



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

LEONOR DA SILVA RODRIGUES

***Manifestações dermatológicas de doenças gastrointestinais em
idade pediátrica***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

Dr^a LEONOR RAMOS

PROFESSOR AMÉRICO FIGUEIREDO

FEVEREIRO 2021

Manifestações dermatológicas de doenças gastrointestinais em idade pediátrica
Dermatologic manifestations of gastrointestinal disorders in pediatric age

Leonor da Silva Rodrigues¹

Trabalho realizado sob a orientação de:

Orientadora: Dr^a Leonor Isabel Castendo Ramos^{1,2}

Coorientador: Professor Américo Manuel da Costa Figueiredo^{1,2}

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Email: leonorrodrigues97@hotmail.com

RESUMO

A pele pode ser afetada por inúmeras doenças de outros aparelhos e sistemas, dos quais o trato gastrointestinal é um exemplo. As manifestações cutâneas podem mesmo preceder o aparecimento de sintomatologia gastrointestinal, como é o caso da doença inflamatória intestinal (DII) e da doença celíaca.

Estas alterações podem ser indicadores clínicos importantes, permitindo, através de um exame objetivo cuidadoso, equacionar hipóteses diagnósticas relevantes. A deteção oportuna é essencial para implementar um tratamento precoce e dirigido, a fim de retardar ou reduzir as complicações destas patologias, que podem ser severamente debilitantes.

Aproximadamente um terço dos doentes em idade pediátrica com DII apresenta manifestações extraintestinais. Destas, destacam-se as manifestações cutâneas, as segundas mais frequentes, devendo por isso, ser orientadas em estreita colaboração com um dermatologista. Também a doença celíaca pode estar relacionada com um amplo espectro de manifestações extraintestinais, sendo a dermatite herpetiforme (DH) a mais paradigmática.

As manifestações cutâneas da DII podem ser classificadas em quatro categorias principais: manifestações específicas, reativas, relacionadas com a má absorção/nutrição e manifestações secundárias ao tratamento da DII, nomeadamente secundárias ao uso de anti-TNF α . A maior parte destas lesões desenvolve-se paralelamente à atividade da DII.

O objetivo deste artigo de revisão consiste em identificar as principais alterações dermatológicas em idade pediátrica associadas à DII e à doença celíaca.

Palavras chave: Manifestações extraintestinais, manifestações dermatológicas, doença inflamatória intestinal, doença celíaca.

ABSTRACT

The skin can be affected by systemic diseases, of which the gastrointestinal tract is an example. Cutaneous manifestations may even precede the appearance of gastrointestinal symptoms, such as inflammatory bowel disease (IBD) and celiac disease.

These skin changes can be important clinical indicators, allowing, through a careful objective examination, think about relevant diagnostic hypotheses. Timely detection is essential to implement early and targeted treatment, in order to delay or reduce the complications of these pathologies, which can be severely debilitating.

Approximately one third of pediatric patients with IBD have extraintestinal manifestations. Of these, cutaneous manifestations stand out as the second most frequent, and should therefore be guided in close collaboration with a dermatologist. Celiac disease can also be related to a wide spectrum of extraintestinal manifestations, with herpetiform dermatitis (HD) being the most paradigmatic.

Cutaneous manifestations of IBD can be classified into four main categories: specific, reactive manifestations, related to malabsorption / nutrition and manifestations secondary to the treatment of IBD, namely to the use of anti-TNF α . Most of these lesions develop in parallel with IBD activity.

The purpose of this review article is to identify the main dermatological manifestations in pediatric age associated with IBD and celiac disease.

Key words: Extraintestinal manifestations, dermatologic manifestations, inflammatory bowel disease, celiac disease.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se uma revisão da literatura, com recurso à base de dados PubMed, assim como a obras de referência “Dermatology - volume 1” de Bologna JL et al e “Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology” de Wolff K *et al.* Os artigos de revisão sobre as manifestações dermatológicas de DII e doença celíaca considerados relevantes foram alvo de um estudo minucioso e detalhado.

A estratégia utilizada de pesquisa na base de dados PubMed baseou-se na combinação de vários termos: “extraintestinal manifestations”, “skin manifestations”, “dermatological manifestations”, “inflammatory bowel disease”, “Crohn’s disease”, “ulcerative colitis”, “celiac disease”, “herpetiform dermatitis”, “child”, “management”, “treatment”. Procurou restringir-se a pesquisa a artigos publicados nos últimos 5 anos. Contudo, alguns artigos considerados de referência datam de anos anteriores, não tendo sido possível cumprir este objetivo com a máxima exatidão. Os critérios de pesquisa e inclusão dos estudos basearam-se no número de vezes que os artigos foram citados e na qualidade dos métodos de estudo utilizados.

ÍNDICE

1. Introdução	7
2. Doenças Inflamatórias Intestinais	9
3. Manifestações extraintestinais da DII	11
3.1 Fisiopatologia das MEI.....	12
3.2 Classificação das MEI.....	13
4. Manifestações cutâneas específicas	15
4.1 Fissuras e Fístulas	16
4.2 Doença de Crohn metastática (DCM).....	16
4.3 Manifestações orais	20
5. Manifestações cutâneas reativas.....	24
5.1 Estomatite Aftosa (EA) e Pioestomatite Vegetante (PV)	24
5.2 Eritema Nodoso (EN).....	27
5.3 Pioderma gangrenoso (PG)	30
5.4 Síndrome de Sweet (SS)	34
5.5 Bowel-associated dermatosis–arthritis syndrome (BADAS).....	36
6. Manifestações cutâneas relacionadas com a má absorção/nutrição	39
7. Manifestações secundárias ao tratamento da DII	41
8. Doença Celíaca	45
9. Manifestações extraintestinais da doença celíaca.....	48
9.1 Fisiopatologia das MEI.....	49
9.2 Dermatite Herpetiforme	50
9.3 Manifestações na cavidade oral.....	53
9.4 Alopecia Areata (AA)	54
10. Conclusão	55
Agradecimentos	57
Referências Bibliográficas	58

ABREVIATURAS

AA- Alopecia areata

ANCA- anticorpo anti-citoplasma dos neutrófilos

ASCA – anticorpo anti-Saccharomyces cerevisiae

CU – Colite ulcerosa

DII – Doença inflamatória intestinal

DC – Doença de Crohn

DCM – Doença de Crohn metastática

DH – Dermatite herpetiforme

EA – Estomatite aftosa

EN – Eritema nodoso

GOF – Granulomatose orofacial

HLA – Antígeno leucocitário humano

MEI – Manifestações extraintestinais

PG – Pioderma gangrenoso

PV- Pioestomatite vegetante

SS – Síndrome de Sweet

TLR – Toll Like Receptors

1. Introdução

A pele pode ser afetada por doenças de outros aparelhos e sistemas, dos quais o trato gastrointestinal é um exemplo. As manifestações cutâneas podem mesmo preceder o aparecimento de sintomatologia gastrointestinal, como é o caso da doença inflamatória intestinal (DII) e da doença celíaca.

As DII são doenças inflamatórias crónicas do trato gastrointestinal, com envolvimento sistémico, e podem ser classificadas em dois subtipos principais: a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerosa (CU). Decorrem de uma resposta imune inapropriada ou excessiva da mucosa ao conteúdo entérico, em indivíduos geneticamente suscetíveis. A sua etiologia não é totalmente compreendida, acreditando-se que tenham por base uma combinação de fatores genéticos, fatores imunológicos, ambientais, infecciosos e do microbioma.¹ A DC é caracterizada por uma inflamação transmural que pode envolver qualquer segmento do tubo digestivo, com um padrão descontínuo, adquirindo um comportamento que pode ser inflamatório, estenosante ou fistulizante. A CU, por sua vez, apresenta tipicamente uma inflamação da mucosa do reto com extensão proximal para a mucosa do cólon de forma contínua.²

A incidência e prevalência da DII está a aumentar na idade pediátrica. Aproximadamente 20 a 30% dos casos são diagnosticados na infância e adolescência e associam-se a doença mais extensa e agressiva, quando comparado com a doença com início na fase adulta.³

Uma vez que a DII pode ter envolvimento sistémico, as manifestações extraintestinais (MEI) são relativamente frequentes, sendo que cerca de 27,6% das crianças apresentam MEI antes do diagnóstico.^{1,2} As manifestações cutâneas são a segunda MEI mais frequente, sendo as mais comuns as manifestações osteoarticulares. Classificam-se, com base no seu mecanismo patofisiológico, em quatro categorias principais:

1. Manifestações dermatológicas específicas;
2. Manifestações dermatológicas reativas;
3. Manifestações dermatológicas relacionadas com a má absorção/nutrição;
4. Manifestações dermatológicas secundárias ao tratamento da DII.

A maioria destas manifestações ocorre em paralelo com a atividade intestinal, enquanto que outras se desenvolvem de forma independente e podem ser mais difíceis de tratar do que a própria DII.⁴

Na idade pediátrica, dentro das manifestações dermatológicas mais frequentemente descritas, destacam-se a estomatite aftosa, o eritema nodoso e o pioderma gangrenoso.⁴

Já a doença celíaca, uma enteropatia imunomediada crónica do intestino delgado, é desencadeada pela exposição ao glúten da dieta em indivíduos geneticamente predispostos.^{5,6} Atualmente, sabe-se que esta doença pode ser detetada em qualquer faixa etária.⁷ Afeta aproximadamente 1% das crianças e esta incidência parece ser crescente.⁸

Uma vez que a doença celíaca envolve maioritariamente o intestino delgado, o quadro clínico clássico desta doença passa por manifestações intestinais, onde se incluem a diarreia crónica, esteatorreia, náuseas, dor e distensão abdominal. No entanto, e uma vez que esta doença pode afetar qualquer órgão ou sistema, os doentes também poderão vir a apresentar uma variedade de MEI, que são consequência maioritariamente da má absorção intestinal.⁹ As apresentações atípicas, com MEI, envolvem, entre outras, um atraso no crescimento, perda de peso, anemia, astenia, neuropatia periférica, atraso pubertário e dermatite herpetiforme. Foi sugerido, por alguns autores que as MEI estão presentes em cerca de metade a dois terços dos casos e podem, por isso, ser mais prevalentes que a apresentação gastrointestinal clássica.^{9,10} Apesar desta diversidade de sintomas, ainda há casos de doentes assintomáticos e que, como não suscitam suspeita clínica, não são diagnosticados.¹¹

As manifestações cutâneas são uma das possíveis apresentações da doença celíaca. Além da dermatite herpetiforme (DH), que está bem descrita e intimamente ligada à doença celíaca, a associação a outros distúrbios cutâneos, nomeadamente xerose, psoríase, urticária, dermatite atópica, também pode acontecer.⁹ No entanto, esta relação ainda não está totalmente clara e estabelecida, principalmente em idade pediátrica, onde mais estudos serão necessários.^{10,12}

Enfatiza-se a importância da colaboração entre os clínicos gastroenterologistas e dermatologistas, face à estreita associação entre estas doenças gastrointestinais e as manifestações cutâneas. O reconhecimento precoce destas manifestações dermatológicas, que muitas vezes antecedem os sintomas gastrointestinais, permite diminuir o atraso de diagnósticos e encaminhar o doente a fim de iniciar o tratamento atempadamente.^{7,13}

2. Doenças Inflamatórias Intestinais

As DII, que incluem a DC e a CU, são doenças inflamatórias crônicas do trato gastrointestinal e que são frequentemente diagnosticadas durante a infância ou adolescência. A DC predomina relativamente à CU nesta faixa etária. São doenças multifatoriais que resultam de uma interação complexa entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais, em indivíduos geneticamente suscetíveis. Há desta forma uma resposta imune desregulada da mucosa intestinal contra o microbioma do intestino, que se traduz numa perturbação do equilíbrio entre defesa e tolerância imune.¹⁴

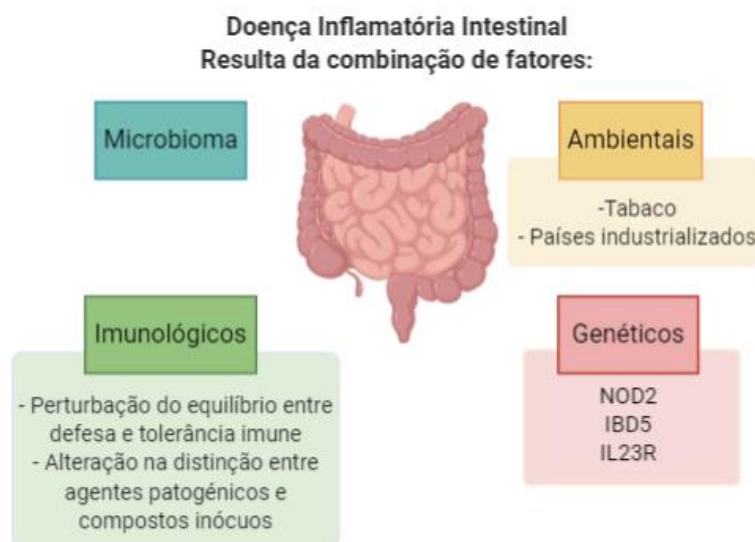


Figura 1- Etiologia da DII. Adaptado de Oliveira SB, Monteiro IM 2017³

Na DC, qualquer parte do tubo digestivo, desde a boca até ao ânus, pode estar afetada, mas o íleo terminal e cólon são os locais mais atingidos. Na idade pediátrica, o envolvimento apenas do cólon é mais frequente do que na idade adulta, o que torna o diagnóstico diferencial com a CU difícil.¹⁴

Os sintomas da DC dependem, assim, dos segmentos do trato gastrointestinal envolvidos e do comportamento da doença (fenótipo inflamatório, estenosante ou fistulizante). Os sintomas mais frequentes são diarreia crónica, dor abdominal difusa e perda de peso. No entanto, embora menos comum que na CU, sangue e muco nas fezes também podem estar presentes, bem como outros sintomas sistémicos, nomeadamente febre, anorexia e mal-estar geral.¹⁵ Cerca de 20% das crianças têm envolvimento perianal com fissuras, fístulas e/ou abscessos.¹⁴ Nos exames endoscópicos objetivam-se

erosões aftóides, úlceras profundas lineares, eritema e edema. As lesões alternam com áreas poupadas, evidenciando que há um envolvimento descontínuo da mucosa. A presença de granulomas não caseosos, na histologia, é muito característica.^{16,17}

A fisiopatologia exata permanece ainda desconhecida. O gene NOD2/CARD15 foi identificado como o primeiro gene que confere suscetibilidade para a DC. Este gene codifica um grupo de proteínas intracelulares que regulam a resposta imune da mucosa aos componentes das paredes celulares bacterianas, contribuindo para a defesa do hospedeiro. Em vários estudos realizados, 50% dos doentes com DC apresentavam pelo menos uma mutação no gene NOD2, e cerca de 17 % uma dupla mutação.¹⁸ Estes últimos tinham em comum uma idade de apresentação mais jovem, e doença com predomínio fibrostenosante no íleo terminal. O gene NOD2/CARD15 poderá pois estar associado a um início precoce da doença.¹⁸

Na CU, por sua vez, a inflamação estende-se a partir do reto para o cólon até uma distância variável, de forma contínua, afetando apenas a mucosa (não tem um comportamento transmural, ao contrário da DC). Estudos de coorte sobre a CU em idade pediátrica mostraram que a pancolite é a forma de apresentação mais comum da CU ao diagnóstico, com poucas crianças a manifestarem proctite isoladamente, ao contrário do que é encontrado na CU em idade adulta.¹⁸

