

## ARTIGO ORIGINAL

# Diagnóstico da Doença Inflamatória Intestinal na Criança e Adolescente

Maraci Rodrigues

*Doutora em Ciências pela Universidade de São Paulo, Ex Fellow da Universidade de Los Angeles, CA, EUA; Assistente do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo<sup>1</sup> e Gastroenterologista Pediátrica da Clínica de Especialidades Pediátricas do Hospital Israelita Albert Einstein em São Paulo<sup>2</sup>*

## RESUMO

O critério de Porto<sup>1</sup> esta alinhado com a apresentação do ESPGHAN, pois ambas as fontes chamam a atenção sobre o cuidado que se deve ter ao fazer diagnóstico da Doença Inflamatória Intestinal (DII) em crianças e adolescentes, mas principalmente em menores de 6 anos, no sentido de se afastar a possibilidade de imunodeficiências primárias e de doenças monogênicas.

A apresentação do ESPGHAN reforça que é muito importante a forma de comunicação do diagnóstico para familiares e pacientes com DII pediátrica. O profissional deve, se possível, ter um time especializado em DII pediátrica, com pediatra, gastropediatra, enfermeira, nutricionista, psicóloga, etc.

A DII tem se tornado um diagnóstico crescente em crianças de todas as idades. Esta condição tem quadro clínico particular na infância, comparado com os adultos. Realizar o diagnóstico precoce é fundamental para se evitar um impacto adicional sobre o estado nutricional, desenvolvimento pondoestatural e pubertário.

Também requer atenção as consequências da DII sobre o aspecto psicossocial da criança e do adolescente, pois é comum a ruptura escolar e atividades sociais, especialmente naqueles pacientes com a doença instável ou grave, sendo necessário a intervenção psicológica.

**Palavras chaves:** doença inflamatória intestinal, diagnóstico, diagnósticos diferenciais

## ABSTRACT

The criteria of Porto<sup>1</sup> is aligned with the presentation of ESPGHAN because both sources draw attention to the care that must be taken to make the diagnosis of Inflammatory Bowel Disease (IBD) in children and adolescents, but especially in children under 6 years old in order to exclude the possibility of primary immunodeficiencies and monogenic diseases.

The presentation of ESPGHAN reinforces that is very important the way how we introduce the diagnosis to the family and pediatric patients with IBD. Professionals should, if possible, have a team specialized in pediatric IBD, a pediatrician, pediatric gastroenterologist, nurse, nutritionist, psychologist, etc.

IBD has become an increasingly diagnosed in children of all ages. This condition has a particular clinical picture in children compared with adults. Perform early diagnosis is crucial to avoid an additional impact on the nutritional status, pondoestatural and pubertal development.

It also requires attention to the consequences of IBD on the psychosocial aspect of children and adolescents, it is common to break school and social activities, especially in those patients with unstable or severe disease, requiring psychological intervention.

**Keywords:** inflammatory bowel disease, diagnosis, differential diagnosis

## INTRODUÇÃO

A doença inflamatória intestinal (DII) pediátrica foi discutida recentemente no 49th ESPGHAN (*European Society Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) em Atenas, no curso de pós-graduação assim como durante o congresso.

Em virtude da importância do tema na pediatria, este artigo tem como finalidade popularizar os sinais e sintomas de apresentação da doença e as ferramentas do diagnóstico.

A doença inflamatória intestinal (DII) compreende a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU) e pode ser diagnosticada na infância e na adolescência em 25% dos casos. Cerca de 15% dos diagnósticos de DII permanecem como colite não definida (CND) por algum tempo na evolução da doença<sup>1</sup>.

Estes pacientes inicialmente são atendidos pelo Pediatra Geral, exigindo o reconhecimento da suspeita diagnóstica da DII na criança e no adolescente para não retardar o diagnóstico final e a avaliação em conjunto com o Gastroenterologista Pediátrico.

### Metodologia

Apresentação do tema através dos dados apresentados no 49 th ESPGHAN e a comparação com os trabalhos mais recentes da literatura, principalmente os critérios de Porto revisado para o diagnóstico da DII pediátrica.

