mg/L). Os demais exames bioquímicos, incluindo glicemia, ureia, creatinina, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, gama glutamiltranspeptidase, desidrogenase láctica, fosfatase alcalina e ionograma eram normais. A avaliação radiológica do tórax não mostrou alterações. Foi hospitalizado no serviço de Pediatria para investigação etiológica. Na internação realizou prova de Mantoux, detecção de interferon-gama (IGRA, *interferon gamma release assay*), baciloscopias em três amostras de suco gástrico e exame micobacteriológico da secreção brônquica, com exclusão de tuberculose. Realizou estudo laboratorial ampliado: rastreio de doença Celíaca negativo; anticorpos antinucleares negativos; dosagem de imunoglobulinas séricas normais; hipoalbuminemia com proteínas totais normais; bioquímica do ferro com ferropenia, ferritina normal e transferrina, saturação de transferrina e capacidade total de fixação do ferro diminuídas. Dosagem de calprotectina fecal elevada (572 mcg/g). A ecografia abdominal mostrou espessamento parietal concêntrico do cólon ascendente, sem adenopatias ou líquido livre na cavidade peritoneal. Realizou endoscopia digestiva alta que não mostrou alterações e colonoscopia total que mostrou acometimento maciço do colon ascendente e transversal, com algumas úlceras aftoides e cólon descendente com perda do padrão vascular e erosões múltiplas; sigmoide com úlceras aftoides e reto poupado. A anatomia patológica dos segmentos biopsados revelou ileíte com ulceração, alterações inflamatórias de intensidade variável no cólon, com evidência de ulceração no cólon ascendente. Foi assim confirmado o diagnóstico de doença de Crohn com acometimento ileocólico. Iniciou indução de remissão com dieta polimérica, sem resposta, pelo que necessitou de prednisolona oral na dose inicial de 40 mg/dia

com redução lenta durante oito semanas e azitioprina 100 mg/dia, que manteve, apresentando regressão completa do EN, regularização do trânsito intestinal e recuperação ponderal ao final de dois meses de tratamento. Posteriormente, por reagravamento com retorragia, perda ponderal e elevação da calprotectina fecal e dos parâmetros inflamatórios, associou infliximab na dose de 5 mg/dia cada 8 semanas, com resposta favorável. Mantém seguimento em Gastroenterologia Pediátrica, verificando-se crescimento adequado e tendo iniciado a puberdade.

## CASO 2

Adolescente de 15 anos, sexo feminino, recorreu ao serviço de urgência por aparecimento de nódulos dolorosos na face anterior das pernas e artralgiias com três semanas de evolução e agravamento progressivo. Referia diarreia desde o início da sintomatologia cutânea e dor abdominal, aftas recorrentes e anorexia com cerca de seis meses de evolução com perda ponderal aproximada de 5 kg. Negava febre, sintomas respiratórios ou contato com doença pulmonar. Tinha sido medicada com antibiótico por amigdalite duas semanas antes. Não tinha antecedentes patológicos relevantes, apresentava evolução pondoestatural adequada (peso no percentil 25 e estatura no percentil 15-50). Menarca aos 12 anos, com ciclos regulares. Sem doenças familiares conhecidas.

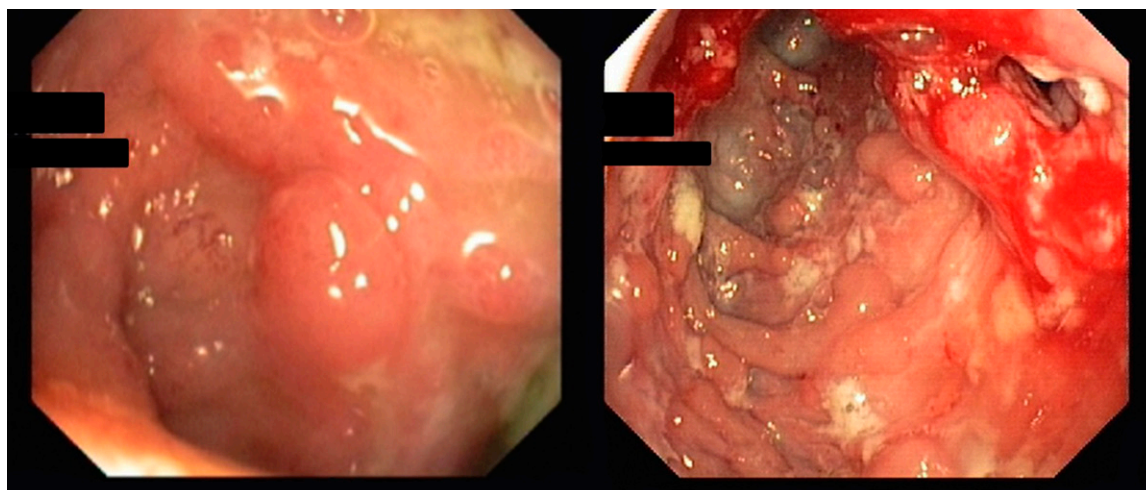
Ao exame físico apresentava-se apirética, hemodinamicamente estável, com palidez mucocutânea, sem sinais de dificuldade respiratória, ausculta cardiopulmonar normal e abdomen difusamente doloroso à palpação, sem organomegalias palpáveis. Apresentava lesões nos membros inferiores que cumpriam os critérios clínicos de EN. Na avaliação antropométrica verificou-se descida de dois percentis de peso, para o percentil 5, mantendo o percentil da estatura. Desenvolvimento pubertário no estágio III de Tanner. Nos exames laboratoriais foi detectada anemia microcítica, trombocitose e elevação da VSG (80 mm) e da proteína C reativa (30,6 mg/L); glicemia, ureia, creatinina, enzimas hepáticas e ionograma normais, e título de antiestreptolisina O negativo. A avaliação radiológica do tórax não mostrou alterações e a prova de Mantoux foi negativa. Foi reavaliada ao fim de duas semanas, com regressão espontânea do EN, mas foi encaminhada à consulta hospitalar por manter anorexia, associada a diarreia intermitente e dor abdominal. Ao novo estudo laboratorial mantinha anemia microcítica e trombocitose; ionograma, ureia e creatinina normais; perfil lipídico normal; função