Relativamente às manifestações clínicas, é comum encontrarem-se sintomas como diarreia mucossanguinolenta, dor abdominal tipo cólica, urgência fecal e tenesmo. Os sintomas sistémicos são mais raros e limitados à CU mais grave. Os achados na endoscopia e histologia também são distintos daqueles encontrados na DC: mucosa edemaciada e friável, perda do padrão vascular, presença de muco e erosões, atrofia das criptas e um infiltrado inflamatório limitado à mucosa.¹⁵

O médico pediatra deve estar alerta a possíveis apresentações atípicas destas patologias, já que cerca de 22% das crianças manifestam apenas diminuição do crescimento, anemia, doença perianal ou outras manifestações extraintestinais como sintomas iniciais predominantes.¹⁴

A DII em idade pediátrica acarreta inúmeras implicações, não só devido aos potenciais efeitos negativos no crescimento e desenvolvimento da criança (défice na absorção de micro e macronutrientes e pela inflamação crónica), mas também pelo impacto psicológico, com repercussões importantes na autoestima da criança ou do adolescente.³

O tratamento da DII está em constante evolução, com desenvolvimento e descoberta de novos agentes eficazes. O tratamento com anti-TNF α (anti-tumor necrosis factor), veio revolucionar o tratamento da DII, permitindo induzir a remissão da doença ativa e manter a remissão na doença quiescente.¹⁴

3. Manifestações extraintestinais da DII

A DII é uma doença sistémica e, por esse motivo, as suas manifestações não são restritas ao trato gastrointestinal, sendo frequente desenvolverem-se MEI. Enquanto que estudos e o conhecimento sobre a prevalência, desenvolvimento e possíveis opções de tratamento para estas manifestações em idade adulta estão em crescimento, o mesmo não se verifica quando se trata de MEI em idade pediátrica, em que os dados e estudos são ainda relativamente limitados.¹³

As MEI podem surgir ainda antes do diagnóstico de DII ter sido estabelecido, podendo ser a forma de apresentação inicial da doença. As MEI são mais frequentes na DC do que na CU³ e a probabilidade de vir a desenvolver MEI aumenta com a duração da DII. De facto, quase um quarto dos doentes apresenta uma combinação de várias MEI, levando à hipótese de que uma destas manifestações aumenta a suscetibilidade de desenvolver outras MEI.^{4,15,19}

Estudos mostram que a prevalência de MEI aquando o diagnóstico da DII parece ser maior na população pediátrica (8,5%), em relação à população adulta (5%).^{2, 15} As MEI são muitas vezes debilitantes, e podem tornar-se ainda mais complexas de gerir do que a própria doença intestinal, no que diz respeito aos sintomas e seu tratamento.²⁰ A maioria destes doentes apresenta uma colite grave, como foi demonstrado por Monsen et al. num estudo de base populacional com 1274 doentes: 70% dos que tinham colite severa apresentavam MEI, enquanto que aqueles sem colite grave tinham MEI em 28% dos casos.¹⁵ Alguns deles revelam uma história familiar positiva para DII, permitindo supor que existe, pelo menos, alguma influência genética para as MEI.²

As manifestações cutâneas são a segunda MEI mais comum, logo depois das manifestações osteoarticulares. Estima-se que 22-75% dos doentes com DC e 5-11% dos doentes com CU desenvolvem algum tipo de manifestação dermatológica durante a evolução da doença.²¹

As manifestações dermatológicas são facilmente detetadas, quer pelo próprio doente e seus cuidadores, quer por parte dos médicos dermatologistas, através de um exame físico completo e minucioso da pele e das mucosas. O diagnóstico pode ser feito com base no quadro clínico que lhes está subjacente, e na exclusão de outras patologias dermatológicas específicas.¹⁵ Cerca de 15% dos doentes com DII em idade pediátrica apresenta alguma manifestação dermatológica, embora alguns estudos relatem uma incidência ainda superior.²² O sexo feminino, a DC e a idade precoce de diagnóstico de DII são fatores preditivos envolvidos no desenvolvimento destas manifestações.²³

É imperativo conhecer e estar alerta para as MEI mais comuns da DII, nomeadamente as cutâneas em idade pediátrica, uma vez que, tal como foi referido, estas podem apresentar-se antes dos sintomas intestinais e antes que seja possível colocar a hipótese de diagnóstico de DII.²⁴ Desta forma, é possível evitar-se um atraso no diagnóstico da DII e intervir atempadamente na orientação, acompanhamento e tratamento destes doentes.²

3.1 Fisiopatologia das MEI

A fisiopatologia das MEI em idade pediátrica na DII ainda não está totalmente esclarecida, mas provavelmente terá por base um mecanismo mediado imunologicamente.⁴

A mucosa gastrointestinal pode desencadear respostas imunes em locais extraintestinais através de reatividade cruzada de antigénio, ou seja, epítomos que são compartilhados entre antigénios luminais e extra-luminais.²⁵ As bactérias translocadas através da barreira intestinal (que nestes doentes se apresenta com maior permeabilidade), originam uma resposta imune adaptativa, incapaz de diferenciar epítomos bacterianos, articulares ou cutâneos. Consequentemente, o sistema imunitário reage contra vários epítomos.^{19,26}

As MEI derivam de um conjunto de fatores de que se destacam a permeabilidade intestinal alterada, a reatividade cruzada de antigénios e a inflamação periférica subsequente. Os linfócitos T CD4+ helper 17 (Th17) são os principais responsáveis por esta cadeia inflamatória. A expansão e manutenção destas células requer a atividade da interleucina 23 (IL-23), uma citocina que está presente de forma excessiva no intestino de doentes com DII.²⁵

Os *toll-like receptors* (TLR) são proteínas transmembranares que desempenham um papel essencial na deteção de agentes patogénicos, na produção de proteínas e citocinas proinamatórias, e na manutenção de um microbioma intestinal funcional. Qualquer perturbação deste equilíbrio, pode levar a sinalizações anómalas, inflamação e ao desenvolvimento de MEI.²⁵

Os fatores genéticos podem também influenciar a reação imune anteriormente descrita. Sabe-se que existe uma forte associação entre as MEI na DII e o sistema de antigénio leucocitário humano (HLA). As MEI na DC são mais frequentes em doentes que apresentam HLA-A2, HLA-DR1 e HLA-DQw5, enquanto que MEI na CU são mais frequentes na presença do genótipo HLA – DR103.^{19,26}

Estudos recentes identificaram um gene, o TRAF3IP2, que está associado a um maior risco de desenvolvimento de manifestações dermatológicas. Este gene codifica uma proteína que modula a imunidade humoral e tem um papel na resposta imunológica de células T mediada pela interleucina 17 (IL-17).^{19,23}

3.2 Classificação das MEI

As manifestações cutâneas da DII podem ser classificadas, de acordo com o seu mecanismo fisiopatológico, em quatro categorias principais:

- ✓ Manifestações cutâneas específicas: lesões com as mesmas características histológicas do que aquelas que são observadas na DII subjacente, como por exemplo, fissuras, fístulas, doença de Crohn metastática e manifestações orais.^{4,27}
- ✓ Manifestações cutâneas reativas: partilham o mesmo mecanismo patogénico com a DII, mas têm características histopatológicas diferentes. Acredita-se que a reatividade cruzada de antigénio seja a responsável por este tipo de reações.^{22,27} Dentro das manifestações reativas, destacam-se o eritema nodoso, pioderma gangrenoso, estomatite aftosa, pioestomatite vegetante e síndrome de Sweet.⁴
- ✓ Manifestações cutâneas relacionadas com a má absorção/nutrição: são lesões que surgem como resultado do défice de nutrientes e de vitaminas, pela má absorção e pela diminuição da ingestão. As principais manifestações observadas são causadas pelo défice de ferro, zinco, défice de vitaminas A, B12, C, D e K.⁴

- ✓ Manifestações secundárias ao tratamento da DII: na maior parte dos casos, devem-se essencialmente ao desenvolvimento e ao uso crescente dos agentes anti-TNF α . Podem manifestar-se como reações locais de início precoce (até cerca de quatro horas após a administração), reações de início tardio (entre quatro horas a catorze dias após a administração), infeções oportunistas cutâneas, lesões psoriasiformes, xerose e pustulose palmoplantar, ^{4,22}

Manifestações cutâneas específicas	Fissuras, fístulas, doença de Crohn metastática, manifestações orais
Manifestações cutâneas reativas	Estomatite aftosa, pioestomatite vegetante, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, síndrome de Sweet, vasculite necrotizante, poliartrite nodosa cutânea, BADAS
Manifestações cutâneas relacionadas com a má absorção/nutrição	Glossite e queilite angular, alopecia, gengivite, anemia, xerose
Manifestações secundárias ao tratamento da DII	Infeções oportunistas, lesões psoriasiformes, xerose, pustulose palmoplantar

Tabela 1: Classificação das manifestações dermatológicas da DII em idade pediátrica. Adaptado de Diaconescu S, Strat Set al. Dermatological manifestations in pediatric inflammatory bowel disease. Med. 2020 ⁴

Outra classificação das manifestações dermatológicas tem em conta a correspondência entre o desenvolvimento das alterações cutâneas e a atividade da DII.²⁸ Isto significa que há manifestações que ocorrem em paralelo com a atividade inflamatória intestinal e, outras que, de uma forma não muito clara, podem evoluir em

paralelo com a DII ou de forma independente, dependendo dos casos. Por fim, há aquelas que têm um curso totalmente separado da DII.^{22, 27}

A maior parte das manifestações cutâneas ocorrem de forma paralela à DII e esta característica é mais comum na DC que na CU.¹³

Estas particularidades clínicas têm implicações terapêuticas diretas. As manifestações dermatológicas que são paralelas à DII podem ser tratadas tendo em conta a inflamação intestinal subjacente. Outra característica importante prende-se com o facto de que, se forem detetadas manifestações cutâneas em suposta fase de remissão da DII, deve alertar os médicos para uma investigação mais pormenorizada da DII e da sua atividade. Esta investigação deve acontecer mesmo em doentes assintomáticos, pois pode significar que haja atividade subclínica da DII.¹⁵

Relação entre as MEI cutâneas e a atividade da DII			
MEI cutâneas	Curso paralelo	Curso paralelo ou não	Curso independente
Eritema nodoso	✓		
Pioderma gangrenoso		✓	
Síndrome de Sweet	✓		
Estomatite aftosa	✓		
Secundárias ao tratamento com anti-TNF α			✓

Tabela 2: Relação entre as MEI cutâneas e a atividade da DII. Adaptado de Greuter T, Navarini A, Vavricka SR. Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease, 2017¹⁵

4. Manifestações cutâneas específicas

As manifestações cutâneas específicas, tal como mencionado anteriormente, partilham os mesmos achados histopatológicos que a DII: os granulomas não caseosos, no caso da DC.²² Analisando de uma forma simplista, são a apresentação da DII fora do

trato gastrointestinal.¹⁵ Ocorrem apenas na DC, já que a CU não se estende às superfícies mucosas externas.²¹

4.1 Fissuras e Fístulas

Ainda é controverso se as fissuras e fístulas devam ser consideradas MEI cutâneas, ou apenas uma extensão da doença gastrointestinal por contiguidade.²²

Foi demonstrado que existe uma relação direta entre a gravidade da colite e o desenvolvimento de fissuras ou fístulas, ou seja, a presença de colite grave parece ser um fator preditor positivo de doença perianal. O mesmo não acontece nos doentes cuja DC está limitada ao íleo terminal. O edema crónico e a inflamação das fístulas e fissuras, podem levar ao desenvolvimento de abscessos perianais.²² Devido à sua elevada frequência (afeta cerca de 25-80% dos doentes)²¹, o exame físico perianal e retal não deve ser negligenciado, já que a doença perianal contribui consideravelmente para a morbidade da DC.²⁹

As opções de tratamento médico são relativamente limitadas. Um estudo randomizado controlado mostrou que os agentes anti-TNF α poderiam ser eficazes para o tratamento das fístulas. No entanto, o tratamento cirúrgico é geralmente necessário.¹⁵

4.2 Doença de Crohn metastática (DCM)

A doença de Crohn metastática é uma complicação cutânea rara em doentes com DC. É definida por lesões dermatológicas granulomatosas não caseosas, cujo processo inflamatório subjacente é semelhante ao mecanismo patogénico da DC. Estas lesões granulomatosas não são contíguas ao trato gastrointestinal.³⁰

Devido à sua ocorrência ser relativamente incomum, com menos de 200 casos relatados na literatura, os estudos sobre a epidemiologia, patogénese, relação com a atividade da DII e tratamentos são escassos.^{27, 31}

Um aspeto importante é que a DCM pode preceder o desenvolvimento da DC em meses a anos, sendo que as crianças têm maior probabilidade de apresentar DCM na ausência de sintomas gastrointestinais.^{32,33} Assim, nos doentes em idade pediátrica, a DCM foi diagnosticada antes da DC em 50-86% dos casos³⁰, enquanto que na idade

adulta, cerca de 70 a 80% dos casos de DCM apareceram alguns anos após o diagnóstico de DII.³¹

Na literatura estão descritos apenas cerca de 61 casos de DCM em idade pediátrica. A incidência no sexo masculino (52,4%) e no sexo feminino (47,6%) foi semelhante, bem como a idade média de apresentação da DCM (rapazes 9,4 anos; raparigas 9,9 anos).³³ Devido ao aparecimento em idade precoce, o reconhecimento da DCM como MEI da DC pode ajudar no diagnóstico e tratamento oportuno da DII. De acordo com várias publicações, verifica-se que há um atraso de 9 meses a 4 anos, desde o início das lesões da DCM até ao diagnóstico definitivo de DC.³¹

Não existe uma correlação clara e direta entre a gravidade da doença gastrointestinal e a DCM, embora as manifestações cutâneas da DCM tendam a ocorrer mais frequentemente se a DC afetar uma grande porção do cólon.^{31,33}

Apresentação clínica

A DCM tem uma apresentação muito heterogénea, desde placas eritematosas/violáceas, a nódulos, abscessos, ulcerações, crostas e erosões. Pode, por vezes, manifestar-se com fissuras e fístulas^{32, 33}. A maior parte destas lesões são indolores, mas algumas podem apresentar-se com prurido, dor e aumento da sensibilidade local.³³ As lesões podem ser únicas ou múltiplas e localizar-se em qualquer local da superfície corporal: membros inferiores e superiores, tronco, abdómen, face e articulações, sendo estas últimas as localizações menos frequentes.^{31,34}

Em idade pediátrica, a apresentação mais comum é o edema, com ou sem eritema associado, da região genital³¹. A vulva, no caso do sexo feminino (65%) e o pénis e o escroto, no caso do sexo masculino (78,6%) (Figura 2) são os locais predominantes^{31,33}, ao contrário do que acontece na idade adulta, que afeta principalmente os membros inferiores.³¹



Figura 2: DCM com placas infiltradas na região inguinal bilateralmente e à esquerda com fissura linear extensa. Observada e diagnosticada no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo da DCM necessita de uma biópsia lesional para estudo histológico e para exclusão de outras causas de reações granulomatosas.³³