### Desenvolvimento

As apresentações do ESPGHAN sobre o diagnóstico da DII pediátrica reforçaram que a construção do raciocínio diagnóstico deve seguir os critérios de Porto revisado em 2014<sup>1</sup>. Os critérios de Porto atualizados definem duas categorias de retocolite ulcerativa (RCU típica e atípica) e destacam que as formas atípicas da RCU devem ser tratadas como RCU. Além disso, uma nova abordagem para o diagnóstico de DII não classificada foi proposta baseada em múltiplos critérios<sup>1</sup>.

O critério de Porto<sup>1</sup> esta alinhado com a apresentação do ESPGHAN, pois ambas as fontes chamam a atenção sobre o cuidado que se deve ter ao fazer diagnóstico da DII em crianças e adolescentes, mas principalmente em menores de 6 anos, no sentido de se afastar a possibilidade de imunodeficiências primárias e de doenças monogênicas.

O diagnóstico da DII pediátrica, seguindo este critério revisado, incluem todos os seguintes passos: história clínica, exame físico, testes laboratoriais (sangue e coprocultura, incluindo os agentes *Campylobacter ssp*, *C.difficile* e calprotectina feal), endoscopia digestiva alta e ileocolonosopia com biópsias seriadas e um exame de imagem do intestino delgado.

A história e exame físico devem ser detalhadas para identificar a extratificação de risco e os diagnósticos diferenciais da DII pediátrica. Os principais pontos a serem observados nesta fase do diagnóstico, segundo o curso de pós-graduação do ESPGHAN são:

- Atenção com os sintomas iniciais e sua duração, com importância da exclusão de infecções gastrointestinais específicas (parasitárias, bacterianas e virais)
- Presença de manifestações extra-gastrointestinal
- Cálculo dos percentis do peso, estatura, índice de massa corporal (IMC) ao diagnóstico e comparação com dados pregressos
- Presença de outras doenças crônicas, como alergias, infecções
- Antecedentes de malignização ou de transplante, caracterizando a DII pós transplante, principalmente hepático, denominado de “DII de novo”
- Uso de drogas de risco para “DII-like”, exemplo: sirolimus
- Infecções prévias, risco de tuberculose (contato com Tbc, presença da marca da vacina BCG, Tbc latente)
- Estado vacinal
- História familiar de consanguinidade, DII, doenças autoimunes, imunodeficiência
- Sinais de alarme para doenças monogênicas e de imunodeficiências.

As manifestações clínicas da RCU são decorrentes de processo inflamatório contínuo na mucosa do reto, podendo atingir o colon esquerdo ou toda a extensão do cólon (pancolite), situação comum na população pediátrica. Em geral as manifestações são insidiosas, caracterizadas por diarreia, com sangue e/ou muco, urgência para evacuar, tenesmo, anemia e, algumas vezes, perda de peso. Os pacientes com manifestações fulminantes apresentam distensão e dor abdominal, diarreia sanguinolenta e febre, podendo culminar em quadro extremo de megacólon tóxico e perfuração intestinal<sup>1,2</sup>.

As manifestações clínicas da DC também dependem do local acometido ou seja, se está limitada no trato gastrointestinal superior, no intestino delgado ou no cólon, neste último caso simulando a RCU. O maior destaque entre as manifestações clínicas é a presença da dor abdominal associada a sinais de alarme como: febre, déficit de crescimento, atraso pubertário, perda de peso, palidez e acometimento perianal (fístulas, fissuras e abscessos). Às vezes, o quadro inicia-se agudamente com sintomas de abdome agudo inflamatório, simulando apendicite aguda. Os pacientes com DC ileal apresentam início da doença mais insidioso. Ao longo da evolução, poderão ocorrer complicações como subestenoses de alças intestinais, manifestadas com sintomas de suboclusão intestinal ou fístulas entero-entéricas, enterocutâneas, perianais ou para órgãos adjacentes como bexiga e genital<sup>1,2</sup>.

As medidas antropométricas incluindo peso, estatura e índice de massa corporal podem estar comprometidas ao diagnóstico<sup>3</sup> e na evolução da doença<sup>4</sup> e devem ser avaliadas no início e no retorno ambulatorial do paciente.

O retardo da puberdade e a diminuição da estatura final do adulto pode ocorrer quando a doença incide na adolescência e há atraso no diagnóstico da DII<sup>5</sup>.

A tabela 1 resume as principais diferenças clínicas entre a DC e a RCU.