tiroideia normal; hipoalbuminemia e hipoproteinemia; imunoglobulinas séricas normais; bioquímica do ferro com ferropenia, ferritina normal e transferrina, saturação de transferrina e capacidade total de fixação do ferro diminuídas; rastreo de doença celíaca negativo; microbiológico e bacteriológico de fezes negativos, IGRA negativo. Realizou também dosagem de calprotectina fecal que estava elevada (728 mcg/g). A ecografia abdominal mostrou aumento da espessura das últimas alças ileais na fossa ilíaca direita com ecoestrutura parietal hipoeocogênica, indicando patologia inflamatória (ileíte), com hiperecogenicidade da gordura mesentérica, e alguns elementos ganglionares infracentimétricos associados de natureza reativa. Realizou endoscopia digestiva alta que não mostrou alterações e colonoscopia total, que mostrou uma mucosa ileocólica com perda do padrão vascular, eritema e úlceras, algumas confluentes em pedra de calçada, interpostas com mucosa de aspecto normal (**Figura 1**). A anatomia patológica dos segmentos biopsiados revelou alterações inflamatórias em todo o tubo digestivo, mucosa ileal com evidência de ulceração e mucosa cólica com processo inflamatório acentuado e ulceração. Foi assim confirmado o diagnóstico de doença de Crohn atingindo todo o tubo digestivo. Iniciou indução de remissão com dieta polimérica durante oito semanas e terapêutica com azatioprina 50 mg/dia e messalazina 1600 mg/dia, que mantém, com remissão clínica, regularização do trânsito intestinal e recuperação ponderal ao fim de três meses de tratamento. Mantém seguimento com Gastroenterologia Pediátrica, atualmente com crescimento adequado e progressão normal da puberdade.

## DISCUSSÃO

A DII é uma doença crônica de acometimento sistêmico, que se manifesta majoritariamente na segunda ou terceira décadas de vida [4]. As MEI são comuns e ocorrem através de um conjunto de processos ainda pouco esclarecidos [5,6].

A associação entre EN e DII está bem estabelecida [6, 11-13]. O EN é uma MEI dermatológica relativamente frequente em crianças e adolescentes com DII, justificando-se a necessidade de uma investigação criteriosa perante esta entidade. O EN pode ser forma de apresentação de outras doenças potencialmente graves com terapêuticas bem estabelecidas e implicações prognósticas, pelo que devem ser excluídas as etiologias mais frequentemente associadas. As manifestações gastrointestinais devem ser sempre pesquisadas e valorizadas. Nos casos apresentados, os doentes apresentavam anorexia com perda de peso e alterações gastrointestinais com semanas de evolução que não foram inicialmente valorizadas. A primeira hipótese diagnóstica colocada foi a tuberculose pulmonar, por sua prevalência elevada na população da área de referência do hospital e sua associação com EN. Após a exclusão de tuberculose e tendo em vista o acometimento sistêmico, suspeitou-se de uma doença inflamatória crônica, com autoimunidade normal. A presença de anemia microcítica com presença de sangue oculto nas fezes, associados à sintomatologia gastrointestinal, fez suspeitar de DII, que foi confirmada. O aparecimento do EN está intimamente relacionado com a atividade da doença, sendo que o tratamento é baseado na DII subjacente [14-17].



**Figura 1.** Mucosa ileal com edema e eritema e mucosa cólica com perda do padrão vascular, eritema e úlceras, algumas confluentes em pedra de calçada, na doença inflamatória intestinal. Paciente de 15 anos, sexo feminino, com eritema nodoso, artralgias, sintomas gastrointestinais e perda ponderal.