Avaliação histológica

O achado histopatológico é semelhante ao da DC intestinal: granulomas não caseosos, com células de Langerhans, histiócitos e células gigantes multinucleadas. Os granulomas são perivasculares, os vasos sanguíneos têm aparência normal, embora vasculite de pequenos e médios vasos possa estar presente. Pode haver igualmente um padrão infiltrativo difuso, linfomononuclear dérmico que se pode estender profundamente para o tecido subcutâneo. Outras características menos frequentemente observadas incluem a degeneração do colagénio, infiltrado eosinofílico com ulceração epidérmica, edema na derme e dermatite liquenóide ou granulomatosa.^{30,33}

Mecanismo fisiopatológico

A patogénese da DCM ainda não está completamente esclarecida. Alguns autores defendem que é consequência do depósito de imunocomplexos circulantes; para outros, resulta de uma reação de hipersensibilidade tipo IV entre antígenos de *Mycobacterium paratuberculosis* e os linfócitos T, sendo responsável pela vasculite granulomatosa identificada no estudo histológico.³¹

Teorias mais recentes sugerem que deriva de um processo multifatorial com envolvimento do sistema imunológico, desequilíbrio enzimático, exposições ambientais, disfunção da barreira epitelial e alterações no gene MLH-1, responsável pelos mecanismos de reparação do DNA.^{31, 33}

Diagnóstico diferencial

Dependendo do tipo e da localização da lesão, devem ser excluídas outras patologias de que se destacam hidradenite supurativa, celulite, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, impétigo e psoríase. É necessário também excluir doenças granulomatosas como a sarcoidose cutânea, infecção por *Mycobacterium* e linfogranuloma venéreo.³¹

Por fim, o edema genital, possivelmente associado a eritema e erosões, pode simular abuso sexual, pelo que esta possibilidade deve ser investigada, se houver suspeita clínica.³³

Tratamento

Tal como foi referido, por se tratar de uma condição rara, poucos estudos existem relativamente ao seu tratamento.³¹ Alguns casos regrediram espontaneamente, embora a maior parte persista, apesar do tratamento adequado, revelando-se resistentes à terapêutica.³³

O tratamento depende do estado clínico do doente, da gravidade e extensão da doença.³¹ Habitualmente, a primeira linha do tratamento inclui corticosteróides tópicos ou uso de inibidores tópicos da calcineurina, como o tacrolimus. Preconiza-se a realização de um ciclo de metronidazol oral, durante 4 meses e, se após este período mantiver clínica, inicia-se prednisolona, com desmame progressivo durante 2 a 3 meses. Imunossupressores como o metotrexato, azatioprina e ciclosporina, podem ser ponderados se a doença se mostrar resistente aos tratamentos anteriores.^{30,33}

Nos doentes com lesões ulceradas, a curetagem de fibrina e a administração de sulfato de zinco oral, são opções que podem ser consideradas, assim como sulfassalazina e cloridrato de tetraciclina oral. Outras alternativas incluem o uso de dapsona e talidomida.³³ Por fim, os agentes anti-TNF α , entre os quais o infliximab e o adalimumab, também se mostraram bastante eficazes, apesar de a doença recorrer em 33-50% dos doentes no espaço de 5 anos.^{27,33}

O tratamento cirúrgico fica reservado para casos mais graves, que não responderam de forma adequada ao tratamento médico.³¹ Contudo, o desbridamento e a ressecção cirúrgica do segmento de cólon lesado têm uma eficácia limitada e só se mostraram vantajosas num número muito restrito de casos.³⁰

É importante referir que a DCM contribui para uma grande morbidade, com um enorme impacto negativo a nível psicossocial, principalmente em idade pediátrica que

tende a acometer mais a região genital. Nestas situações, um acompanhamento e aconselhamento psicológico não devem ser descurados.³³

4.3 Manifestações orais

As manifestações orais dividem-se em dois grupos: lesões específicas, mais raras, e lesões não específicas – as manifestações reativas e as relacionadas com a má absorção/nutrição que serão alvo de uma abordagem mais pormenorizada posteriormente. No primeiro grupo, e de forma semelhante à DMC, o envolvimento da mucosa oral tem por base o mesmo processo fisiopatológico que está na origem da DII, com a presença histológica de granulomas.³⁵

Manifestações clínicas

As manifestações orais específicas são diversas e incluem mucosa oral com aspeto empedrado (em “pedra da calçada”), com ulcerações lineares profundas, hiperplasia gengival, edema labial, fissuras verticais linguais e labiais, edema da mucosa jugal e gengival, mucogengivite e ainda lesões na área vestibular e retromolar^{22,35, 36}. Pode também verificar-se com alguma frequência, alterações nas glândulas salivares minor e major. Os processos inflamatórios crónicos adjacentes ao ducto parotídeo podem conduzir a uma obstrução parcial ou total do mesmo, levando à dilatação, formação de quistos ou mesmo fístulas cutâneas³⁷. Pode também haver redução da produção de saliva com consequente xerostomia, disgeusia, paladar metálico e dificuldade na deglutição.³⁵

Epidemiologia

O diagnóstico destas manifestações predomina na idade pediátrica, com maior frequência no sexo masculino. A prevalência é bastante superior na DC, em comparação com a CU (20-50% versus 8%), e é mais comum se a DC tiver uma localização mais proximal a nível do trato gastrointestinal e/ou envolvimento perianal.^{35, 38} É descrito também que se a DII for muito extensa, a sintomatologia da cavidade oral será mais grave.³⁵

As lesões na cavidade oral podem ser a manifestação inicial da DII, principalmente em idade pediátrica,³⁵ e preceder as manifestações intestinais da DII em

meses ou mesmo anos, em cerca de 5%-10% dos doentes³⁶. Esta percentagem pode ainda ser superior e alcançar os 60% nos doentes com DC.³⁸ Por outro lado, estas manifestações podem ser coincidentes com os sintomas gastrointestinais ou desenvolverem-se até um ano após o diagnóstico de DII.³⁵ O reconhecimento destes padrões pode ajudar no estabelecimento de um diagnóstico oportuno de DII.

Embora as manifestações da mucosa oral possam ser mais graves e exuberantes quando a DII está ativa, esta correlação não é universal, já que até 30% dos doentes mantêm as lesões orais (especialmente na faixa etária pediátrica), apesar da DII estar controlada e em remissão.³⁸

Mucosa oral com aspeto de “pedra da calçada”

Nestes casos, a mucosa oral está edemaciada, fissurada, hiperplásica, com lesões que esboçam cubos ou paralelepípedos, assemelhando-se a “pedras da calçada”, também designada de “oral cobblestoning”. As lesões são pápulas da cor da mucosa ou placas firmes no palato e mucosa jugal, dolorosas à palpação (Figura 3). Podem dificultar a fala e a mastigação. Estas lesões são patognomónicas da DC, embora não estejam associadas à atividade intestinal da DII.^{35,38}

O tratamento baseia-se no uso de corticosteroides tópicos, para além do tratamento de base da DII. Pode haver a necessidade de recorrer a corticosteróides sistémicos no caso de apresentações mais graves.³⁸

Úlceras profundas e lineares

São lesões ulceradas dolorosas que ocorrem frequentemente na profundidade dos vestíbulos e nas regiões retromolares, rodeadas de margens hiperplásicas. Até cerca de 75% dessas lesões apresentam granulomas não caseosos na histologia. Não está descrita nenhuma associação direta específica entre o aparecimento destas lesões e a atividade da DII.³⁸

Mucogengivite

Na mucogengivite, toda a mucosa gengival pode estar envolvida, apresentando-se edemaciada, hiperplásica e granular, com ou sem ulceração, muito típico da DC (Figura 3). Tal como acontece com as lesões específicas da cavidade oral descritas anteriormente, também aqui não há uma relação entre a atividade da DII e o aparecimento ou agravamento da mucogengivite.³⁸



Figura 3: Úlceras e mucosa oral com aspeto de "pedra da calçada", num doente com DC.³⁷
Na figura à direita observa-se mucogengivite.³⁹

Outras manifestações orais específicas

A face e os lábios também são comumente afetados e parecem ser as manifestações orais específicas mais frequentes. Na DC pode existir edema da face e de um ou de ambos os lábios, com ulcerações e fissuras verticais dolorosas, com bastante incómodo para o doente. Histologicamente podem ser detetados granulomas não caseosos nestas lesões. O tratamento com tacrólimus tópico é uma opção terapêutica.^{37,38}

Diagnóstico diferencial

A cavidade oral é facilmente acessível ao exame físico e à realização de biópsias diagnósticas.³⁵ De facto, antes do diagnóstico de DC, num doente que apresente uma ou mais das lesões acima descritas, a biópsia é obrigatória para estabelecer diagnóstico diferencial com outras entidades como dermatites de contacto, sarcoidose, amiloidose, tuberculose, infeções fúngicas e doença granulomatosa orofacial (GOF).^{35,39} Os granulomas não caseosos típicos, com aglomerados de macrófagos, linfangite granulomatosa e fibrose são os achados histológicos mais frequentes.³⁹

Granulomatose Orofacial (GOF)

A GOF é um diagnóstico raro e heterogéneo. Apresenta-se como um edema crónico dos tecidos moles da região orofacial, atingindo com maior frequência os lábios, e é secundária a um processo inflamatório granulomatoso.^{39,40} São também comuns a queilite angular, gengivite, erosões, hipertrofia da mucosa oral e úlceras com microabcessos, localizados ao palato mole.

Na GOF os achados clínicos assemelham-se muito às manifestações orais da DC, não havendo, no entanto, inflamação intestinal ativa. Esta entidade clínica, pode ser, contudo, uma apresentação inicial e preceder a DC, principalmente se se manifestar

em idade pediátrica. É necessário ressaltar que nem todos os doentes pediátricos com GOF irão desenvolver DC.³⁵

Tratamento

O objetivo principal do tratamento das lesões orais prende-se com a redução da dor, promover a cicatrização e prevenção de infeções secundárias. Uma vez mais, o tratamento depende da etiologia e da gravidade do quadro clínico.³⁷

As opções de tratamento incluem corticóides tópicos ou sistémicos.³⁷ Os corticóides tópicos são benéficos num estado agudo da doença, mas não devem ser usados por longos períodos, uma vez que podem causar atrofia da mucosa. Para além destes agentes, podem ainda ser equacionados outros tratamentos tópicos, como anti-histamínicos, antifúngicos, anestésicos, e tacrolimus de forma isolada ou combinada.^{35,37}

Em suma, o reconhecimento das lesões mucosas é de primordial importância já que podem ajudar a estabelecer um diagnóstico precoce. O resultado do tratamento é tanto melhor, quanto mais cedo este for implementado. O atingimento mucoso traz incómodo, dor e mesmo distúrbios funcionais, interferindo com a ingestão de alimentos e até com a fala.^{37, 38}

As crianças com lesões orais desenvolvem cáries dentárias com maior frequência, uma vez que a higiene oral é muitas vezes dificultada pelas queixas álgicas que daí advêm.³⁵

Perante a deteção de uma ou mais lesões orais como as descritas, deve suspeitar-se de DC.³⁹ O controlo da doença numa fase inicial pode ainda ser capaz de preservar o crescimento e o desenvolvimento saudável da criança e manter uma boa qualidade de vida.³⁵

5. Manifestações cutâneas reativas

As manifestações cutâneas reativas partilham o mecanismo patogénico da DII, não apresentando, no entanto, as mesmas características histológicas.^{15,22} Ao contrário das manifestações cutâneas específicas, as manifestações reativas podem ocorrer tanto na DC como na CU.²¹

5.1 Estomatite Aftosa (EA) e Pioestomatite Vegetante (PV)

O envolvimento oral em doentes pediátricos com DII parece estar presente em cerca de um terço dos casos e geralmente corresponde a lesões não específicas.^{4,22} Estas lesões associadas a DC ou CU incluem estomatite aftosa, pioestomatite vegetante, glossite, queilite angular e líquen plano.³⁷ Podem ser bastante dolorosas, prejudicar a função oral e promover morbidade psicológica pelo impacto estético e funcional.⁴

Epidemiologia

A EA é a MEI dermatológica mais comum na idade pediátrica (7-21%)², tal como mostrou um estudo realizado por Greuter et al: dos 329 doentes incluídos no estudo, 24 desenvolveram EA e, na maioria das vezes, esta foi a primeira MEI.¹ Em mais de 7,3% das crianças, as manifestações orais surgiram antes de o diagnóstico de DII ser estabelecido.¹⁵ Assim, perante este tipo de lesões, é importante suspeitar de DII, mesmo que os sintomas intestinais não estejam ainda presentes.²²

A maioria das lesões orais segue um curso paralelo à atividade da DII e, por isso, tendem a ser mais graves e difíceis de gerir durante períodos de exacerbação da DII.^{4,27} Contudo, e principalmente na idade pediátrica, as manifestações orais podem estar ativas mesmo durante fases de remissão da DII. Isto verifica-se até cerca de 30% dos casos.⁴

A EA é mais comum nos doentes com DC (20-30%) do que naqueles com CU (5-10%).³² Num estudo com um grupo de 1649 doentes pediátricos com DII, 97 destes apresentaram MEI, 21% das quais correspondiam a EA.⁴ Há alguns fatores que podem precipitar o aparecimento de EA como o aumento da atividade da DII, alergia alimentar, fármacos, trauma ou défices nutricionais.²²

Manifestações clínicas

As características da EA na DII não diferem da estomatite da população geral, apenas ocorre com maior frequência.^{37,38} Manifesta-se como úlceras superficiais, com cerca de 10 mm, arredondadas, circundadas por um halo eritematoso, com um exsudato de fibrina central.^{37,41} São tipicamente muito dolorosas, desencadeando diminuição da ingestão de alimentos e, eventualmente, a perda de peso. São habitualmente lesões múltiplas e localizam-se na orofaringe, mucosa jugal e labial, e menos frequentemente na língua e palato mole.^{15,27} Pode estar associada a outras MEI, nomeadamente eritema nodoso, uveíte, artrite periférica e espondilite anquilosante.³⁸



Figura 4: Lesões de estomatite aftosa.^{26,42}

Mecanismo fisiopatológico

Atualmente, postula-se que os complexos imunes desempenhem um papel importante no desenvolvimento destas lesões, com a deposição de C3 ao longo da membrana basal.¹⁵

Diagnóstico e Tratamento

O diagnóstico da EA é clínico e baseia-se na observação direta das lesões erosivas e ulceradas. Por norma, não se realiza biópsia lesional para confirmação diagnóstica, essencialmente em idade pediátrica.⁴⁰

No que diz respeito ao tratamento, e uma vez que estas lesões estão associadas à atividade da DII, o objetivo primário passa por tratar e controlar a atividade da DII. Conseguindo o controlo da doença subjacente, é possível melhorar a estomatite.¹⁵ O tratamento tópico é direcionado para o alívio dos sintomas e para promover a cicatrização das úlceras. Como opções terapêuticas destacam-se a lidocaína e corticoterapia tópicas, anti-inflamatórios não esteróides ou corticóides orais, estes

últimos utilizados nos casos mais graves.^{15,38} Os agentes anti-TNF α são uma alternativa de última linha, demonstrando ótimos resultados no tratamento da EA. No entanto, são mais utilizados tendo em vista o tratamento da DII do que da EA. As lesões acabam por resolver com o controlo da DII.¹⁵

A **PV**, entidade muito rara na idade pediátrica, é uma dermatose crónica benigna, sendo possivelmente desencadeada por uma desregulação imune. Geralmente surge depois do diagnóstico de DII e tem uma atividade paralela a esta.⁴⁰ A PV predomina no sexo masculino³⁷ e está habitualmente mais associada à CU, sendo considerada rara a associação com DC.⁴