No entanto, devemos estar atentos pois os sintomas iniciais podem ser atípicos, em ambas as condições, com manifestações extra-gastrointestinal, no início da doença ou durante a sua evolução<sup>7</sup>.

### Manifestações Clínicas Extraintestinais

Apesar do seu nome, a DII não é limitada ao intestino e cerca de 30% dos pacientes desenvolverão uma manifestação extra-gastrointestinal precedente ou na evolução da doença<sup>7</sup>.

A Tabela 2 resume as principais manifestações extraintestinais na DII na criança e no adolescente.

### Abordagem Diagnóstica

#### Exame físico

Os dados pregressos da estatura e do peso são essenciais para a detecção de desaceleração da velocidade do crescimento e perda de peso; além disso, deve-se observar se há presença de atraso do desenvolvimento pubertário, por meio da escala de Tanner<sup>8</sup>.

Examina-se a coloração das mucosas para detectar a presença de palidez (anemia), baqueteamento dos dedos e unhas em vidro de relógio (presente em doenças crônicas). O exame da cavidade oral pode mostrar úlceras aftosas, queilite angular e língua com diminuição das papilas (déficits de ferro, vitamina B12, ácido fólico, zinco, entre outros). Devem ser registradas alterações da pele (vitiligo, eritema nodoso ou pioderma gangrenoso).

O exame do abdome pode mostrar a parede tensa, dolorosa e a presença de massa (sugestiva de infiltração ileocecal ou abscesso). A avaliação das articulações poderá encontrar sinais de dor lombar, artrite ou de sacroileíte. A região anal deve ser inspecionada para detecção de fissuras, fístulas e abscessos perianais, mais comuns na DC<sup>1,2</sup>.

### Exames laboratoriais

Os exames de fezes devem incluir: copro-parasitológico, coprocultura e testes para toxina A e B do *Clostridium difficile*, para exclusão de outras causas de colite<sup>1,2</sup>.

Os exames de sangue iniciais devem incluir hemograma completo, pelo menos 2 marcadores inflamatórios (proteína C reativa e hemossedimentação), albumina, transaminases e gama-glutamil transpeptidase. A calprotectina fecal é superior a qualquer marcador sanguíneo para a detecção de inflamação intestinal.

É importante também avaliar:

- Teste do derivado proteico purificado de tuberculina (PPD, *purified protein derivative of tuberculin*) para afastar tuberculose
- Avaliação imunológica geral para afastar a presença de imunodeficiências primárias
- Sorologia para síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)

De acordo com um estudo de metanálise, a calprotectina fecal pode ser utilizada como biomarcador não invasivo da DII pediátrica para seleção de pacientes para ileocolonoscopia, com elevada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DII<sup>9</sup>. Outra aplicação deste método foi na diferenciação entre doença funcional e DII<sup>10</sup>.

Lembrar que resultados normais dos testes laboratoriais não excluem o diagnóstico de DII pediátrica em aproximadamente 10-20% das crianças com DII<sup>11</sup>.

Caso persista a suspeita diagnóstica de DII, mesmo com os exames de triagem normal, deve-se continuar a investigação, solicitando-se endoscopia digestiva alta e baixa com biópsias seriadas e a avaliação radiológica do intestino delgado.

Os resultados dos marcadores sorológicos para DII são geralmente negativos (ASCA, pANCA), mas quando positivo pode auxiliar os casos de DII não classificada na diferenciação em DC ou RCU<sup>12</sup>.

### Endoscopia e Histologia

A endoscopia digestiva alta e a ileocolonoscopia acompanhada de biópsia seriada dos diferentes segmentos do trato digestório (pelo menos 2 amostras em cada segmento) são os exames considerado padrão-ouro para o diagnóstico de DII, e exclui definitivamente outras etiologias virais, bacterianas e fúngicas.

De acordo com a apresentação da ESPGHAN a vantagem ao diagnóstico de acesso a múltiplas biópsias através da esofagogastro-duodenoscopia em pacientes com investigação diagnóstica (ileocolonoscopia e imagem do intestino delgado) é de cerca de 7.5% na DC pediátrica.

As características da ileocolonoscopia e microscopia da RCU pediátrica típica e da atípica foram revisadas nos critérios de Porto recentemente e estão resumidos na Tabelas 3 e 4. As características da ileocolonoscopia e microscopia da DC pediátrica estão resumidas nas Tabelas 5 e 6. As características da ileocolonoscopia e microscopia da Colite não determinada estão resumidas na Tabela 7.