As manifestações de DII são semelhantes em adultos e crianças, no entanto, a DII requer particular atenção nas crianças e adolescentes, pelas complicações únicas nesta faixa etária, particularmente o atraso do crescimento e do desenvolvimento pubertário, pelo que é fundamental o diagnóstico precoce com monitorização cuidadosa do crescimento, desenvolvimento musculoesquelético e puberdade [13, 14].

Com a descrição destes casos, os autores pretendem salientar que na observação de uma criança ou adolescente que se apresente com EN, o índice de suspeição de DII deve ser elevado, uma vez que o diagnóstico e a terapêutica precoces na DII em idade pediátrica têm implicações positivas no prognóstico e aumentam a expectativa de atingir um maior potencial de crescimento e desenvolvimento.

## NOTAS

### Apoio financeiro

Este estudo não recebeu apoio financeiro de fontes externas.

### Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesses relevantes ao conteúdo deste estudo.

### Contribuições dos autores

Todos os autores fizeram contribuições substanciais para concepção, ou delineamento, ou aquisição, ou análise ou interpretação de dados; e redação do trabalho ou revisão crítica; e aprovação final da versão para publicação.

### Disponibilidade dos dados e responsabilidade pelos resultados

Todos os autores declaram ter tido total acesso aos dados obtidos e assumem completa responsabilidade pela integridade destes resultados.

## REFERÊNCIAS

1. Chowanec M, Starba A, Wiland P. Erythema nodosum – review of the literature. *Reumatologia*. 2016;54(2):79-82. <https://doi.org/10.5114/reum.2016.60217>
2. Pais IP, Cordeiro M, Rios M, Fonseca P, Carvalho F, Figueiredo M. Eritema nodoso e "novas co-morbilidades" da Pediatria. *Acta Pediatr Port*. 2012;43(3):122-4.
3. Pereira E, Casaleiro R, Estanqueiro P, Salgado M. Eritema Nodoso na Idade Pediátrica – Algoritmo de Diagnóstico. *Saúde Infantil*. 2014;36:1.
4. Schwartz RA, Nervi SJ. Erythema nodosum: sign of systemic disease. *Am Family Physician*. 2007;75:695-700.
5. Johnston RD, Logan RF. What is the peak of onset of IBD? *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(2):S4-5. <https://doi.org/10.1002/ibd.20545>
6. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, Adamina M, Ardizzone S, Buskens CJ, Sebastian S, Laureti S, Sampietro GM, Vucelic B, van der Woude CJ, Barreiro-de Acosta M, Maaser C, Portela F, Vavricka SR, Gomollón F; ECCO. 3rd European Evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: Surgical management and special situations. *J Crohns Colitis*. 2017;11(2):135-49. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw169>
7. Mendoza JL, Lana R, Taxonera C, Alba C, Izquierdo S, Díaz-Rubio M. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Chron's disease and ulcerative colitis. *Med Clin (Barc)*. 2005;125(8):297-300.
8. Oliveira GL. Manifestações extra-intestinais da doença Inflamatória intestinal. [Dissertation] [Repositório Aberto da Universidade do Porto]: Instituto de Ciência Biomédicas Abel Salazar 2011, 12p.
9. Fonseca AR, Ferreira ASP, Rodrigues LMF. Manifestações extraintestinais em pacientes com doença inflamatória intestinal. *Rev Pesq Saúde*. 2016;17(2):92-5.
10. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982-92. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000392>
11. Yüksel I, Başar O, Ataseven H, Ertuğrul I, Arhan M, Ibiş M, Dağlı U, Demirel BT, Ulker A, Seçilmiş S, Saşmaz N. Mucocutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(4):546-50. <https://doi.org/10.1002/ibd.20807>
12. Timani S, Matasin DF. Skin Manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Dermatol*. 2008;26(3):265-73. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2007.10.018>
13. Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J*. 2005;81:580-5. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2004.031633>
14. 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(1):63-8. <https://doi.org/10.1002/ibd.20604>
15. Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, LeLeiko NS, Mack DR, Evans JS, Pfefferkorn MD, Griffiths AM, Otley AR, Bousvaros A, Kugathasan S, Rosh JR, Keljo D, Carvalho RS, Tomer G, Mamula P, Kay MH, Kerzner B, Oliva-Hemker M, Langton CR, Crandall W. Extraintestinal manifestations in pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(2):140-5. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181ca4db4>

16. Lee YA, Chun P, Hwang EH, Mun,SW, Lee YJ, Hong J. Clinical Features and Extraintestinal Manifestations of Crohn Disease in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2016;19(4):236-42. <https://doi.org/10.5223/pghn.2016.19.4.236>
17. Farhi D, Cosnes, J, Zizi N, Chosidow O, Seksik P, Beaugerie Letal. Significance of erythema nodosum and pyordemagangrenosum in inflammatory bowel diseases: a chort study of 2402 patientes. *Medicine (Baltimore).* 2008;87(5):281-93. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318187cc9c> 