Caracteriza-se por múltiplas pústulas friáveis, com cerca de 3 mm de diâmetro, que confluem e evoluem para erosões ou úlceras, numa mucosa edematosa e eritematosa.³² (Figura 5) As zonas da cavidade oral mais afetadas são as gengivas, o palato, mucosa labial e jugal, a língua e o pavimento da boca (sendo as duas últimas os locais menos frequentemente atingidos). Ao contrário da EA, e apesar da possibilidade de grande área atingida, não se associa a dor intensa.^{27,37}



Figura 5: Lesões ulceradas na mucosa labial.⁴³

Pode estar presente eosinofilia periférica e o estudo histológico revela microabcessos intraepiteliais e/ou subepiteliais formados por neutrófilos e eosinófilos.²⁷

O diagnóstico assenta no quadro clínico, na associação com a DII e nas características histológicas da lesão.²²

Tal como na EA, o tratamento foca-se no alívio sintomático e no controlo da DII subjacente. As opções variam entre elixires antisépticos, corticosteróides tópicos e sistémicos e a utilização de agentes anti-TNF α . Estes últimos, serão usados com o objetivo de tratar a DII.¹⁵

5.2 Eritema Nodoso (EN)

O eritema nodoso é considerado a manifestação dermatológica mais comum da DII na idade adulta.^{15,27} Ocorre na idade pediátrica, sendo possivelmente a segunda manifestação mais comum nesta faixa etária.¹⁵

Estima-se que a prevalência do EN em idade adulta oscile entre 2-15%²⁴, sendo que surge comumente associado à DC em comparação com a CU (15% versus 10%).^{15,30} Contudo, esta prevalência pode variar ligeiramente de acordo com o estudo realizado e a população alvo.³⁰ Na idade adulta parece ter um predomínio no sexo feminino^{26,27}, embora nas crianças afete igualmente ambos os sexos.⁴ Dotson et al. realizaram um estudo onde participaram 1009 crianças com DII. Concluíram que dessas, 2,8% desenvolveram EN durante o período de acompanhamento e follow-up (média de 26,2±18,2 meses), sendo o desenvolvimento de EN mais preponderante na DC do que na CU.^{4,44}

O EN manifesta-se, em cerca de 85% dos casos, após o diagnóstico de DII, com um intervalo de tempo próximo dos 4 anos.^{28,30} Verifica-se que está frequentemente associado com outras MEI como estomatite aftosa⁴, pioderma gangrenoso (PG), manifestações oftalmológicas e osteoarticulares.^{22,30}

O EN geralmente evolui paralelamente à atividade da DII subjacente, estando por este motivo, associado a agudizações da DII.^{21,27} No entanto, a gravidade das lesões do EN não se correlaciona estritamente com a gravidade das crises da DII.^{15,22}

Mecanismos fisiopatológicos

Os mecanismos que levam ao desenvolvimento de EN ainda não são completamente compreendidos.²⁷ Os achados histopatológicos (paniculite, depósitos perivasculares de imunoglobulinas e complemento) sugerem que há uma resposta imunológica anormal, provavelmente desencadeada por antigénios comuns, partilhados entre as bactérias da flora intestinal e a pele.²⁸ Acredita-se que o EN represente uma reação de hipersensibilidade retardada do tipo IV, em indivíduos geneticamente predispostos.^{15,28}

Alguns autores relatam que até 40% dos casos de EN estão associados a um fator desencadeante, como uma infeção prévia (por *Streptococcus*, *Yersinia*), fármacos (sulfonamidas, contraceptivos orais), linfomas (Hodgkin e não Hodgkin) e sarcoidose,

embora estas possibilidades se relacionem mais com o EN na idade adulta, do que na idade pediátrica.^{15,27}

Manifestações clínicas

O termo *eritema nodoso* encerra em si a própria descrição da lesão cutânea: corresponde a lesões eritematosas, intensas, brilhantes e nodulares à palpação. Corresponde a uma reação inflamatória/imunológica aguda do tecido adiposo subcutâneo, sendo que é o tipo mais comum de paniculite.⁴²

Apresenta-se como nódulos dolorosos inflamatórios, endurecidos, caracteristicamente não ulcerados.^{27,28} À medida que evoluem, tornam-se mais violáceos, e posteriormente acastanhados, à semelhança de um hematoma em fase de resolução.⁴² Lesões em resolução coexistem com o aparecimento de novos nódulos e curam sem deixar cicatriz.²⁴ Os nódulos têm dimensões variáveis (1-5 cm de diâmetro), não têm margens nítidas, e localizam-se mais frequentemente nas superfícies extensoras dos membros inferiores, particularmente na região tibial anterior (Figura 6). Os joelhos, face, tronco e membros superiores raramente são afetados.^{15,22} São tipicamente bilaterais, com distribuição relativamente simétrica.⁴² Podem ser acompanhadas por sintomas sistémicos, como febre, fadiga, mal-estar e artralgia (as articulações do tornozelo são as mais afetadas).^{22,42,45} As lesões têm resolução espontânea em cerca de 6 semanas.



Figura 6: Eritema nodoso localizado à região tibial anterior, bilateral.^{26,31}

Diagnóstico

O diagnóstico de EN é habitualmente clínico, se se apresentar com as características típicas. A biópsia fica reservada para excluir outros diagnósticos quando a apresentação não for linear. O exame histopatológico, tal como foi referido, revela

uma paniculite septal na derme profunda e tecido adiposo subcutâneo, com uma epiderme aparentemente normal,²⁸ infiltração de neutrófilos, linfócitos e histiócitos.³⁰ Na imunofluorescência direta há depósitos perivasculares de imunoglobulinas e complemento.^{24,22}

Diagnóstico diferencial

Devem ser excluídas as outras formas de paniculite, a poliarterite nodosa, vasculite nodular, mixedema pré tibial e linfomas cutâneos.

Tratamento

Uma vez que as lesões observadas no EN refletem a atividade e exacerbações da DII subjacente, o tratamento do EN deve ter como alvo a atividade da doença gastrointestinal que, se eficaz, leva rapidamente à resolução das lesões cutâneas.⁴⁶ Apesar disto, mesmo que não se aplique um tratamento específico, o EN geralmente é autolimitado e regride espontaneamente após 3 a 6 semanas, dependendo da sua gravidade.^{28,32}

O objetivo principal do tratamento é o alívio sintomático. É recomendado repouso, elevação dos membros inferiores e compressas húmidas, para tentar reduzir o edema e a dor.³⁰ O tratamento de suporte inclui também o recurso a analgésicos e, para os casos mais graves, anti-inflamatórios não esteróides e corticosteroides sistémicos.²⁸ Contudo, o seu uso a longo prazo deve ser evitado pelo risco de agravamento da DII.^{15,22} Nos casos refratários, ou se as recidivas forem frequentes, o doente pode beneficiar de tratamento imunossupressor com azatioprina e agentes anti-TNF α (infliximab ou adalimumab)^{22,46}. Num estudo de coorte retrospectivo suíço, o EN teve uma taxa de resposta aos agentes anti-TNF α de 80%.^{15,19}

O prognóstico do EN é bom, cura sem deixar cicatriz, muito embora exista uma alta taxa de recorrência de cerca de 20%.²⁸

5.3 Pioderma gangrenoso (PG)

O pioderma gangrenoso (PG) é uma manifestação dermatológica da DII mais rara que o EN, mas mais grave e severamente debilitante.¹⁵ É uma doença inflamatória cutânea, não infecciosa, do espectro das dermatoses neutrofílicas, caracterizada por infiltrados de neutrófilos na derme.⁴

Epidemiologia

A prevalência desta manifestação em doentes com DII ronda os 0,3-5%, é mais predominante no sexo feminino e, ao contrário do que se verificava para o EN, o PG é mais frequente na CU do que nos doentes com DC.^{15,32}

As crianças também podem ser afetadas, embora seja bastante raro. A prevalência nesta faixa etária é de 0,6%¹⁵, com a idade média de diagnóstico aos 14 anos. Estima-se que apenas 4% de todos os casos relatados de PG na DII sejam em idade pediátrica.²⁴ Ao contrário da idade adulta, o PG tende a ser mais frequente na DC que na CU, tal como é observado num estudo realizado por Dotson et al.^{32,44}

A correlação entre o desenvolvimento de PG e a atividade da DII subjacente não é bem clara até ao momento³²: sabe-se que a maior parte das manifestações dermatológicas do PG não têm uma associação com a doença de base, ou seja, adquirem um comportamento independente, havendo, no entanto, casos relatados em que pode assumir um desenvolvimento paralelo à DII.^{26,30} Na maior parte das vezes, o diagnóstico de DII precede o aparecimento do PG, sendo que menos de 15% dos casos de PG surgem antes da DII.¹⁵

Existem alguns fatores de risco para o desenvolvimento de PG, nomeadamente raça negra, história familiar positiva para a CU¹⁵, pancolite severa, presença de estoma, EN, artrite, envolvimento ocular ou índice de massa corporal elevado.^{22,24}

Mecanismo fisiopatológico

Apesar de ainda não ser totalmente conhecido, acredita-se que o PG tenha uma etiologia multifatorial. Na sua génese, estará uma disfunção neutrofílica e de linfócitos T que serão responsáveis por uma desregulação imunológica, num hospedeiro geneticamente predisposto. Níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1 β , IL-8, IL-17 e TNF- α , contribuem para o desenvolvimento da doença.^{25,28,30}

Os doentes com DC que desenvolvem PG, geralmente apresentam mais frequentemente anticorpos ANCA positivos e anticorpos ASCA negativos, em comparação com doentes com DC mas sem PG. Esta característica pode ser útil e ajudar no diagnóstico.¹⁵

Manifestações clínicas

O PG pode classificar-se em 3 tipos diferentes, de acordo com a sua apresentação:

- ✓ Agudo: Início agudo com pústula hemorrágica ou nódulo, ambos dolorosos; manifestação *de novo* ou após trauma (fenómeno de patergia: hiperreatividade cutânea após picada de agulha, inseto, biópsia ou outro trauma mínimo e que pode ser responsável por desencadear a lesão). É observada numa proporção significativa dos doentes (20 a 50%).^{28,42}
- ✓ Crónico: As lesões progridem lentamente, são menos dolorosas, e apresentam tecido de granulação e hiperqueratose.⁴²
- ✓ Bolhoso: Desenvolvimento de bolhas de grandes dimensões, muitas vezes hemorrágicas. Pode associar-se também a doenças hematológicas.⁴²

Descrição da lesão

O PG caracteriza-se pelo desenvolvimento de pequenas pústulas hemorrágicas estéreis sobre base eritematosa ou purpúrica. Estas lesões aumentam em número e dimensão, podendo variar entre 2 a 20 cm, ou afetar todo um membro.^{27,28} Progressivamente, formam-se úlceras necróticas dolorosas, de profundidade e tamanho variáveis, com margens irregulares e exofíticas, rodeadas de edema e eritema. A base da úlcera tem um exsudato hemorrágico, com ou sem tecido de granulação (Figura 7).^{34,42}

As lesões são solitárias ou múltiplas, uni ou bilaterais, podendo haver exposição tendinosa e de tecidos profundos.²²

Numa fase mais avançada da doença, ocorre frequentemente sobreinfecção bacteriana, adquirindo um cheiro fétido.²⁸

O PG pode ser acompanhado de mal-estar, febre, mialgias ou artralgias. É altamente doloroso, com repercussão psicológica importante.¹⁵

Embora o PG possa atingir qualquer área da superfície corporal, em 70% dos casos localiza-se nos membros inferiores, na região pré-tibial. Localizações menos frequentes incluem o abdómen (na área periostoma), genitais, pescoço, face (incluindo pálpebras e região ocular).^{24,34} Na idade pediátrica, as lesões seguem aproximadamente

a mesma distribuição: surgem com maior frequência na região extensora dos membros inferiores, seguido da face e região genital.⁴



Figura 7: Pioderma gangrenoso de grande extensão nos membros inferiores.^{26,30}

Diagnóstico

O diagnóstico é evocado clinicamente, tendo em consideração o aspeto típico das lesões e a história clínica do doente.²⁸ A realização da biópsia pode ajudar a excluir outras manifestações dermatológicas, como infeções, vasculite necrotizante, úlceras arteriais ou venosas ou possíveis lesões tumorais.^{22,30}

Os achados histopatológicos diferem consoante o tempo de evolução da lesão. Nas lesões mais recentes, há inflamação da derme, com um infiltrado linfocítico perivascular e necrose fibrinóide vascular.²⁷ Nas biópsias realizadas num estadió mais avançado, predominam os neutrófilos, com invasão extensa da derme e hipoderme, com ulceração e formação de abscessos.^{24,27}

Tratamento

O curso do PG é imprevisível, mas a cicatrização rápida das lesões é muito importante devido à natureza debilitante desta manifestação dermatológica.^{15,32}

Apesar de não existir, de uma forma consistente, uma relação direta e paralela entre o desenvolvimento de PG e a atividade DII, é observado com bastante frequência uma melhoria das lesões com o controlo da DII ativa.^{15,28} Por isso, o tratamento deve ser direcionado para a remissão da DII subjacente.²⁸

As abordagens terapêuticas em idade pediátrica não variam muito daquelas que são aplicadas no adulto.¹⁵

É importante haver um cuidado contínuo com as pústulas e úlceras, para evitar a infecção e promover a cicatrização. Realização de pensos com alginatos podem ser usados em feridas muito exsudativas, hemorrágicas ou sobre infectadas. As pomadas com óxido de zinco podem ser aplicadas nos bordos das úlceras, como uma barreira suplementar. Para além disto, como as lesões são muito dolorosas, deve ser administrada analgesia apropriada.²⁸

Antes de iniciar o tratamento é fundamental excluir uma infecção cutânea subjacente.¹⁵ O tratamento imunossupressor tópico, com corticosteróides ou tacrolimus pode ser útil apenas nas formas mais leves de PG.^{15,28} No caso de PG mais grave, o tratamento sistémico deve ser iniciado.²⁸ Os corticosteróides orais, como a prednisolona, são o tratamento de primeira linha e têm um rápido início de ação. Nestes casos, podem adicionar-se também agentes imunossupressores, como azatioprina, sulfassalazina ou 6-mercaptopurina. Tacrolimus oral e ciclosporina oral ou intravenosa, são alternativas para as lesões resistentes aos corticóides.^{28,46}

Por fim, o tratamento recente com agentes anti-TNF α (com destaque para o infliximab e adalimumab) mostrou-se bastante eficaz e promissor, quer em adultos, quer em crianças, e deve ser sempre considerado no caso de não se conseguir obter uma resposta rápida com os corticosteróides.^{15,32} Estudos realizados mostraram que pode haver uma melhoria do quadro clínico na ordem dos 69-100% e remissão completa em 21-25% dos casos com o uso destes agentes, fazendo com que sejam considerados a primeira linha terapêutica, nas formas graves.¹⁵

O desbridamento cirúrgico das lesões deve ser sempre evitado, uma vez que, devido ao fenómeno de patergia, o curso da doença pode ser agravado por estas intervenções.^{15,28} Nos doentes com CU, a colectomia total pode ser necessária, embora não garanta a resolução completa das lesões de PG.²²

5.4 Síndrome de Sweet (SS)

A Síndrome de Sweet foi descrita pela primeira vez por Sweet em 1964 e, uma vez que histologicamente se caracteriza por uma densa infiltração de neutrófilos na derme, é classificada como uma dermatose neutrofílica febril aguda.^{22,27}