### Radiologia

O método de imagem para avaliação do intestino delgado é muito importante para avaliar a extensão da doença, a gravidade, diferenciar a DC da RCU, e identificar as complicações como fístulas, abscessos e estenoses intestinal. A tendência atual é substituir o trânsito intestinal pela Enterografia com Tomografia Computadorizada (ETC) ou Enterografia com Ressonância Magnética (ERM). As vantagens da ERM são a superior resolução do contraste e a falta de irradiação ionizante, embora seja possível manter a qualidade das imagem por ETC através de reconstruções de imagem interativa<sup>13</sup>. O estudo radiológico deve incluir a Ressonância Magnética Pélvica para avaliar os casos acompanhados de abscessos e fístulas perianal<sup>14</sup>.

### Outras investigações

A realização da cápsula endoscópica é autorizada pelo *Food and Drug Administration* (FDA), nos EUA, para crianças acima de 10 anos, mas há relatos de casos de crianças com menor idade que realizaram este método diagnóstico através da introdução da cápsula por via endoscópica. Este exame possibilita a avaliação de toda a mucosa do intestino delgado, e é útil em crianças com sintomas digestivos altos persistentes e avaliação radiológica do intestino delgado aparentemente normal. A cápsula endoscópica não poderá ser realizada na presença de estenose intestinal, pois nestes casos a cápsula poderá ficar retida no local<sup>1</sup>.

A laparoscopia exploradora poderá ser útil em casos selecionados de pacientes, por exemplo, quando há possibilidade de tuberculose intestinal<sup>1,2</sup>.

### Diagnóstico Diferencial da DII pediátrica

A apresentação clínica de diarreia mucosanguinolenta pode abranger várias etiologias<sup>1,2</sup>:

- Colites infecciosas (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Aeromonas*, *Micobacterium tuberculosis* e *Entamoeba histolítica*)
- Colite pseudomembranosa (*Clostridium difficile*)
- Síndrome hemolítico-urêmica (*Escherichia coli* 0157:H7)
- Parasitárias (amebíase, estrongiloidíase)
- Virais (citomegalovírus e herpes simples)
- Vasculites (púrpura de Henoch-Schönlein e doença de Behçet)
- Febre familiar do Mediterrâneo (doença hereditária autossômica recessiva)
- Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, do inglês *acquired immunodeficiency syndrome*)
- Imunodeficiência Primária

Quando a dor abdominal recorrente é o principal sintoma em crianças, deve ser avaliada a possibilidade de se tratar de doença funcional gastrointestinal (DFGI). Assim, a identificação de características de risco podem auxiliar o pediatra reconhecer o paciente com dor abdominal funcional ou DC, evitando-se testes diagnósticos desnecessários nos pacientes portadores de DFGI e por outro lado, prevenir o atraso diagnóstico da DC<sup>15</sup>.

Outro aspecto da DII pediátrica destacado durante as apresentações do ESPGHAN foi referente a DII de início muito precoce que será descrito logo a seguir.



### **Doença Inflamatória Intestinal de início muito precoce.**

Devemos estar atentos às crianças com suspeita de DII de início muito precoce (*very early onset inflammatory bowel disease* – VEOIBD). A classificação da DII de acordo com a faixa etária<sup>16</sup> esta descrita na Tabela 8.

A apresentação do ESPGHAN afirma que as crianças com início dos sintomas de DII menores de 2 anos representam um grupo relevante de crianças com suspeita de DII monogênica (tais como alterações nos genes dos receptores da IL10RA e IL10RB, deficiência do gene da XIAP, doença granulomatosa crônica ou defeitos da função dos neutrófilos, etc), em contraste, as crianças com idades superiores a 7 anos correspondem ao grupo de pacientes com maior possibilidade de DII poligênica, assim como os adolescentes e adultos.

A apresentação do ESPGHAN refere que devido a grande variedade de apresentação clínica dessas doenças raras, o diagnóstico correto é sempre um desafio e frequentemente demorado. Em muitos casos, essas doenças não podem ser categorizadas como DII baseada no quadro histológico e imunológico. Muitas dessas condições monogênicas não respondem ao tratamento convencional da DII e são associadas com alta morbidade e mortalidade. É necessário análise genética para identificar a causa da doença, oferecer ao paciente o tratamento apropriado, que pode incluir o transplante de células tronco hematopoiéticas alogênicas e aconselhamento genético para a família.