Epidemiologia

Esta síndrome só foi reconhecida como uma MEI da DII muito recentemente.²² Tipicamente ocorre entre os 30 e os 50 anos de idade²⁸ e, por este motivo, a SS é muito rara em crianças, onde apenas 5% dos casos de SS reportados se referem à idade pediátrica.¹⁵ Nesta faixa etária relaciona-se mais com doenças do tecido conjuntivo, doenças oncológicas hematológicas, como as leucemias, e apenas ocasionalmente com a DII.⁴

A SS é mais frequente no sexo feminino (87%), na DC (70%) e está associado a outras MEI.^{22,30} Em aproximadamente 67-80% dos casos, a SS está associada aos surtos e à atividade da DII, desenvolvendo assim um curso paralelo à doença que lhe está subjacente. Há casos relatados em que pode preceder o início dos sintomas da DII (20%), manifestar-se em simultâneo (28%), ou após o diagnóstico de DII ter sido feito (52%).¹⁵ Também é possível desenvolver-se após proctocolectomia.²⁸ Os casos de SS com DII diagnosticada têm um envolvimento extenso do cólon.³⁰

Mecanismo fisiopatológico

A etiologia é desconhecida. No entanto, acredita-se que a SS possa resultar de uma disfunção de linfócitos T ou ser secundária a uma reação de hipersensibilidade do tipo III. Como é mais comumente encontrada em mulheres, foi sugerido que os fatores genéticos e hormonais possam estar igualmente envolvidos.^{28,30}

Para além da DII, a SS pode estar relacionada a infeções do trato respiratório superior, doenças hematológicas e à administração de fator estimulador de colónias de granulócitos (G-CSF).⁴²

Manifestações clínicas

Cerca de 1 a 3 semanas antes das lesões cutâneas se manifestarem, pode haver pródromos tais como sintomas do trato respiratório superior e/ou do trato gastrointestinal (como diarreia). Associa-se posteriormente a outros sinais e sintomas

como febre (mas nem sempre presente), artrite, fadiga, cefaleias, conjuntivite e episclerite.^{15,28,42}

Descrição das lesões

A SS caracteriza-se por um início abrupto de pápulas ou nódulos, que coalescem para formar placas inflamatórias, eritematosas, dolorosas ou com sensação de queimadura, não pruriginosas. Podem desenvolver-se pseudovesículas na sua superfície (não são verdadeiras vesículas, uma vez que é o edema intenso o responsável por essa aparência na sua superfície) (Figura 8).⁴²

Pode apresentar-se como uma lesão única ou lesões múltiplas, assimétricas ou, por vezes, com distribuição simétrica. Os locais mais comuns para o seu desenvolvimento são a face, pescoço e membros superiores. Menos frequentemente, os membros inferiores também são afetados, mas aqui as lesões são mais profundas (tecido celular subcutâneo), mimetizando paniculite.^{27,28,42}



Figura 8: Lesões da Síndrome de Sweet. Na figura à esquerda manifesta-se no membro superior³⁰ e na figura à direita acomete o pescoço.⁴²

Diagnóstico

O diagnóstico é habitualmente clínico, podendo a biópsia lesional ajudar a confirmar o diagnóstico e a excluir outros diagnósticos diferenciais tais como: eritema multiforme, PG, vasculite urticariforme e doenças granulomatosas.²⁷ A histologia revela uma epiderme sem alterações ou com a presença de pústulas, um infiltrado neutrofílico na derme reticular, edema da camada papilar e leucocitoclasia.^{22,28}

Tratamento

As lesões cutâneas, em caso de abstenção terapêutica, podem permanecer durante semanas a meses, e eventualmente resolvem sem deixar cicatriz.^{15,28} 50% dos doentes apresenta recorrência das lesões, frequentemente nos locais atingidos anteriormente.⁴²

O tratamento e o controlo da DII devem ser tidos em conta e são a chave para alcançar maior sucesso no tratamento da SS. Para lesões localizadas, corticosteróides de alta potência, tópicos ou intra lesionais, podem ser equacionados.^{28,30} A primeira linha de tratamento passa pela corticoterapia sistémica, pois permite a resolução rápida das lesões, com a remissão subsequente.^{22,28}

Outras alternativas terapêuticas incluem o iodeto de potássio e a colchicina. A ciclosporina e dapsona têm sido usadas em monoterapia, mas também como terapêutica combinada. São uma alternativa nos casos de SS graves, dependentes ou resistentes aos corticóides.⁴⁷ É importante realçar que a azatioprina, um imunomodulador utilizado para a manutenção da remissão nos doentes com DII, pode causar SS. Por este motivo, esta possibilidade deve ser sempre excluída nos doentes com SS e que se encontrem no início do tratamento com azatioprina.^{48,49}

A terapia com os agentes biológicos anti-TNF α é considerada nos casos resistentes ou com alta taxa de recidiva.²²

5.5 Bowel-associated dermatosis–arthritis syndrome (BADAS)

Inicialmente, esta síndrome era designada de “bowel bypass syndrome” e estava associada tipicamente aos doentes que eram submetidos a cirurgias gastrointestinais, como o bypass gástrico ou outras intervenções de redução do comprimento do intestino. Em 1983, Jorizzo et al. expandiu este conceito, uma vez que detetou sintomas semelhantes em doentes que não tinham sido sujeitos a cirurgia, mas que apresentavam DII ou outras doenças gastrointestinais.^{50,51}

Epidemiologia

As dermatoses neutrofilicas são um grupo heterogéneo de doenças dermatológicas caracterizadas por um infiltrado predominantemente neutrofílico na

derme. Histologicamente são semelhantes entre si, mas as manifestações cutâneas e os sintomas acompanhantes permitem a sua distinção. A DII pode estar associada a várias dermatoses neutrofílicas, como é o caso do PG, SS (já descritos) e do BADAS.⁵²

BADAS é uma dermatose neutrofílica rara, e, por este motivo, a sua prevalência é desconhecida, limitando-se apenas aos escassos casos descritos na literatura.^{50,53} Ocorre principalmente em idade adulta. O doente mais jovem relatado na literatura foi uma criança de 4 anos, com o diagnóstico prévio de CU e cuja apresentação clínica da BADAS foi semelhante à descrita na idade adulta.⁴⁷

Manifestações clínicas

Esta síndrome apresenta-se classicamente com uma constelação de sintomas sistémicos que incluem febre, artrite, mialgias, que geralmente precedem o aparecimento das lesões cutâneas.^{53,54} A poliartrite é assimétrica, distal, não erosiva, e pode estar associada a tenossinovite. A diarreia e a dor abdominal são outros sintomas que também podem estar presentes.^{52,54}

Do ponto de vista dermatológico, objetivam-se máculas eritematosas, pruriginosas ou dolorosas, que evoluem para lesões pápulo-vesiculares e pústulas, com base violácea. Localizam-se frequentemente nos membros superiores e no tronco.⁵⁰

Na maioria dos casos, cada surto persiste aproximadamente durante uma semana, e resolve espontaneamente, sem deixar cicatriz. No entanto, a BADAS é uma dermatose neutrofílica recorrente, podendo haver recidivas a cada 4 a 6 semanas.^{53,55}

Os casos descritos na literatura verificam-se em doentes cujo diagnóstico de DII já está estabelecido, estando relacionado com a exacerbação da doença subjacente. No entanto, é possível que estas manifestações cutâneas precedam o diagnóstico de DII.⁵⁰

Mecanismo fisiopatológico

Postula-se que as manifestações cutâneas e articulares sejam secundárias ao crescimento excessivo de bactérias no intestino, quer após procedimentos cirúrgicos, quer perante a DII. Este sobrecrecimento leva à acumulação de peptidoglicanos bacterianos e, em resposta, formam-se imunocomplexos, que se depositam quer na pele, quer na membrana sinovial, desencadeando as manifestações cutâneas e articulares descritas.^{50,54,55}

Avaliação histológica

Caracteriza-se por um infiltrado neutrofílico, geralmente perivascular, e alterações dos vasos da derme, sugestivas de vasculite, sem necrose fibrinóide.⁵⁰ Leucocitoclasia e edema da derme papilar também podem ser observados.⁵¹ Estes achados histológicos não são patognomônicos de BADAS e podem semelhantes aos do PG e SS.⁵⁵

Tratamento

O tratamento tem como objetivo reduzir a inflamação neutrofílica, bem como os complexos imunes circulantes e o crescimento bacteriano. Simultaneamente, é de suma importância obter o controlo da doença gastrointestinal subjacente, neste caso a DII.^{50,51}

Os corticosteróides sistémicos são o tratamento de escolha. Podem ser complementados com antibióticos orais, como o metronidazol, tetraciclina, sulfapiridina ou eritromicina.^{47,55} Além destas opções, agentes imunossupressores como a ciclosporina, também têm mostrado bons resultados, assim como os agentes biológicos anti-TNF α .⁵⁰

Heard et al. descreveu um caso de BADAS, secundária a DC, cujo tratamento preconizado foi o anticorpo monoclonal ustekinumab, um antagonista da IL-12 e IL-23, que também tem sido utilizado no tratamento de outras dermatoses neutrofílicas. Como este anticorpo monoclonal é eficaz também no tratamento da DII, há benefício na sua utilização no tratamento de BADAS associada à DII.⁵¹

Embora seja uma manifestação pouco frequente, em particular na idade pediátrica, é importante não descurar a sua existência e colocar esta hipótese de diagnóstico em crianças e adolescentes com DII que apresentem artrite e lesões cutâneas semelhantes às descritas, uma vez que as opções de tratamento e prognóstico são distintos de outras manifestações dermatológicas.⁵³

6. Manifestações cutâneas relacionadas com a má absorção/nutrição

As crianças diagnosticadas com DII têm um risco acrescido de desenvolver défices de micro e macronutrientes. A perda de peso acompanhante pode ocorrer em até cerca de 70% das crianças com DC e em 34% naquelas diagnosticadas com CU.³ Esta desnutrição é observada com mais frequência nos doentes hospitalizados e na doença grave e ativa, mas uma abordagem cuidadosa para avaliar os défices de micronutrientes deve ser realizada sistematicamente em todos os doentes com DII.³

Existem diversas causas que são responsáveis pela desnutrição destes doentes, nomeadamente a diminuição da ingestão de alimentos (por dor abdominal ou dietas restritivas), má absorção (superfície de absorção reduzida), perdas gastrointestinais (enteropatia perdedora de proteínas ou diarreia), aumentos das necessidades metabólicas ou como efeito colateral do tratamento.^{37,56,57}

As manifestações dermatológicas da DII secundárias à má absorção/nutrição referem-se a lesões que se desenvolvem como resultado do défice de nutrientes e vitaminas. Destacam-se o défice de ferro, zinco, vitaminas A, B, B12, C, D e K.⁴ Xerose cutânea e eczema inespecífico podem aparecer por défices de ácidos gordos essenciais; eflúvio capilar ou alterações ungueais podem ocorrer por diminuição de absorção de aminoácidos e proteínas.⁴

O défice de **zinco** adquirido é bastante comum nos doentes com DC³⁷, quer por diminuição da ingestão, má absorção ou ainda devido à atividade inflamatória basal, um potencial catalisador para o aumento da excreção urinária de zinco.⁵⁶ As manifestações cutâneas mimetizam muitas vezes as lesões da acrodermatite enteropática, uma doença autossómica recessiva caracterizada por mutações no transportador de zinco no intestino delgado, e que se manifesta logo no pequeno lactente.⁴⁰ As lesões cutâneas consistem em placas eczematosas ou psoriasiformes, frequentemente descamativas e com crostas periféricas. Posteriormente, podem aparecer pústulas ou vesículas.^{4,41} Têm uma localização periorifical (perioral, com queilite angular e glossite, ou anogenital), nas superfícies extensoras das principais articulações, dedos das mãos e dos pés e couro cabeludo (com alopecia).^{4,40} A deficiência de zinco está associada ao desenvolvimento de piostomatite vegetante³² e deve ser tratada adequadamente de forma a evitar a colonização bacteriana (por exemplo, por *Staphylococcus aureus*) ou fúngica.⁴¹

O **déficé de vitamina A** manifesta-se como queilite angular (eritema leve e descamação bilateral das comissuras labiais) e atrofia da mucosa oral. Pode haver também xerose, lesões descamativas, queratinização anormal, eflúvio capilar ou cabelo seco.^{4,37}

A vitamina C desempenha um papel importante na síntese de colagénio, no metabolismo de prostaglandinas e prostaciclina.⁵⁸ O **déficé de vitamina C** permanece um dos mais prevalentes na DC, embora menos frequentemente reconhecido.^{58,59} Provoca alterações na cavidade oral como edema gengival generalizado, ulcerações, mobilidade dentária, hemorragias espontâneas da mucosa e aumento da gravidade de infeções periodontais. Nas crianças, o desenvolvimento dentário pode ser interrompido, uma vez que a dentina depende da vitamina C.³⁷ O escorbuto, por sua vez, apesar de raramente relatado nos países desenvolvidos, pode estar associado a doentes de risco, nomeadamente aqueles com ingestão insuficiente de frutas e vegetais frescos ou má absorção da vitamina C, como é o caso da DC.^{58,60} Por vezes, os sinais e sintomas do escorbuto, podem sobrepor-se a outras manifestações orais da DC, acabando assim por ser subdiagnosticado. O diagnóstico é clínico, no entanto, níveis de vitamina C inferiores a 20 mmol/L apoiam esta hipótese. O tratamento com suplementação adequada de ácido ascórbico permite uma resolução rápida dos sintomas.⁵⁸

O **déficé de vitamina D** está também muito associado ao aumento de doenças periodontais (como gengivite e periodontite), lesões de cáries e perda dentária. O cálcio é um mineral que, entre outros, desempenha um papel importante no desenvolvimento dentário, e estudos demonstraram que a sua deficiência causa distúrbios que afetam a mineralização da dentina e do esmalte. Estas alterações podem ser assim encontradas nas crianças com défices de vitamina D e de cálcio.³⁷

Uma vez que a absorção da **vitamina B12** se faz maioritariamente no íleo terminal, e este é frequentemente atingido na DC, é expectável que os défices desta vitamina sejam comuns. A diminuição dos níveis de vitamina B12 também pode ser provocada por diminuição da sua ingestão ou após ressecção do íleo.^{3,37} Clinicamente, manifesta-se com uma mucosa amarelada ou pálida, principalmente do palato, acompanhado de uma atrofia dolorosa da mucosa oral e da língua, ulcerações aftosas recorrentes, queilite angular, candidíase oral e estomatite difusa. Pode haver também alteração do paladar e nos casos mais graves, disfagia e estomatite ulcerativa.^{3,37} Para além destes sintomas, o déficé de vitamina B12 e de ácido fólico levam a anemia macrocítica. O déficé de ácido fólico pode ser causado por reabsorção reduzida,

ingestão inadequada ou como efeito colateral de medicação, como o metotrexato e a sulfassalazina.³⁷

A anemia é uma complicação comum da DII, e que pode influenciar a qualidade de vida do doente.³⁷ Num estudo realizado com 75 doentes pediátricos, o **défice de ferro** foi detetado em 58,6% das crianças com DC e em cerca de 71,7% das crianças com CU.⁴ As hemorragias gastrointestinais, bem como a redução da absorção do ferro (por alterações a nível do duodeno e jejuno), conduzem a uma anemia microcítica hipocrómica. O défice de ferro pode manifestar-se dermatologicamente com alopecia, queilite angular dolorosa, atrofia e palidez generalizada da mucosa oral e glossite atrófica dolorosa.^{4, 36,37}