A VEOIBD se caracteriza pela apresentação de colite grave, que pode começar antes dos três meses de vida, com déficit de crescimento, inflamação colônica extensa, envolvimento perianal, artrite, foliculite, geralmente não comprometendo o intestino delgado, sem resposta ao tratamento habitual e respondendo apenas ao transplante de medula óssea<sup>17</sup>.

A Tabela 9 destaca os principais fatores de risco para variantes monogênicas da DII.

### **Aplicação Clínica da Avaliação Imunológica e dos Testes Genéticos**

Diante da possibilidade de DII infantil ou VEOIBD deve-se adotar uma estratégia para investigação, aliando o trabalho entre o gastroenterologista e o imunologista. A apresentação do ESPGHAN

recomenda verificar se há normalidade no número de células no hemograma completo, fenotipagem dos linfócitos, imunoglobulinas A,G,M,E, função dos polimorfonucleares, e muito mais, dependendo de cada apresentação clínica.

A importância dos testes genéticos para as crianças com VEOIBD se baseia na prática clínica no tratamento dirigido para estes casos específicos em contraste com pouco valor clínico da determinação de variantes comuns na população geral. Por exemplo, a determinação de defeitos no gene NOD2 que apesar de representar o maior efeito na DII (causando dificuldade no reconhecimento e eliminação de produtos bacterianos, levando a uma resposta inflamatória longa ou ineficaz), mas são encontrados em apenas 10 a 20% da população geral e em menos de 5% dos casos positivos dos portadores ou que vão desenvolver a DC. Em contrapartida, nas doenças monogênicas, o achado do gene variante esta na maioria das vezes associado à VEOIBD<sup>18</sup>.

Até o momento já foram descobertos pelo menos 50 genes isolados que causam formas monogênicas de DII. Na prática clínica, os testes individuais dos genes não é prático e além disso oneroso. Os kits comerciais que cobrem estes principais genes estão chegando ao mercado.

Foram identificados vários defeitos genéticos que alteram a função da barreira epitelial intestinal, defeitos na função fagocítica do neutrófilo, defeitos genéticos responsáveis por hiper ou auto-inflamação, alterações da função imune da célula T reguladora entre outros<sup>16</sup>. A tabela 10 mostra os principais genes associados com as doenças bem reconhecidas como DII de início muito precoce.

Em relação aos temas livres apresentados sobre o tema DII pediátrico no ESPGHAN, destaco o trabalho sobre Doença Inflamatória de Início muito precoce.

Rummele et al apresentaram no ESPGHAN sob forma de poster as características de 10 pacientes portadores de defeitos na sinalização da IL-10. Não houve diferença significativa no início dos sintomas entre as crianças com defeitos na IL10RB, IL10RB e IL10. Os pacientes apresentavam na maioria diarreia sanguinolenta, abscessos e fistulas perianal. Todos os pacientes apresentavam inflamação colônica grave, com envolvimento do ceco e do canal anal, com lesões aftoides e ulcerações profundas. Nenhuma criança apresentava envolvimento do íleo na primeira ileocolonosopia. A maioria tinha pancolite e 50% apresentava granuloma. Cerca de

5/6 dos pacientes com defeito na IL10RB tinham folliculite, 1/2 dos pacientes com defeito IL10RA tinham lesão eczematosa; todos apresentavam infecções no trato respiratório superior, sepse relacionado ao cateter e 1/2 dos pacientes com defeito na IL10RA tinha alergia alimentar e 1/6 dos pacientes com defeito IL10-RB tinha artrite. Em relação ao tratamento, todos os pacientes com defeito na IL-10 receberam corticoide, jejum, nutrição parenteral total e agentes imunossupressores (azatioprina, metotrexato, anti-TNF). Em relação ao tratamento cirúrgico, 6 pacientes foram submetidos a colectomia com ileostomia, média da idade de 26 meses. O tipo de defeito molecular no eixo da IL10 não impactou na resposta terapêutica. Seis pacientes foram submetidos a transplante de célula tronco com excelente resultado.

Outro tema livre de destaque foi apresentado por Charbit-Henrion et al a respeito do uso de um painel dos alvos principais para o diagnóstico molecular precoce de VEOIBD, para definir o tratamento mais apropriado, reduzir a morbidade e aumentar a expectativa de vida. Os autores escolheram um painel de sequenciamento de genes alvos que já foi testado previamente em uma pequena coorte com foco em imunodeficiência primária por Kammermeier et al em 2014. Os autores aplicaram a mesma técnica em um coorte de 173 crianças com enteropatia monogenética não determinada, denominada coorte de Genius, desde 2009, envolvendo 30 centros, a maioria em países europeus, para verificar a sensibilidade e acurácia na identificação da DII monogenética. Eles utilizaram um Kit personalizado denominado de Agilent's SureSelectXT, constituído de 68 genes alvos. O resultado foi o encontro da alteração genética em 30/173 (17.3%) das crianças. Quando comparado as técnicas de sequenciamento de painel de genes versus o sequenciamento do exoma total foi obtido o diagnóstico da enteropatia monogenética em 36% versus 28% respectivamente, e apesar do último detectar fenótipos atípicos e intermediários, o primeiro é mais custo-efetivo e possível de ser realizado em laboratório clínico. Se negativo devesse ser prosseguido com mais estudo genético e se positivo deve-se avançar com testes específicos para avaliação da função do gene.

Outro tema livre neste contexto foi apresentado por Wienke et al sobre a mutação do STAT3 em uma criança com enteropatia IPEX-like devido a excessiva produção de IL-17. Os autores ressaltam que a síndrome IPEX é uma doença genética

ligada ao X, caracterizada por desregulação imune, poliendocrinopatia, enteropatia autoimune. Por outro lado, a síndrome IPEX-like é caracterizada por poli-autoimunidade, não está ligada ao cromossomo X e não tem alteração no linfócito T regulador e a hipótese é uma mutação no gene da STAT 3, responsável pela hiperativação da IL17, hiperativação do linfócito B com aumento das imunoglobulinas A e G. No caso foi identificada uma mutação Pro471 Arg STAT3, confirmando a hipótese diagnóstica e permitindo um tratamento específico.

### **Comunicação do diagnóstico de DII para a família e paciente**

A apresentação do ESPGHAN reforça que é muito importante a forma de comunicação do diagnóstico para familiares e pacientes com DII pediátrica. No início a comunicação deve ser realizada com o paciente e ambos os pais, mesmo os pais são separados.

O profissional deve se possível ter um time especializado em DII pediátrica, com pediatra, gastropediatra, enfermeira, nutricionista, psicóloga, etc. O Gastropediatra deve comunicar o diagnóstico, os demais participantes do grupo podem estar presentes. Evitar os momentos pós-endoscopia, quando a criança está cansada ou com fome. Se possível na presença da psicóloga do grupo. Escolha um lugar silencioso e calmo. Falar primeiro com o paciente, seja honesto, fale devagar com pausas. Dê tempo ao paciente para entender e fazer perguntas. Dê uma perspectiva positiva. Explique que não há cura, mas há boas opções de tratamento. Explique que o objetivo do tratamento é controlar a inflamação, induzir e manter a remissão da doença (com cicatrização da mucosa intestinal), vida normal, com esporte e educação, e crescimento e desenvolvimento da puberdade normal.

Valorizar os aspectos psicológicos do paciente, explique que a DII não é causada pelo estresse, mas que a DII pode causar estresse. Programação para curto prazo: vacinação completa. A longo prazo: frequência das visitas no ambulatório de DII pediátrica e dê caminhos de informação por escrito.

### **Conclusão**

A DC tem se tornado um diagnóstico crescente em crianças de todas as idades. Esta condição tem quadro clínico particular na infância, comparado com os adultos. Realizar o diagnóstico precoce é fundamental para se evitar um impacto adicional









**Tabela 1.** Principais diferenças no quadro clínico entre a DC e a RCU

Quadro clínico	DC	RCU
Hematoquezia	Rara	Comum
Fezes com muco	Rara	Comum
Doença do intestino delgado	Sim	Não (exceto ileíte de refluxo)
Pode afetar o trato gastrointestinal (TGI) alto	Sim (gastrite focal, presença de microgranuloma não caseoso)	Não
Massa abdominal	Às vezes, no quadrante inferior direito	Raro
Manifestações extraintestinais	Comum	Comum
Obstrução do delgado	Comum	Raro
Obstrução de cólon	Comum	Raro
Fístulas e doença perianal	Comum	Não

Fonte: modificado de Baumgart & Sandborn<sup>6</sup>.