7. Manifestações secundárias ao tratamento da DII

Tal como noutras doenças inflamatórias, o tratamento da DII implica que haja um equilíbrio entre o controlo da doença ativa e das suas complicações e os efeitos colaterais da medicação. A maior parte dos tratamentos utilizados na DII deprime o sistema imunológico e, por esta razão, os efeitos e as reações adversas não são desprezíveis.²²

Nos últimos anos, o desenvolvimento da terapêutica com o recurso a agentes biológicos ou anticorpos monoclonais aumentou em larga escala. Dentro dos agentes biológicos destacam-se os anti-TNF α , como o infliximab, adalimumab e golimumab (na CU). Atualmente, o seu uso está preconizado para o tratamento da DII moderada a grave, quer para indução, quer para manutenção da remissão nos doentes com doença ativa.^{4,22} Vários ensaios clínicos randomizados mostraram que o tratamento precoce com estes agentes traz resultados positivos a longo prazo.⁶¹

Apesar dos inúmeros benefícios, o uso crescente e difundido dos agentes anti-TNF α também acarreta efeitos adversos, alguns dos quais com implicações dermatológicas e que se tornaram uma questão importante na prática clínica.^{4,15.} Geralmente, as manifestações dermatológicas desenvolvem-se meses a anos após o início do tratamento, embora também haja casos relatados, bastante mais raros, de reações cutâneas adversas logo uma semana após o início do tratamento.²² Este tipo de reações pode ocorrer com qualquer um dos anticorpos monoclonais (apesar do

infliximab ser o agente mais frequentemente imputado), e não estão associadas à atividade subjacente da DII.¹⁵

Existem poucos dados e estudos que descrevem as manifestações cutâneas relacionadas com o tratamento anti-TNF α em idade pediátrica. Um estudo desenvolvido por Malkon et al., envolvendo 84 doentes pediátricos, mostrou que quase metade destes apresentaram manifestações dermatológicas relacionadas com o tratamento com anti-TNF α .⁶²

As lesões dermatológicas mais frequentemente encontradas foram: lesões psoriasiformes, infeções cutâneas, lesões eczematosas e eritema multiforme-like.⁶³ Alopecia areata, urticária, hidradenite supurativa, pustulose palmo-plantar e síndrome lúpus-like são menos comuns.⁴ A prevalência destas lesões é semelhante tanto nos doentes que têm DC como naqueles com CU.⁶³

Com o tratamento dermatológico adequado destas lesões, a suspensão dos agentes anti-TNF α raramente é necessária, verificando-se apenas essa necessidade se as lesões persistirem, de uma forma grave, mesmo após o seu tratamento.²² Outra consideração importante prende-se com o facto de que a troca de terapêutica entre diferentes anticorpos monoclonais não é útil, uma vez que pertencem todos à mesma classe farmacológica. No entanto, há agentes biológicos de outras classes que parecem ser opção, nomeadamente o ustekinumab, que não está associado a xerose, eczema, psoríase ou pustulose palmoplantar²² e o vedolizumab (anticorpo humanizado anti-integrina $\alpha_4\beta_7$). Este último também não induz manifestações dermatológicas adversas, embora não apresente benefícios em lesões cutâneas preexistentes ou noutras MEI da DII. Estudos relativamente à sua eficácia e segurança em idade pediátrica são escassos.⁶⁴

Num estudo retrospectivo realizado por Shilpa et al., com 409 doentes pediátricos, cerca de 11,5% da população estudada desenvolveu lesões cutâneas secundárias ao tratamento com anti-TNF α .⁶³ As lesões psoriasiformes foram a manifestação dermatológica mais prevalente e, em todas as lesões detetadas, houve uma tendência para o sexo feminino ser o mais afetado.⁶³ (Figura 9)

✓ **Lesões psoriasiformes:** as lesões psoriasiformes são as mais típicas e foram detetadas mais frequentemente naquelas crianças cujo tratamento da DII foi feito com infliximab, em comparação com aquelas que realizaram a terapêutica com adalimumab.⁶³ Estas lesões psoriasiformes são uma manifestação paradoxal, uma vez que os anti-TNF α são utilizados no tratamento da psoríase e, nos casos da DII,

vêm a desencadeá-la. Esta manifestação é mais comum na DC e no sexo feminino.²⁸ Pode ocorrer a qualquer momento após o início do tratamento com o anticorpo monoclonal,⁴ mas o intervalo de tempo típico entre o início da terapêutica e as manifestações clínicas varia de 2 a 6 meses.⁶¹ No estudo desenvolvido por Shilpa et al. referido anteriormente, cerca de 60% dos doentes que desenvolveram psoríase não necessitaram de alteração no que diz respeito ao agente biológico. Apesar de adequadamente tratadas, estas lesões recorrem numa percentagem que pode ascender aos 57%.⁶³ Clinicamente, as lesões psoriasiformes apresentam-se como placas eritematosas descamativas, bem delimitadas, com escama branco-prateada, muito semelhantes a lesões de psoríase vulgar.²² Geralmente, estão localizadas ao couro cabeludo, região palmoplantar, pavilhões auriculares e tronco.⁴ Na região palmo-plantar, objetivam-se frequentemente lesões pustulosas e máculas acastanhadas. Por vezes, as placas eritemato-descamativas podem ocorrer em áreas atípicas, nomeadamente no períneo e zonas de flexão. As alterações ungueais, com onicólise e descoloração foram relatadas, mas são situações raras.^{22,28}

- ✓ **Infeções cutâneas secundárias à imunossupressão:** dentro destas, as mais frequentes são as infeções bacterianas. No entanto, infeções víricas, fúngicas ou até mesmo oportunistas podem verificar-se.²²
- ✓ **Xerose:** é mais frequente em doentes com antecedentes de atopia. Pode também associar-se a lesões eczematosas. Para controlar a xerose, deve incentivar-se a utilização diária de emolientes e evitar os banhos prolongados com água muito quente.²²
- ✓ **Pustulose palmoplantar:** caracteriza-se por pústulas recorrentes e estéreis, nas palmas das mãos e plantas dos pés, que podem estar associadas a placas eritematosas. Pode surgir de forma isolada, ou estar associada a psoríase ou a eczema.²² Manifesta-se secundariamente ao tratamento com adalimumab e infliximab.⁶⁴



Figura 9: Exemplos de manifestações dermatológicas secundárias ao tratamento com anti-TNF α , no couro cabeludo (A), pavilhões auriculares (B e C), narinas (D).⁶² Na figura à direita observam-se lesões psoriasiformes do tronco e membros superiores.⁴²

O tratamento com anticorpos monoclonais pode, pois, acarretar muitos efeitos adversos, dos quais as manifestações dermatológicas são um exemplo. O diagnóstico e o tratamento destas reações pode ser bastante desafiante, principalmente na idade pediátrica, onde os estudos ainda são raros e o conhecimento incompleto.⁶³

8. Doença Celíaca

A doença celíaca é uma enteropatia crónica, autoimune, causada por uma intolerância total e permanente ao glúten, em indivíduos geneticamente suscetíveis.^{12,65} Os genes responsáveis por essa predisposição são o anticorpo leucocitário humano DQ2 (HLA-DQ2) e o anticorpo leucocitário humano DQ8 (HLA-DQ8).⁶⁶ No caso destes haplótipos não estarem presentes, a suspeita de doença celíaca é praticamente nula. No entanto, a sua positividade isoladamente não serve para o diagnóstico, pois podem estar presentes em cerca de 40% da população saudável.^{9,12}

Epidemiologia

A prevalência da doença celíaca aumentou significativamente nos últimos 50 anos, em parte devido à melhoria dos métodos de diagnóstico, mas também pelo maior conhecimento sobre esta patologia.⁶⁷ No entanto, há ainda uma grande porção de doentes que permanece sem o diagnóstico ou que é diagnosticado tardiamente.¹⁰

A doença celíaca afeta doentes de todas as idades e atinge 1% da população pediátrica.⁶⁶ Meta-análises mostraram que a doença é cerca de 1,5 vezes mais frequente no sexo feminino do que no masculino, e 1,8 vezes mais comum em crianças do que em adultos.⁶⁶ A probabilidade de desenvolver a doença celíaca aumenta no caso de haver um familiar de primeiro grau afetado (risco de 5 a 10% superior).⁶⁷

Em cerca de 35% dos doentes, a doença celíaca pode estar relacionada com o desenvolvimento de outras doenças autoimunes¹¹, nomeadamente diabetes mellitus tipo 1, tiroidite de Hashimoto, vitiligo, doenças hepáticas autoimunes, e défice seletivo de IgA. Pode também associar-se a síndromes, como síndrome de Down ou síndrome de Turner.^{5,7} Alguns estudos levantam também a possibilidade de haver uma relação com a DII.¹¹

Manifestações clínicas

A apresentação clínica é extremamente variável, uma vez que a doença celíaca é uma doença multissistémica, o que torna o diagnóstico bastante desafiante.⁶⁸ Há doentes que desenvolvem os sintomas típicos, outros manifestam-se com sintomas atípicos e ainda há outro grupo de doentes que pode permanecer assintomático.⁶⁶

Classicamente predomina um quadro gastrointestinal típico nos primeiros anos de vida, com diarreia crónica, anorexia, esteatorreia, dor e distensão abdominal,

acompanhados de desnutrição, perda de massa muscular e irritabilidade.^{8,10} Estes sintomas gastrointestinais são mais frequentes entre os seis meses e os dois anos de idade, faixa etária esta mais sensível às consequências resultantes da má absorção intestinal.^{5,12} A doença celíaca, para além do quadro clínico gastrointestinal, pode apresentar MEI que são muitas vezes o primeiro sinal e sintoma da doença.¹²

Um estudo retrospectivo, conduzido por Jericho et al., que incluiu 157 doentes pediátricos, concluiu que 60% destes apresentavam MEI, isoladas ou associadas aos sintomas gastrointestinais.⁶⁹ As MEI mais frequentes são a baixa estatura, anemia refratária ao ferro oral, alteração das enzimas hepáticas (com hipertransaminasémia isolada), astenia, atraso pubertário, cefaleias, artralgias, osteoporose, neuropatia periférica, alterações do humor, aftas recorrentes e dermatite herpetiforme.^{8,11}

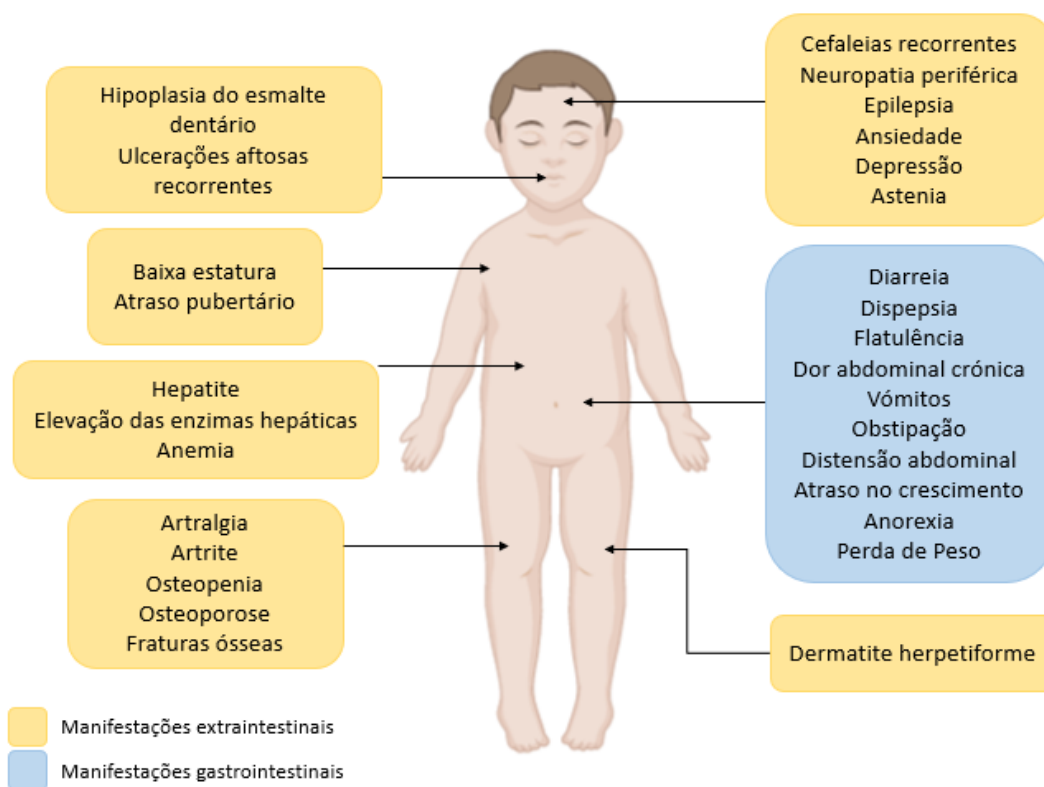


Figura 10- Manifestações clínicas da doença celíaca. Adaptado de Lindfors K. et al.2019.⁶⁸

Diagnóstico

O diagnóstico de doença celíaca é de suma importância, não só nas crianças com os sinais e sintomas gastrointestinais típicos, mas também naquelas cujo quadro clínico não é tão claro e linear, e que apresentam apenas algumas das MEI referidas.⁷

Nos grupos de risco para a doença celíaca mencionados anteriormente (familiares de primeiro e segundo graus com doença celíaca e aparecimento

concomitante de doenças autoimunes), o diagnóstico deve ser realizado por rastreio, constatando-se que, muitas vezes, estas crianças são assintomáticas à data do diagnóstico.⁵

O diagnóstico da doença celíaca é feito através de rastreio serológico e confirmado pelo estudo histológico de tecido do intestino delgado, obtido por biópsia.¹¹

O doente não deve fazer restrição alimentar de glúten antes da realização do diagnóstico serológico, uma vez que as serologias podem tornar-se negativas depois de algumas semanas de eliminação do glúten da dieta, originando um falso negativo.^{5,67}

Os anticorpos disponíveis para o rastreio da doença celíaca são altamente sensíveis e específicos.^{11,68} Para o rastreio inicial, recomenda-se a determinação dos anticorpos anti-transglutaminase tecidular IgA e a quantificação de IgA sérica total (para excluir um défice de IgA).⁵ Se o doente apresentar valores séricos baixos de IgA, deve fazer-se o doseamento de anticorpos anti-transglutaminase tecidular IgG. Os anticorpos anti-gliadina desaminada do tipo IgA também podem ser pedidos. Finalmente, os anticorpos anti-endomísio IgA são doseados, caso a suspeita clínica seja muito elevada e os anteriores não tenham permitido o diagnóstico.^{8,12}

A endoscopia digestiva alta com biópsia duodenal é essencial para a confirmação do diagnóstico na grande maioria dos casos. Devem ser colhidas pelo menos 4 amostras de duodeno e, pelo menos uma destas, deve ser do bulbo duodenal.⁶⁶ Na histologia da biópsia podem ser observadas várias alterações, consoante o grau de gravidade da doença, desde a atrofia das vilosidades, parcial ou total, mucosa com criptas hipertróficas e alongadas, à forma mais grave com uma mucosa lisa e lesões destrutivas. Infiltrados de plasmócitos, linfócitos, eosinófilos, mastócitos e basófilos na lâmina própria, aumento do índice mitótico, também são característicos.^{67,70}

Tratamento

Atualmente, o tratamento da doença celíaca baseia-se numa dieta rigorosa sem glúten (presente no trigo, cevada, centeio e aveia contaminada), que deve ser cumprida para a toda a vida, sem exceções.⁶⁸ É expectável que os valores dos anticorpos específicos normalizem, após a dieta adequada, e devem ser medidos a cada 6 a 12 meses. Quando atingirem níveis normais, é provável que a mucosa do intestino delgado também se tenha regenerado, resultante da dieta estabelecida.¹² A dieta sem glúten melhora a maioria das MEI se for implementada precocemente, incluindo a baixa estatura, anemia, dermatite herpetiforme e densidade mineral óssea.⁶⁶ No entanto,

estudos recentes sugerem que, apesar da evicção do glúten, 5 a 19% das crianças são refratárias ao tratamento, permanecendo sintomáticas.¹²

A adesão a esta dieta restrita nem sempre é fácil. As crianças e seus cuidadores devem receber apoio e orientação dos profissionais de saúde de forma a compreenderem a necessidade da implementação desta dieta e quais os riscos e complicações que podem ocorrer caso não haja uma ótima adesão ao tratamento, como o linfoma intestinal.^{8,68,71}

9. Manifestações extraintestinais da doença celíaca

Como já foi referido, a doença celíaca é uma doença autoimune, sistémica, que para além de afetar o intestino delgado, pode apresentar-se com várias MEI.⁶⁵ Estas advêm da combinação da inflamação crónica, défices nutricionais e da atuação do sistema imunológico. Até cerca de 28% das crianças com doença celíaca apresentam défices nutritivos e de minerais ao diagnóstico, sendo os mais frequentes os défices de ferro (28%), ácido fólico (14%), vitamina B12 (1%) e vitamina D (27%).^{12,67} Destas, podem resultar manifestações cutâneas não específicas como a xerose, hematomas fáceis, queilite angular, glossite, unhas e cabelo frágeis, e aumento da queda de cabelo.⁶⁷

Nurminen *et al*, realizou um estudo onde participaram 511 crianças diagnosticadas com doença celíaca e avaliou a presença de MEI nesta faixa etária. As MEI mais comuns foram atraso no crescimento (27%), anemia (18%), astenia (8%), manifestações dermatológicas (15%), do sistema nervoso (9%) e osteoarticular (6%).¹⁰ Relativamente à manifestações dermatológicas, a DH foi a mais frequente, registando-se em cerca de 1,6% das crianças. A associação entre a doença celíaca e outras lesões cutâneas foi menos clara, como é o exemplo da dermatite atópica, eritema nodoso ou psoríase.¹⁰ Concluiu ainda que os doentes com MEI apresentavam uma clínica da doença celíaca e histologia mais grave, em comparação com aqueles cujas MEI não eram tão frequentes.¹⁰

A maioria das associações entre a doença celíaca e as manifestações cutâneas em idade pediátrica é baseada em relatos de casos e em alguns estudos controlados. Porém, para melhor avaliar o envolvimento dermatológico em doentes com doença celíaca, ensaios clínicos mais rigorosos são necessários.⁹

Para além da relação já mencionada entre a doença celíaca e a DH, que será alvo de uma abordagem posterior, ocasionalmente outras doenças dermatológicas podem

associar-se à doença celíaca. É o caso de doenças autoimunes, alérgicas e inflamatórias, e outras que correspondem a um grupo heterogéneo e que não se enquadram nas anteriores, como o descrito na tabela 3.⁷² Todavia, importa realçar que a associação entre estas doenças e a doença celíaca são pouco frequentes em idade pediátrica.

	Associação demonstrada	Melhoria das lesões cutâneas com dieta sem glúten	Associação esporádica
Doenças Autoimunes	Dermatite herpetiforme	Alopécia areata Vasculite cutânea	Dermatomiosite Vitiligo Lúpus eritematoso sistémico Líquen Escleroso
Doenças alérgicas		Urticária Lesões eczematiformes	
Doenças inflamatórias		Psoríase	Pustulose palmoplantar
Miscelânea		Estomatite aftosa recorrente	Eritema anular Amiloidose cutânea Leuconíquia transversal

Tabela 3: Associação entre doenças dermatológicas e doença celíaca. Adaptado de Caproni et al, Celiac Disease and Dermatologic Manifestations: Many Skin Clue to Unfold Gluten-Sensitive Enteropathy, 2012⁷²

9.1 Fisiopatologia das MEI

As respostas imunológicas da doença celíaca são muito complexas.⁷ Além dos fatores genéticos e dos fatores ambientais já descritos, estarão também envolvidas na sua fisiopatologia a resposta imune inata e adaptativa.⁵

O glúten é uma proteína amorfa, constituída por gliadina, um dos produtos da sua digestão, e aminoácidos da glutenina.

A gliadina, ao entrar em contacto com os enterócitos, reduz as *tight junctions* existentes entre eles (através da libertação de uma proteína, a zonulina), aumentando desta forma a permeabilidade intestinal.^{7,73} Assim, antigénios *non-self*, incluindo o glúten, têm a capacidade de aceder à lamina própria e ativar linfócitos culminando na

produção de citocinas (como a IL-15), com rápida ativação do sistema imunológico inato e dano direto na mucosa intestinal.^{73,45} Por outro lado, a transglutaminase tecidual tipo 2 libertada pelas células danificadas é responsável pela desaminação da gliadina. Formam-se peptídeos que se ligam com maior afinidade às moléculas HLA-DQ2 e DQ-8 (expressas nas superfícies de células apresentadoras de antígeno), resultando na ativação de células T CD4⁺ na lâmina própria.^{5,73} Estas células absorvem os complexos transglutaminase tecidual-gliadina e apresentam-nos aos linfócitos B, que produzem anticorpos do tipo IgA.⁴⁵

As células T citotóxicas são também ativadas e causam inflamação local, são responsáveis pela enteropatia destrutiva, e contribuem para a hiperplasia e atrofia das vilosidades, refletida nos sintomas gastrointestinais. Estes linfócitos podem migrar para tecidos extra intestinais, como a pele, sendo responsáveis pelo aparecimento das MEI.⁷³

9.2 Dermatite Herpetiforme

A DH é considerada a manifestação dermatológica específica mais comum da doença celíaca.^{7,67} Embora a idade média de diagnóstico varie entre os 30 e os 40 anos, os casos em idade pediátrica são relatados cada vez mais com maior frequência.^{6,72} A faixa etária mais afetada situa-se entre os 2 e os 7 anos, e predomina no sexo feminino, abaixo dos 20 anos.⁷⁰ Os doentes com DH e sintomas gastrointestinais concomitantes têm maior probabilidade de apresentar dano intestinal mais grave.⁶⁷

Manifestações clínicas

As lesões da DH caracterizam-se por um polimorfismo típico: eritema, placas urticariformes, pápulas e vesículas agrupadas, com conteúdo seroso ou hemorrágico. Associam-se a prurido intenso e, subsequentemente, erosões, escoriações e hiperpigmentação residual.^{72,74} Além da morfologia típica, as lesões seguem uma distribuição própria que geralmente faz evocar o diagnóstico de DH: é mais comum nas superfícies extensoras das extremidades superiores e inferiores, cotovelos, joelhos, couro cabeludo, glúteos e região sagrada (Figura 11). Menos frequentemente, a face e regiões inguinais podem estar envolvidos.^{70,72} Na idade pediátrica, a DH pode apresentar-se de uma forma mais incomum, com lesões petequiais e equimóticas palmoplantares.⁹

Como principais diagnósticos diferenciais, devem equacionar-se dermatite atópica, urticária, escabiose e impétigo.⁷²



Figura 11: Dermatite herpetiforme manifestando-se como lesões papulo-vesiculares escoriadas nos joelhos, cotovelos e face. Observado no Centro Hospital e Universitário de Coimbra.

Diagnóstico

O diagnóstico envolve um exame físico completo, devendo ser confirmado com a realização de biópsias, lesional e peri-lesional. A imunofluorescência direta, o *gold standard* do diagnóstico, permite a deteção de depósitos granulares de IgA, patognomónicos, na derme papilar ou ao longo da membrana basal, na pele peri-lesional.^{7,6,74} No estudo histológico, há também alterações características, nomeadamente a presença de um infiltrado inflamatório com neutrófilos e eosinófilos na derme papilar. Com a evolução da lesão, a acumulação de neutrófilos, eosinófilos e fibrina nas papilas dérmicas pode levar à formação de microabcessos.^{72,73}

Em cerca de 75% dos doentes com DH, verificam-se alterações típicas da doença celíaca nas biópsias duodenais obtidas através da endoscopia digestiva alta, como atrofia parcial ou total das vilosidades, hiperplasia das criptas e um infiltrado inflamatório intraepitelial.^{7,9} Nos restantes casos, os doentes podem ter histologia normal, dado o carácter não contínuo do atingimento mucoso.⁷⁴

Tratamento

O tratamento preconizado para a DH, à semelhança da doença celíaca, é a dieta isenta de glúten. A partir do momento em que se inicia a dieta restritiva, esta não deve ser interrompida, mesmo após a remissão das lesões cutâneas e dos sintomas gastrointestinais.^{6,72} A resolução completa das lesões dermatológicas é longa, podendo

levar cerca de um a dois anos. A melhoria dos sintomas gastrointestinais é mais rápida, sendo observada após 3 a 6 meses de dieta restritiva.^{67,72}

Atualmente, a dapsona é considerada uma opção terapêutica adjuvante, administrada durante um período de cerca de 6 a 24 meses, enquanto a dieta sem glúten não surtiu os efeitos desejados.⁶⁷ A dapsona proporciona um alívio rápido do prurido e melhoria dos sintomas cutâneos, já que bloqueia a quimiotaxia dos neutrófilos e reduz a libertação de leucotrienos e prostaglandinas.⁷²

Apesar de ser bem tolerada tem efeitos adversos, geralmente dose-dependentes, e que se manifestam mais frequentemente nos doentes com anemia, doença cardiopulmonar e défice de glicose-6-fosfato desidrogenase.⁷⁰ Por este motivo, este défice enzimático deve ser excluído, antes do início da terapêutica com dapsona, uma vez que pode potenciar uma anemia hemolítica grave.⁴⁵

Como principais efeitos adversos do uso da dapsona destacam-se a hemólise (com o desenvolvimento de anemia hemolítica compensada), agranulocitose fatal, neuropatia periférica e síndrome de hipersensibilidade, a reação adversa mais grave.^{70,45}

O tratamento deve ser iniciado com doses baixas, 0,5 mg/kg/dia nas crianças.⁴⁵ Posteriormente, podem gradualmente ser aumentadas até à dose de manutenção, que varia consoante o doente.⁷⁰

Se o tratamento com dapsona não for suficiente, a sulfassalazina, sulfapiridina e sulfametoxipiridazina são alternativas eficazes. Os corticosteróides tópicos e os anti-histamínicos podem ser usados para reduzir o prurido e no tratamento das lesões, embora a sua eficácia seja baixa, e não evitem o desenvolvimento de novas manifestações cutâneas.⁶⁷

Os doentes com DH sob dapsona devem ser vigiados regularmente. Durante os primeiros 3 meses de terapêutica, devem monitorizar-se os níveis de hemoglobina, hematócrito, contagem de reticulócitos a cada duas semanas, e posteriormente de forma trimestral.^{67,70}

A maioria dos doentes com DH não tratada apresenta prurido intenso, alterações do sono e mantém os sintomas gastrointestinais prévios.⁷⁴

9.3 Manifestações na cavidade oral

As principais manifestações da doença celíaca na cavidade oral incluem a estomatite aftosa, com lesões aftosas recorrentes, que são comuns a outras doenças gastrointestinais (como a DII, já descrito) e também os defeitos do esmalte dentário.⁷³

Geralmente, os defeitos no esmalte dentário ocorrem quando a doença celíaca afeta crianças com idade inferior aos sete anos, período em que se inicia o desenvolvimento da dentição definitiva. Os defeitos do esmalte dentário podem ser a única manifestação clínica, e, por isso, se detetados atempadamente, permitem que o diagnóstico da doença celíaca seja equacionado precocemente.⁶⁷ Estes defeitos tendem a ser simétricos, afetando os incisivos superiores e inferiores e podem também ser acompanhados por hipoplasia do esmalte. O mecanismo que leva ao aparecimento destes defeitos não está completamente compreendido.^{67,73}

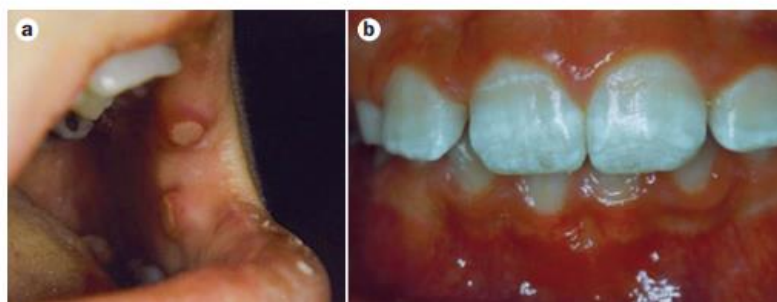


Figura 12: Manifestações orais da doença celíaca. A: lesões aftosas recorrentes que podem ser a única manifestação da doença. B: Defeito no esmalte dentário, tipicamente simétricos, na dentição definitiva.⁷³

A estomatite aftosa recorrente é uma doença crónica, inflamatória e ulcerativa da mucosa oral. Caracteriza-se por múltiplas úlceras pequenas, redondas ou ovais recorrentes, dolorosas, com margens circunscritas e halos eritematosos.⁷ Geralmente, apresenta-se pela primeira vez na infância ou adolescência.⁹ Esta manifestação pode ocorrer na ausência de sintomas gastrointestinais, e por isso, deve levantar a suspeita de doença celíaca subjacente.⁹

A etiopatogenia destas lesões não está bem esclarecida, pelo que se considera ser de etiologia multifatorial.⁶ Ainda não se concluiu se as lesões da EA estão diretamente relacionadas com a intolerância ao glúten, ou seja, com a doença celíaca em si, manifestando-se nos períodos de exacerbação desta doença, ou se está relacionada com

o défice de vitaminas e minerais, como o ferro, ácido fólico ou vitamina B12.⁷ No entanto, as lesões parecem regredir com a adoção de uma dieta sem glúten.⁷³

9.4 Alopecia Areata (AA)

A AA é uma doença autoimune que pode ocorrer em qualquer idade, embora a idade média de diagnóstico seja entre os 25 e os 36 anos. Se tiver início precoce, entre os 5 e 10 anos, tem maior probabilidade de evoluir para um subtipo mais grave, a alopecia areata universalis.^{9,72}

A prevalência de AA pode ascender até aos 41% em doentes celíacos.⁶ Perante um doente em idade pediátrica com AA, é conveniente excluir o diagnóstico de doença celíaca concomitante, mesmo na ausência de sintomas gastrointestinais. Por se poder tratar de doença celíaca subclínica, deverá proceder-se ao rastreio serológico.⁷²

A AA caracteriza-se por áreas de alopecia não inflamatórias e não cicatriciais com preservação do folículo piloso.⁹ É notada muitas vezes ao acaso pelos cuidadores. A biopsia, se realizada, demonstra infiltrados de linfócitos peri-foliculares, sugerindo uma etiologia imunológica semelhante à doença celíaca.^{6,9}

A maior parte dos doentes, após adesão a uma dieta sem glúten, apresenta melhoria clínica, com um repovoamento capilar completo e normalização da resposta imunológica. No entanto, esta resposta não é linear e há vários casos de recorrência da AA.^{6,72}

10. Conclusão

A incidência e a prevalência de doenças gastrointestinais, como a DII e a doença celíaca, está a aumentar na idade pediátrica. Devido ao grande impacto na qualidade de vida, e ao curso debilitante que muitas vezes estas doenças acarretam, torna-se imperativo detetá-las e tratá-las atempadamente.