**Tabela 2.** Prevalência das manifestações extraintestinais em crianças e adolescentes

Manifestação extraintestinal	Prevalência na RCU (%)	Prevalência na DC (%)
Pioderma gangrenoso	Relato de casos	–
Artrite	3,8	–
Osteoporose e osteopenia	24 a 25	8 a 41
Déficit de crescimento	28	81
Nefrolitíase	3,2	Relato de casos
Hepatite autoimune	1,3	–
Uveíte	0,63	–
Amiloidose	Relato de casos	–
Alteração vascular	0,63	4,2
Pancreatite	2,5	3,9
Anemia	40,5	69

Fonte: modificado de Jose & Heyman<sup>7</sup>.

**Tabela 3.** Classificação da RCU típica

<b>Apresentação</b>	<b>Ileocoloscopia</b>	<b>Microscopia</b>
Típica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doença contínua a partir do reto</li> <li>• Sem envolvimento do delgado, exceto ileíte de backwash</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• distorção arquitetural</li> <li>• linfoplasmocitose basal</li> <li>• doença mais severa distal</li> <li>• Ausência de granulomas</li> </ul>

Modificado de Levine A et al<sup>1</sup>.**Tabela 4.** Classificação da RCU Atípica

<b>Apresentação Atípica</b>	<b>Macroscopia</b>	<b>Microscopia</b>
<b>1. Ausência de inflamação: reto e sigmoide (5-30%)</b>	Sem doença no reto ou reto-sigmoide	presente nos segmentos envolvidos
<b>2. Curta duração</b>	Contínua, mas pode poupar reto	sem sinais de cronicidade ou distorção de cripta
<b>3. Acometimento Cecal (2%)</b>	Doença do lado esquerdo e ceco, aparência normal entre os 2 segmentos	Inflamação focal, o restante com sinais típicos
<b>4. Trato Gastrointestinal alto (4-8%)</b>	Pequenas erosões ou úlceras gástricas não serpiginosas ou lineares	Gastrite focal ou difusa, sem granuloma (exceto peri-cripta)
<b>5. Colite aguda grave</b>	Doença contínua a partir do reto	Inflamação transmural ou úlceras profundas

Modificado de Levine A et al<sup>1</sup>.**Tabela 5.** Quadro da Ileocoloscopia da DC Pediátrica Luminal

<p><b>Achados Macroscópicos Típicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Úlceras aftosas na mucosa</li> <li>• Ulceração linear ou serpiginosa</li> <li>• Aspecto calcetado</li> <li>• Estenose intestinal com dilatação pré-estenose</li> <li>• Lesão perianal: fístula, abscesso, estenose retal, úlcera canal anal, plicomas grandes e inflamados</li> <li>• Lesão em salto</li> <li>• Úlceras jejunais ou ileal</li> </ul>	<p><b>Achados Macroscópicos não específico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema, eritema, friabilidade,</li> <li>• Granularidade, exsudato,</li> <li>• Perda do padrão vascular</li> <li>• Úlcera aftosa isolada</li> <li>• Lesão perianal: fissural anal linha média, plicoma pequeno</li> </ul>
---	---

Modificado de Levine A et al<sup>1</sup>.

**Tabela 6.** Quadro Microscópico da DC Pediátrica

<p><b>Achados Macroscópicos Típicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Granuloma não caseoso ( longe de ruptura de cripta)</li> <li>• Inflamação crônica focal</li> <li>• infiltrado inflamatório transmural</li> <li>• Fibrose submucosa</li> </ul>	<p><b>Achados Macroscópicos não específico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Granuloma adjacente a ruptura de cripta</li> <li>• Infiltrado inflamatório leve na LP</li> <li>• Erosão ou ulceração da mucosa</li> <li>• Sinais de cronicidade: mudanças da arquitetura de criptas,metaplasia de célula de paneth e depleção de células mucosas</li> </ul>
--	---

Modificado de Levine A et al<sup>1</sup>.