A DII é uma doença inflamatória crónica do trato gastrointestinal, com repercussão sistémica. Assim, é fundamental reconhecer as MEI que lhe estão intimamente associadas, nomeadamente as manifestações dermatológicas. A revisão da literatura e de vários estudos realizados nos últimos anos, mostram que estas manifestações cutâneas podem surgir ainda antes de qualquer sintoma gastrointestinal e do diagnóstico da DII estar estabelecido, tornando-se uma mais valia para o encaminhamento, diagnóstico e tratamento precoce da DII.

A estomatite aftosa, manifestação dermatológica mais frequente na idade pediátrica, é também a primeira MEI a ser detetada numa grande percentagem de crianças, seguindo-se o eritema nodoso. A maior parte destas manifestações cutâneas apresenta um desenvolvimento paralelo à atividade da DII, o que significa que, com a otimização do tratamento da doença de base, há também uma melhoria das lesões dermatológicas, embora algumas recorram. O uso de agentes biológicos, como os anti-TNF α para o tratamento da DII é cada vez mais amplo, com resultados bastante positivos. Não obstante os benefícios, é importante permanecer alerta para os seus efeitos dermatológicos adversos, de que são exemplo as lesões psoriasiformes.

Na doença celíaca, enteropatia autoimune crónica do intestino delgado, diversas são as MEI possíveis, que devem levantar a suspeita para o seu diagnóstico. No que diz respeito à associação entre a doença celíaca e manifestações dermatológicas, apenas a relação com DH está bem descrita e evidenciada. A adesão a uma dieta isenta de glúten é a pedra basilar para o tratamento da doença celíaca, e da DH. Destaca-se assim, uma vez mais, a importância e necessidade da abordagem multidisciplinar destes doentes.

A relação com outras doenças autoimunes dermatológicas pode também verificar-se, nomeadamente com o vitiligo e a alopecia areata, embora os mecanismos envolvidos nesta associação não estejam tão estudados e compreendidos como no caso da DH.

Todavia, é de realçar que os dados e o conhecimento atuais acerca de algumas manifestações cutâneas em idade pediátrica, quer na DII, quer na doença celíaca, são

relativamente limitados, quando comparados com a idade adulta. É de suma importância, por isso, que novos estudos sejam desenvolvidos nesta faixa etária, de forma a melhorar a compreensão das lesões cutâneas e respetivo tratamento.

Agradecimentos

A realização deste trabalho final de mestrado só foi possível graças à colaboração e apoio de algumas pessoas, às quais não posso deixar de prestar o meu reconhecimento.

À Dra. Leonor Ramos, desejo expressar a minha sincera gratidão pela orientação, pela disponibilidade que sempre demonstrou e ajuda no solucionar de questões que foram surgindo ao longo da realização deste trabalho.

Aos meus pais e à minha querida irmã, obrigada pelo apoio incondicional em todas as etapas da minha vida, por me incentivarem a ser melhor a cada dia e por tornarem os desafios mais fáceis de ultrapassar. À restante família, obrigada pelo orgulho e pelo carinho que sentem por mim.

Ao Zé, o meu ombro amigo de todas as horas, pela paciência, carinho e por me inspirar a seguir a minha vocação. Agradeço toda a compreensão, humor e amor. Às minhas amigas, Carol, Sara, Francisca, Filipa, Joana e Rita, que tive a sorte de ganhar nesta longa caminhada, obrigada por todo o companheirismo, por tornarem esta viagem muito mais agradável, pelos momentos inesquecíveis que me proporcionaram e pelo apoio que sempre me deram.

Aos amigos que já faziam parte da minha vida antes de embarcar neste percurso, Adriana e Filipe, obrigada pela amizade e por me apoiarem sempre.

A vocês dedico este trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greuter T, Bertoldo F, Rechner R, Straumann A, Biedermann L, Zeitz J, et al. Extraintestinal Manifestations of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Prevalence, Presentation, and Anti-TNF Treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(2):200–6.
2. Yu YR, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg.* 2017;26(6):349–55.
3. Oliveira SB, Monteiro IM. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. 2017;1–15.
4. Diaconescu S, Strat S, Balan GG, Anton C, Stefanescu G, Ioniuc I, et al. Dermatological manifestations in pediatric inflammatory bowel disease. *Med.* 2020;56(9):1–18.
5. Mcallister BP, Williams E, Clarke K. A Comprehensive Review of Celiac Disease / Gluten-Sensitive Enteropathies. 2019;226–43.
6. Pinto-Sánchez MI, Bercik P, Verdu EF, Bai JC. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Dig Dis.* 2015;33(2):147–54.
7. Rodrigo L, Beteta-gorriti V, Alvarez N, Celia G, Castro D, Dios A De, et al. Cutaneous and Mucosal Manifestations Associated with Celiac Disease. 2018;1–20.
8. Thomas PC, Tighe MP, Mark Beattie R. Coeliac disease in children. *BMJ.* 2018;363(October):1–5.
9. Abenavoli L, Dastoli S, Bennardo L, Boccuto L, Passante M, Silvestri M, et al. The skin in celiac disease patients: The other side of the coin. *Med.* 2019;55(9):1–17.
10. Nurminen S, Kivelä L, Huhtala H, Kaukinen K, Kurppa K. Extraintestinal manifestations were common in children with coeliac disease and were more prevalent in patients with more severe clinical and histological presentation. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2019;108(4):681–7.
11. Hujoel IA, Reilly NR, Rubio-Tapia A. Celiac Disease: Clinical Features and Diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019;48(1):19–37.
12. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: A review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;318(7):647–56.
13. Repository ZO, Library M, Group S. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease : prevalence , presentation and anti-TNF treatment. 2017;
14. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA, Bowel SI. HHS Public Access. 2016;169(11):1053–60.
15. Greuter T, Navarini A, Vavricka SR. Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53(3):413–27.

16. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life*. 2019;12(2):113–22.
17. Fuller MK. Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Special Considerations. *Surg Clin North Am*. 2019;99(6):1177–83.
18. Day AS, Ledder O, Leach ST, Lemberg DA. Crohn's and colitis in children and adolescents. *World J Gastroenterol*. 2012;18(41):5862–9.
19. Roth N, Biedermann L, Fournier N, Butter M, Vavricka SR, Navarini AA, et al. Occurrence of skin manifestations in patients of the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study. *PLoS One*. 2019;14(1):1–16.
20. Cohen S. Risk factors associated with extraintestinal manifestations in children with inflammatory bowel disease. *Eur J Clin Nutr*. 2019;
21. Olpin JD, Sjoberg BP, Stilwill SE, Jensen LE, Rezvani M, Shaaban AM. Beyond the bowel: Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Radiographics*. 2017;37(4):1135–60.
22. Ungureanu L, Cosgarea R, Badea M, Vasilovici A, Cosgarea I, Şenilă S. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease (Review). *Exp Ther Med*. 2019;31–7.
23. Ampuero J, Rojas-Feria M, Castro-Fernández M, Cano C, Romero-Gómez M. Predictive factors for erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(2):291–5.
24. Brenner EJ, Long MD. Diagnosis and treatment of dermatologic diseases in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(4):330–6.
25. Ribaldone DG, Pellicano R, Actis GC. The gut and the inflammatory bowel diseases inside-out: Extra-intestinal manifestations. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2019;65(4):309–18.
26. 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.
27. Garber A, Regueiro M. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, and Management. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(7).
28. Hindryckx P, Novak G, Costanzo A, Danese S. Disease-related and drug-induced skin manifestations in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(3):203–14.
29. Conrad MA, Rosh JR. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(3):577–91.
30. Iida T, Hida T, Matsuura M, Uhara H, Nakase H. Current clinical issue of skin lesions in patients with inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. 2019;12(6):501–10.
31. Blasco-Alonso J, Girón-Fernández-Crehuet F, Lendinez-Ramírez MÁ, Gallego-Gutiérrez S, Luque Pérez S, Serrano-Nieto J, et al. Metastatic Crohn's disease in

- pediatrics Javier. 2016;108(9):598–603.
32. Jang HJ, Kang B, Choe BH. The difference in extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease for children and adults. *Transl Pediatr.* 2019;8(1):4–15.
 33. Schneider SL, Foster K, Patel D, Shwayder T. Cutaneous manifestations of metastatic Crohn's disease. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(5):566–74.
 34. Carlesimo M, Abruzzese C, Narcisi A, Margagnoni G, Zerboni G, Purchiaroni F, et al. Cutaneous manifestations and gastrointestinal disorders: Report of two emblematic cases. *Clin Ter.* 2015;166(4):269–72.
 35. Skrzat A, Olczak-Kowalczyk D, Turska-Szybka A. Crohn's disease should be considered in children with inflammatory oral lesions. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2017;106(2):199–203.
 36. Pereira MS, Munerato MC. Oral manifestations of inflammatory bowel diseases: Two case reports. *Clin Med Res.* 2016;14(1):46–52.
 37. Muhvić-Urek M, Tomac-Stojmenović M, Mijandrusic-Sincic B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22(25):5655–67.
 38. Lankarani KB, Sivandzadeh GR, Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: A review. *World J Gastroenterol.* 2013;19(46):8571–9.
 39. Favia G, Limongelli L, Tempesta A, Maiorano E, Capodiferro S. Oral lesions as first clinical manifestations of Crohn's disease in paediatric patients: A report on 8 cases. *Eur J Paediatr Dent.* 2020;21(1):66–9.
 40. Hagen JW, Swoger JM, Grandinetti LM. Cutaneous Manifestations of Crohn Disease. *Dermatol Clin.* 2015;33(3):417–31.
 41. Glutsch V, Hamm H, Goebeler M. Zinc and skin: an update. *JDDG - J Ger Soc Dermatology.* 2019;589–96.
 42. Wolff K, Allen Johnson R, Saavedra A, Roh E. FitzPatrick's color atlas and synopsis of Clinical Dermatology. eighth edi. 2017. 968 p.
 43. Oliveira GM De. Case for diagnosis. 2013;88(4):660–2.
 44. Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, Leleiko NS, MacK DR, Evans JS, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(2):140–5.
 45. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer J V. *Dermatology.* Third. Bologna: Elsevier Limited, 2012;
 46. Lakatos PL, Lakatos L, Kiss LS, Peyrin-Biroulet L, Schoepfer A, Vavricka S. Treatment of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Digestion.* 2012;86(SUPPL. 1):28–35.
 47. Lee GL, Chen AYY. Neutrophilic dermatoses: Kids are not just little people. Vol. 35, *Clinics in Dermatology.* Elsevier Inc.; 2017. 541–554 p.

48. McNally A, Ibbetson J, Sidhu S. Azathioprine-induced Sweet 's syndrome : A case series and review of the literature. 2015;(July).
49. Choonhakarn C, Chaowattanapanit S. Azathioprine-induced Sweet 's syndrome and published work review. 2013;(October 2012):267–71.
50. DeFilippis EM, Magro C, Jorizzo JL. Bowel-associated dermatosis – arthritis syndrome in a patient with ulcerative colitis: an extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. 2014;7(5):410–3.
51. Heard M, Zhang M, Jorizzo JL. A case of bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome treated with ustekinumab: The importance of targeting underlying gastrointestinal disease. *JAAD Case Reports*. 2020;6(6):506–8.
52. Antonelli E, Bassotti G, Tramontana M, Hansel K, Stingeni L, Ardizzone S, et al. Dermatological Manifestations in Inflammatory Bowel Diseases. 2021;1–16.
53. Pereira E, Estanqueiro P, Almeida S, Ferreira R, Tellechea O, Salgado M. Bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome in an adolescent with short bowel syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2014;20(6):322–4.
54. Ashchyan HJ, Nelson CA, Stephen S, James WD, Micheletti RG, Rosenbach M. Neutrophilic dermatoses: Pyoderma gangrenosum and other bowel- and arthritis-associated neutrophilic dermatoses. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2018;79(6):1009–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.11.063>
55. Oldfield CW, Heffernan-Stroud LA, Buehler-Bota TS, Williams J V. Bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome (BADAS) in a pediatric patient. *JAAD Case Reports*. 2016;2(3):272–4.
56. Ehrlich S, Mark AG, Rinawi F, Shamir R, Assa A. Micronutrient Deficiencies in Children With Inflammatory Bowel Diseases. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(2):315–22.
57. Rempel J, Grover K. Micronutrient Deficiencies and Anemia in Children with Inflammatory Bowel Disease. 2021;
58. Gordon BL, Galati J, Yang S, Katz PO, Scherl EJ. Vitamin C Deficiency : An Under-Recognized Condition in Crohn 's Disease. 2020;7:10–2.
59. Al-jaouni R, Wiroth J, He X. Nutritional Deficiencies in Patients With Crohn 's Disease in Remission. 2006;12(3):185–91.
60. Levavasseur M, Becquart C, Pape E, Pigeyre M, Rousseaux J, Delaporte E. Severe scurvy : an underestimated disease. 2015;(April):1076–7.
61. Moran GW, Lim AWK, Bailey JL, Dubeau MF, Leung Y, Devlin SM, et al. Review article: Dermatological complications of immunosuppressive and anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(9):1002–24.
62. Mälkönen T, Wikström A, Heiskanen K, Merras-Salmio L, Mustonen H, Sipponen T, et al. Skin reactions during anti-TNF α therapy for pediatric inflammatory bowel disease: A 2-year prospective study. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(8):1309–15.
63. Sridhar S, Maltz RM, Boyle B, Kim SC. Dermatological Manifestations in

- Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Diseases on Anti-TNF Therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(9):2086–92.
64. Segaert S. Clinical Signs , Pathophysiology and Management of Cutaneous Side Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Am J Clin Dermatol.* 2017;
 65. Lebowhl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet.* 2018;391(10115):70–81.
 66. Glissen Brown JR, Singh P. Coeliac disease. *Paediatr Int Child Health.* 2019;39(1):23–31.
 67. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur Gastroenterol J.* 2019;7(5):583–613.
 68. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2019;
 69. Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Effectiveness of the Gluten-Free Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(1):75–9.
 70. Antiga E, Caproni M. The diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:257–65.
 71. Russo C, Wolf RL, Leichter HJ, Lee AR, Reilly NR, Zybert P, et al. Impact of a Child’s Celiac Disease Diagnosis and Management on the Family. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2020;65(10):2959–69. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06316-0>
 72. Caproni M, Bonciolini V, D’Errico A, Antiga E, Fabbri P. Celiac disease and dermatologic manifestations: Many skin clue to unfold gluten-sensitive enteropathy. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012.
 73. Leffler DA, Green PHR, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015;12(10):561–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2015.131>
 74. Reunala T, Hervonen K, Salmi T. Dermatitis Herpetiformis: An Update on Diagnosis and Management. *Am J Clin Dermatol.* 2021;(0123456789).