**Tabela 7.** Diagnóstico de DII não determinada

<p><b>Apresentação Inicial com Fenótipo de Colite não Tratada mas deve ser diagnosticado como DII não determinada ( 5% dos casos)</b> <b>*pelo menos 1 característica</b></p>
1. Semelhante a RCU mas poupa reto (macro e microscopia)
2. Significativo déficit de crescimento (velocidade de crescimento < 2 DP) não explicado por outras causas
3. Inflamação transmural na ausência de colite intensa, as demais características semelhante RCU
4. Úlcera esofágica ou duodenal, não explicada por outra causa (H.pylori, NSAIDs, doença celíaca)
5. Úlceras aftosas gástrica múltiplas não explicada por outras causas ( H.pylori, NSAIDs)
6. ASCA (+)na presença de p-ANCA (-)
7. Gradiente inverso de inflamação da mucosa (proximal > distal, exceto reto poupado)

Modificado de Levine A et al<sup>1</sup>.

**Tabela 8.** Subgrupos de Doença Inflamatória Intestinal Pediátrica de acordo com a idade

<b>Grupo</b>	<b>Média da idade ( anos)</b>
DII de início	Menores de 17 anos
DII de início precoce	Menores de 10 anos
DII de início muito precoce	Menores de 6 anos
DII infantil	Menores de 2 anos
DII neonatal	Primeiros 28 dias de vida

Adaptado de Uhlig et al<sup>16</sup>

**Tabela 9.** Crianças de Risco para Variantes Monogênicas de DII

1. DII de início precoce (< 6 anos) e muito precoce (< 2 anos)
2. Presença de mais de uma criança com VEOIBD na família
3. Consanguinidade
4. Alterações de Imunodeficiência na família
5. “Sinais de alarme” para imunodeficiência primária ( infecções recorrentes)
6. Doenças autoimunes
7. Anormalidades cutâneas (eczema congênito, albinismo) , distrofia das unhas e alterações do cabelo (tricorrexis nodosa)
8. Manifestações graves iniciais ou no curso da doença (fístulas perianal)
9. Neutropenia, trombocitopenia e diminuição de imunoglobulina na ausência de drogas imunossupressoras
10. Refratariedade à terapia padrão da DII

Modificado de Levine A et al<sup>1</sup>.**Tabela 10.** Genes associados com as doenças bem reconhecidas como DII de início muito precoce.

Função	Gene	Condição associada
<b>Defeito na barreira epitelial</b>	COL7A1	Epidermólise bolhosa distrófica
	FERMT1	Síndrome Kindler
	IKBKG	Displasia ectodérmica ligada ao X e imunodeficiência
	ADAM17	Deficiência ADA-17
	GUCY2C	Diarreia familiar
<b>Neutropenia e Defeitos da fagocitose dos neutrófilos</b>	CYBB,CYBA,NCF1, NCF2,NCF4	Doença granulomatosa crônica
	SLC37A4	Doença depósito glicogênio tipo 1b
	G6PC3	Neutropenia congênita
	ITGB2	Deficiência adesão neutrófilos
<b>Hiper e auto-inflamação</b>	MVK	Deficiência quinase mevalonato
	PLCG2	Defeito fosfolipase C2
	MEFV	Febre Mediterraneo Familiar



	STXBP2	Linfocitose Hematofagocítica Familiar tipo 5
	XIAP	Síndrome linfoproliferativa ligada X 2
	SH2D1A	Síndrome linfoproliferativa ligada X 1
	HPS1,HPS4,HPS6	Síndrome Hemansky-Pudlak
	ICOS	Imunodeficiência comum variável tipo1
	LRBA	Imunodeficiência comum variável tipo 8
	BTK,PIK3R1	Agamaglobulinemia
	CD40LG, AICDA	Síndrome Hiper-IgM
	WAS	Síndrome Wiskott-Aldrich
	DCLRE1C	Síndrome Omenn
	DOCK8	Síndrome Hiper IgE
	SKIV2L, TTC37	Síndrome Tricohepatoentérica
	PTEN	Síndrome tumor hamartoma PTEN
<b>Células T reguladora e regulação imune</b>	FOXP3, IL2RA	Desregulação imune ligada X, poliendocrinopatia, enteropatia
	IL10RA, IL10RB, IL10	Defeitos da sinalização da IL10
<b>Defeitos da inervação intestinal</b>	RET	Doença Hirschsprung

Modificado de Uhlig et al<sup>16</sup>.